



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

---

---

**“SÍNTESIS DE ANILLOS AZABICICLOS DERIVADOS DE  
INDOLIZIDINAS Y AZEPINOZILIDINAS.”**

**T E S I S.**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRA EN CIENCIAS QUÍMICAS.**

**P R E S E N T A**

**Q. ZAIRA ARGELIA SANTOS SÁNCHEZ.**

**DIRECTOR DE TESIS.**

**DR. MOISÉS ROMERO ORTEGA.**

**ASESORES.**

**Dra. María Aydée Paulina Fuentes Benites.**

**Dr. Marcos Hernández Rodríguez.**



**TOLUCA DE LERDO, MÉXICO.**

**OCTUBRE 2018.**

*A mí,*

*Nunca olvides lo que eres capaz de lograr y hasta donde quieres llegar.*

A DIOS.

Por nunca abandonarme, por manifestarse en mi vida de diferentes maneras y guiarme hacia el camino correcto.

A mi madre María Concepción Sánchez Becerril.

A ella le agradezco todo, sus consejos, regaños y aquellas ocasiones en las que solo me escucha sin interrupciones, gracias por tanto amor!

A Dulce María Mejía Nuñez.

Por tu apoyo, por tu amor, consejos, entrega; sin ti, estos últimos 9 años no habrían sido lo mismo, gracias infinitas naca!

A Yazmín Itzel Hidalgo Mercado.

Gracias amiguita por tu apoyo todos esos días en el laboratorio, por las crisis experimentales y alegrías cuando todo fluía. Gracias por esa bonita amistad que surgió dentro de todo el caos que nos inundaba.

A Sonia Ruiz Colín.

Chiqui mil gracias por tus consejos (que muy pocas veces sigo), gracias por las risas, novelas, aventuras vividas, ese tiempo has contribuido bastante en mi vida para poder llevarla a flote.

A Susana García Argueta.

Por haber llegado a mi vida y convertirme en una gran amiga, por ser mi nalga, aconsejarme y estar conmigo en las buenas y en las malas. Esto solo es el comienzo de una gran amistad.

A María José Ortega Archundia.

Por inyectarle chispa a mi vida, por ser la prima que siempre espere tener y por permitirme ser parte de tu vida, espero en verdad ser un buen ejemplo para ti.

A José Enrique Lara.

Por tu apoyo, por estar cada vez que te necesito, por tener las palabras exactas y por ser ese gran hermano y amigo que sin importar la hora o distancia ahí está al pie del cañón.

A la M. en C. María de las Nieves Zavala Segovia.

Por su entrega y apoyo en la realización de la espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de todos los compuestos generados así como por su amistad y sus tan oportunos y acertados consejos.

A mis revisores.

Por disponer de su valioso tiempo en la revisión de este trabajo, sus ideas contribuyeron a agregarle valor a nuestra investigación.

Al departamento de Química Orgánica por el apoyo para la realización de este proyecto.

A mis compañeros de Laboratorio, los cuales hicieron más livianas todas aquellas tardes de trabajo.

A CONACYT por la beca asignada de estudios de posgrado con folio

*“La química eres tú tocando mi brazo y eso prende fuego a mi mente.” **Nayyirah Waheed***

*“El científico trata de satisfacer sus propias ansiedades humanas.” **Angel Goñi Jordán***

*“El experimentador que no sabe lo que está buscando no comprenderá lo que encuentra.” **Claude Bernard***

## Índice.

<b>Contenido</b>	<b>Página</b>
Dedicatorias.....	iii
Agradecimientos.....	iv
Índice.....	vi
Abreviaturas.....	vii
Resumen.....	1
Antecedentes.....	2
Objetivos.....	15
Discusión de resultados.....	16
Sección experimental.....	36
Conclusiones.....	47
Referencias.....	48
Anexos.....	50

## Abreviaturas.

<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo.
<b>J</b>	Constante de acoplamiento.
<b>cc</b>	Cromatografía en columna.
<b>ccf</b>	Cromatografía en capa fina.
<b>DIB</b>	Diacetoxiyodobenceno.
<b>DIBAL-H</b>	Hidruro de diisobutilaluminio.
<b>DCM</b>	Diclorometano.
<b>DMAP</b>	<i>N,N</i> -Dimetilaminopiridina.
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida.
<b>Equiv</b>	Equivalentes.
<b>°C</b>	Grados centígrados.
<b>g</b>	Gramos.
<b>mg</b>	Miligramos.
<b>Hex</b>	Hexanos.
<b>Hz</b>	Hertz.
<b>h</b>	Horas.
<b>MeOH</b>	Metanol.
<b>IE</b>	Impacto electrónico.
<b>MHz</b>	MegaHertz.
<b>mL</b>	Mililitros.
<b>mmol</b>	Milimol.
<b>min</b>	Minutos.
<b>ppm</b>	Partes por millón.
<b>pf</b>	Punto de fusión.
<b><i>m/z</i></b>	Relación masa-carga.
<b>Red-Al</b>	Dihidruro aluminio bis(2-metoxietoxi) de sodio.
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia magnética nuclear de carbono.
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno.
<b>ta</b>	Temperatura ambiente.
<b>MS</b>	Espectrometría de masas.
<b>δ</b>	Desplazamiento químico.
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano.

**Resumen.**

En la química orgánica sintética, la importancia de los iones *N*-aciliminio (*N*- acilimonio) radica en su funcionalización. Una de las muchas aplicaciones que presentan estos iones, es la construcción de anillos azabíclicos como indolizidinas y pirroloazepinolizidinas, productos naturales derivados de alcaloides, muchos de los cuales exhiben actividades biológicas variadas.

El presente trabajo tuvo como objetivo el desarrollo de una ruta sintética para la obtención de compuestos azabíclicos derivados de la dihidroindolizidinona y la dihidropirroloazepinolizidinona en buenos rendimientos, a partir de la *N*- Boc- succinimida y mediante el cierre del anillo por una reacción de metátesis de alquenos.

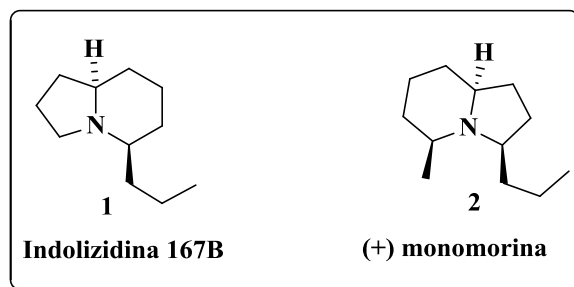
La ruta sintética comenzó con la síntesis de imidas *N*-sustituidas que se obtuvieron en excelentes rendimientos, seguida por su reducción parcial con borohidruro de sodio bajo diferentes condiciones de reacción para obtener las respectivas 5-hidroxi-2-pirrolidinonas (86%-94%). Posteriormente, se describe una metodología nueva y sencilla para el acoplamiento entre un halogenuro orgánico y los derivados de 5-hidroxi-2-pirrolidinonas *N*-sustituidas en una sola etapa de reacción, donde se genera el respectivo ion *N*-aciliminio a partir de su precursor y se lleva a cabo el acoplamiento del halogenuro orgánico mediante la reacción de Reformatsky obteniendo los respectivos derivados en rendimientos entre 25-57%.

Posteriormente, se llevó a cabo la *N*- alquenilación a través de una reacción ácido-base con NaH y se adicionaron los bromuros de alqueno correspondientes (bromuro de alilo y 4-bromo-2-butenilo) logrando la obtención de los compuestos diolefínicos en rendimientos moderados. Finalmente se concluyó con la reacción de metátesis de alquenos utilizando el catalizador de Grubbs de segunda generación, para formar los anillos azabíclicos en buenos rendimientos.

**Antecedentes.**

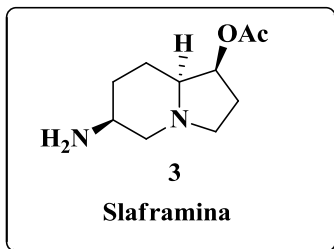
Los compuestos heterocíclicos que en su estructura contienen al átomo de nitrógeno son abundantes en la naturaleza y generalmente exhiben diversas e importantes propiedades biológicas. Una familia importante dentro de los alcaloides son los sistemas azabicíclicos,<sup>1</sup> dentro de los cuales los núcleos básicos de pirrolizidinas,<sup>2</sup> indolizidinas<sup>3</sup> y pirroloazepinolizidinas,<sup>4</sup> se encuentran como estructuras centrales de numerosos derivados de alcaloides naturales y han servido como base para la preparación de compuestos sintéticos con propiedades biológicas y farmacológicas interesantes. Muchas estrategias sintéticas tanto racémicas como estereoselectivas para este tipo de sistemas azabicíclicos han sido reportadas en la literatura química, pues se ha visto que pequeñas modificaciones en la estructura de estos núcleos, inducen a cambios significativos en su actividad biológica; es por ello que la preparación eficiente de estas potentes sustancias es de gran interés y actualmente constituye un reto en el área de la síntesis orgánica.

Entre los anillos azabicíclicos, principalmente los derivados indolizidinas son modelos atractivos para su síntesis química debido a su importancia, escasez y marcada actividad biológica. Algunos ejemplos de esta clase de alcaloides son la indolizidina 167B **1**, que es un constituyente menor de la piel de una rana nativa de la Isla de Colón Panamá, que actúa como bloqueador de la transmisión neuromuscular; y la (+)-monomorina **2**, que es la feromona de la hormiga *Monomorium pharaonis*.<sup>5</sup>



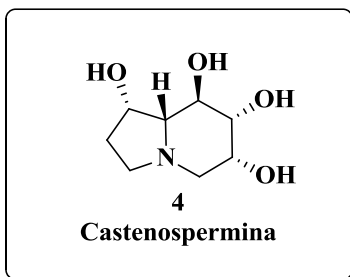
*Figura 1. Alcaloides derivados de la Indolizidina.*

La indolizidina slaframina **3**, es un metabolito del hongo *Rhizoctonia Leguminecela*, la cual ha sido estudiada biológicamente y se ha encontrado como un posible candidato para el tratamiento de la fibrosis quística.<sup>6</sup>



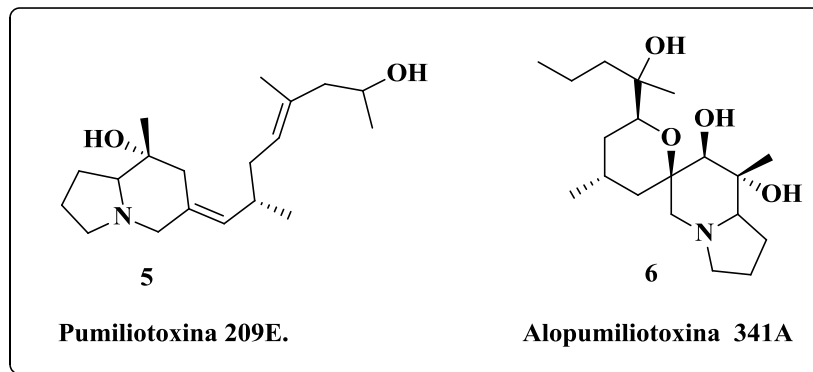
*Figura 2. Alcaloide derivado de indolizidina*

Otro ejemplo de un alcaloide derivado de indolizidina es la castenospermina **4**, la cual en los últimos años ha adquirido gran importancia debido a las diferentes aplicaciones que se le han encontrado, entre las cuales está la de un potente inhibidor de glicosidasas.<sup>7</sup>



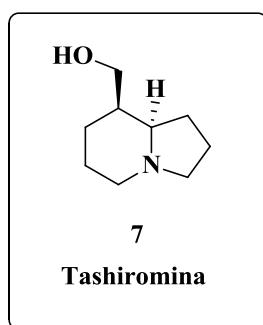
*Figura 3. Alcaloide derivado de indolizidina.*

Una de las propiedades más significativas de los sistemas azabíclicos de tipo indolizidinas, es su extrema toxicidad. Frecuentemente se encuentran en las glándulas de la piel de ciertos anfibios, que las utilizan para su protección contra sus depredadores. Sin embargo, con el paso de los años se han encontrado aplicaciones muy interesantes para ellos. Por ejemplo, dentro de la familia de las pumiliotoxinas, la *pumiliotoxina 209E* **5** y la *alopumiliotoxina 341A* **6** que presentan posible aplicación en el tratamiento de enfermedades cardíacas.<sup>8</sup>



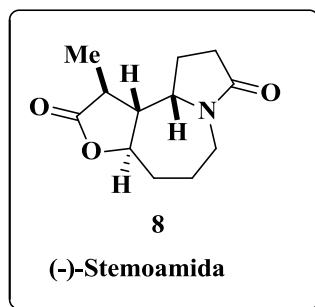
*Figura 4. Alcaloides de la familia pumiliotoxina.*

Asimismo en años más recientes fue reportada la síntesis de la tashiromina<sup>9</sup> **7** la cual también es un alcaloide de tipo indolizídínico que posee interesante actividad como agente antitumoral.



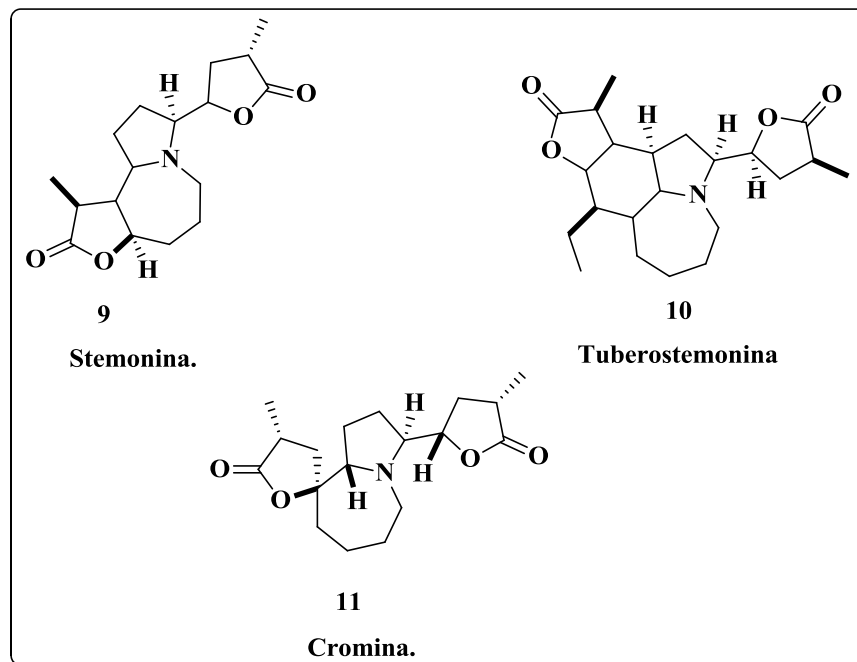
*Figura 5. Alcaloide derivado de la indolizidina.*

En la naturaleza también se pueden encontrar algunos alcaloides con estructura base de pirroloazepinolizidinas y aunque estos no sean tan abundantes, se han podido extraer en pequeñas cantidades, tal es el caso de la familia de plantas *Stemonaceae* que es sumamente rica en alcaloides bioactivos. Uno de los mejores ejemplos con respecto al tipo de alcaloides que se encuentran es la (-)-stemoamida **8**, principalmente en los extractos de la raíz de esta planta, la cual ha sido utilizada en la medicina tradicional china y japonesa para el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como bronquitis y tuberculosis.<sup>10</sup>



*Figura 6. Alcaloide derivado de pirroloazepinolizidinas.*

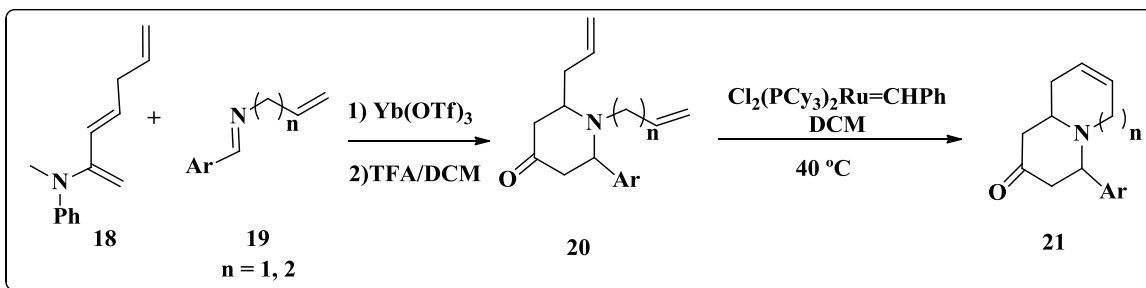
Además de la stemoamida en los extractos de las hojas y raíces de la *stemona tuberosa*, se encuentran otros alcaloides de la misma familia en cantidades más pequeñas. Estos sustratos también poseen propiedades que contrarrestan algunos desordenes respiratorios.<sup>10</sup> (Figura 7).



*Figura 7. Alcaloides derivados de pirroloazepinolizidinas.*

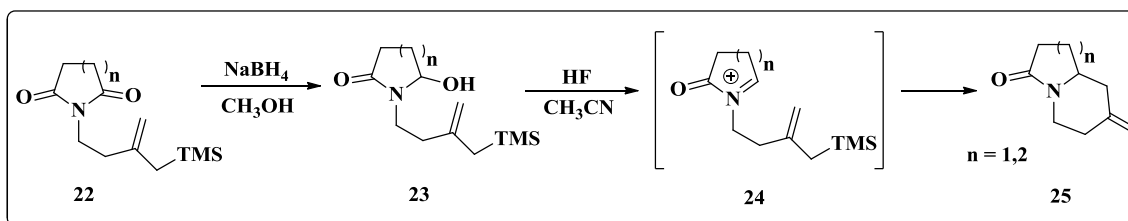
Hasta la fecha, existe un gran número de procesos de síntesis reportadas en la literatura química para la preparación de sistemas azabicíclicos, todos ellos partiendo de diversos sustratos. Tal es el caso de la estrategia realizada por Beckwith y Evans,<sup>11</sup> que ocurre mediante una ciclación vía radicales, utilizando hidruro de tributil estaño o hidruro de





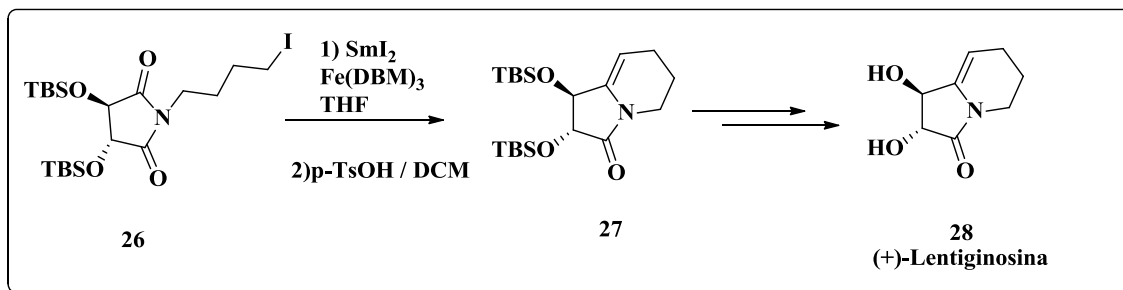
*Esquema 3. Síntesis de azabiciclos a través de una reacción imino-Diels-Alder.*

Por otra parte, en 1985 Remuson<sup>14</sup> publicó una ciclación intramolecular interesante a través de un procedimiento típico de alilsilanos. La alta nucleofilicidad del doble enlace, provocada por el carácter electropositivo del átomo de silicio, favorece una reacción de ciclación sobre el ion *N*-aciliminio, produciendo indolizidinas y quinolizidinas dependiendo del tamaño del anillo en la hidroxipirrolidinona en rendimientos superiores al 80%. (Esquema 4)



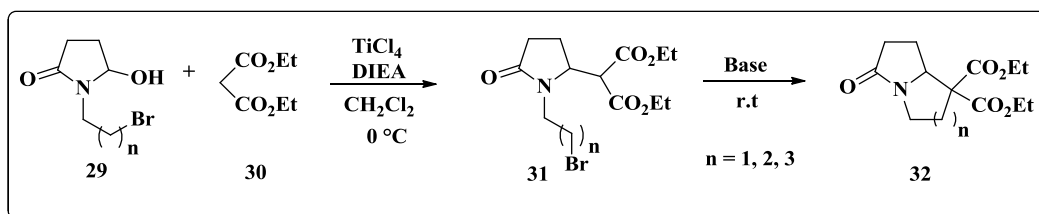
*Esquema 4. Estrategia de ciclación intramolecular a través de Alilsilanos.*

En el año 2004, J. Dereck y colaboradores reportaron la obtención del producto natural (+)-Lentiginosina, un alcaloide azabíclico de tipo indolizídínico. En su ruta sintética usó como paso clave una reacción de ciclación intramolecular sobre el anillo succínico que se puede derivar del ácido *L*-tartárico mediada por  $\text{SmI}_2$ , observándose que sucede una reacción de deshidratación a través de la formación de un ion *N*-aciliminio que sirve como intermediario clave para llegar al producto final.<sup>15</sup> (Esquema 5)



Esquema 5. Síntesis de la (+)-Lentiginosina.

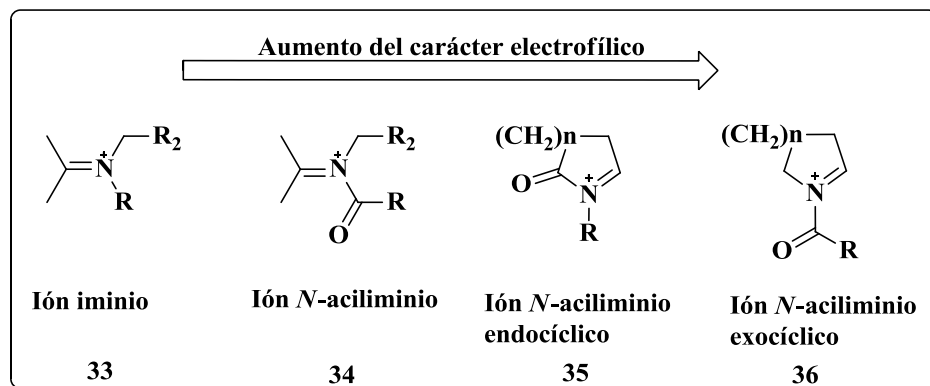
Asimismo, en el año 2007 nuestro equipo de trabajo reportó una metodología para la síntesis de núcleos de tipo azabíciclo, a partir de los *N*- $\omega$ -bromoalquil-5-hidroxi-2-pirrolidinonas. Estos sustratos son precursores de iones *N*-aciliminio de tipo endocíclico cuando se tratan bajo condiciones ácidas. Por esta razón, la condensación de estos intermediarios con malonato de etilo en presencia de  $\text{TiCl}_4$  y DIEA, seguida de una ciclización intramolecular bajo condiciones básicas, provee una ruta conveniente para núcleos de pirrolizidinas, indolizidinas y pirroloazepinolizidinas en buenos rendimientos (Esquema 6).<sup>16</sup>



Esquema 6. Síntesis reportada por nuestro grupo para sistemas azabíciclicos.

Como se puede apreciar, el uso de los iones *N*-aciliminio constituye una estrategia bastante interesante para sintetizar este tipo de estructuras, debido a que pueden llevar a cabo la formación de enlaces carbono-carbono tanto de forma intermolecular como intramolecular, además de que el ion iminio, al ser un sustrato con características proquirales, podría conducir a la obtención de moléculas de manera estereoselectiva.<sup>17</sup>

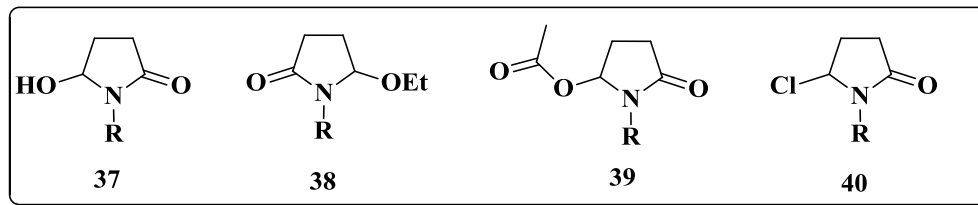
En este contexto, los iones iminio presentan átomos de carbono altamente electrofílicos, que se usan frecuentemente para la formación de enlaces carbono-carbono y se han usado como intermediarios claves para la formación de una gran variedad de derivados heterocíclicos nitrogenados.<sup>18</sup> Dentro de este tipo de iones, se ha encontrado que dependiendo donde el átomo de nitrógeno se encuentre sustituido por un grupo acilo, hará que el átomo de carbono electrofílico tenga una reactividad mucho mayor.<sup>19</sup> (Esquema 7)



*Esquema 7. Carácter electrofílico de los iones iminio.*

Debido al carácter electroattractor del grupo acilo unido al átomo de nitrógeno, el carbono del ion iminio, ahora se encuentra más deficiente en densidad electrónica, ocasionando de esta manera que los iones *N*-aciliminio sean más reactivos con respecto a la adición nucleofílica que los iones *N*-alquiliminio.

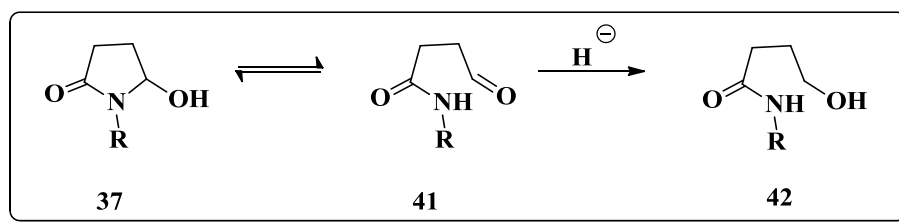
Como se puede apreciar en algunos de los reportes antes mencionados encontrados en la literatura química, las  $\omega$ -hidroxilactamas son los precursores más utilizados para la formación de los iones *N*-aciliminio; sin embargo, son diversos los compuestos que pueden servir para la formación de estos iones *N*-aciliminio. Entre los principales derivados podemos mencionar además del grupo hidroxilo, grupos con mayor carácter saliente como el derivado alcoxi- **37**, acetoxi- **38**, mesiloxi- **39** o halogenuro **40** (Esquema 8). En muchos casos, los mismos precursores  $\omega$ -hidroxi- o  $\omega$ -alcoxilactamas son convertidos directamente en la especie ion *N*-aciliminio para llevar a cabo una reacción de adición o ciclación, en lugar de aislarlos y purificarlos.



*Esquema 8. Precursores de iones N-aciliminio.*

Para el caso específico de los precursores más comúnmente usados para la formación de iones *N*-aciliminio de tipo endocíclicos, se tratan derivados *N*-sustituídos de  $\omega$ -hidroxilactamas con un ácido de Lewis o un ácido prótico. Las  $\omega$ -hidroxilactamas se preparan generalmente por la reducción química del grupo carbonílico de la imida cíclica *N*-sustituída correspondiente.

Speckamp en 1971 desarrolló la reducción de un solo grupo carbonilo por el tratamiento con un exceso de NaBH<sub>4</sub> bajo condiciones ácidas.<sup>20</sup> Aunque la reducción de imidas con NaBH<sub>4</sub> es muy conocida y ampliamente estudiada en años anteriores, el problema principal ha sido la forma de evitar la sobre-reducción del hemiaminal generado como intermediario de la reacción, ya que éste tiende a abrirse con facilidad a la amida-aldehído **41** con una subsiguiente reducción del grupo aldehídico a la respectiva amida-alcohol **42**.

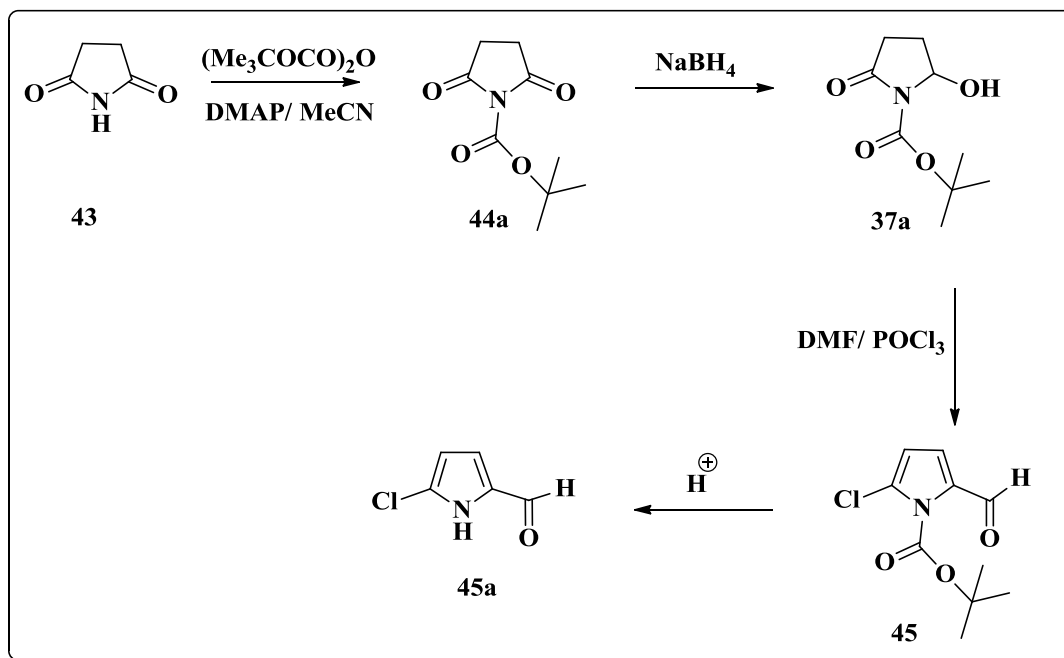


*Esquema 9. Equilibrio químico durante la reducción de imidas.*

Entre los agentes reductores más utilizados para la reducción de imidas son el hidrógeno molecular a través de una reducción catalítica, así como los derivados de hidruros de boro (NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, NaBH(CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, etc.) y los hidruros de aluminio (DIBAL-H, Red-Al) como medios de reducción química.

En 1990, nuestro grupo de investigación reportó<sup>21</sup> una serie de imidas *N*-sustituídas así como su reducción parcial utilizando como agente reductor el NaBH<sub>4</sub> variando solamente disolventes y temperaturas, enmarcando el caso particular de la *N*-*t*-butoxicarbonil-succinimida, en donde se reporta su reducción a -40° con un rendimiento aceptable,

obteniendo el succinimidal correspondiente (Esquema 10); sin embargo durante este trabajo de investigación también resulto interesante descubrir la labilidad que poseía el grupo *t*-butoxicarbonilo pues al llevar a cabo la reacción de Vilsmeier- Haack debido al medio ácido sobre el sustrato **45a** se obtiene el respectivo NH-pirrol como único producto.<sup>21</sup>



*Esquema 10. Síntesis del N-tert-butoxicarbonil-succinimida.*

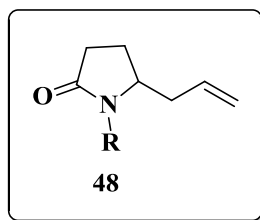
Esta serie de antecedentes originaron el interés por el diseño de una ruta sintética para obtener un intermediario útil en la preparación de alcaloides azabíclicos. De esta manera, se encontró reportado en la literatura que en el año 2008 Toyooka y colaboradores<sup>22</sup> utilizaron a la *N*-H-5-*alil*-2-pirrolidinona para la síntesis de alcaloides azabíclicos derivados de la indolizidina como la monomorina en forma enantioselectiva.



*Esquema 11. Síntesis de la (-) monomorina.*

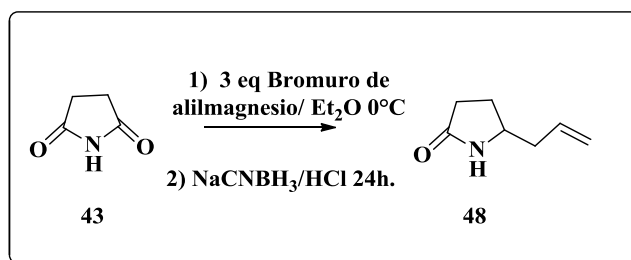
Como es de esperar para los anillos azabíclicos de tipo indolizidina y pirroloazepinolizidina, haciendo un análisis retrosintético se aprecia que para ambos se puede partir de una *N*-alquenal-5-alil-2-pirrolidinona, que para su formación se tiene como paso importante una eficiente preparación química de la *N*H-5-alil-2-pirrolidinona.

En la literatura se encuentran reportadas algunas metodologías para la formación de la *N*H-5-alil-2-pirrolidinona **48**, tanto en su forma racémica como enantioselectiva.



*Figura 8. Estructura de la NH-5-alil-2-pirrolidinona.*

Una de las síntesis de la *N*H-5-alil-2-pirrolidinona fue realizada por Bamford y colaboradores quienes llevaron a cabo la introducción del grupo alilo a través de una adición del reactivo de Grignard respectivo sobre uno de los grupos carbonilo de la succinimida, seguido de la acidificación del intermediario para la formación de un tipo de ion iminio, que se redujo *in situ* con NaCNBH<sub>3</sub> obteniendo en forma racémica la 5-alil-2-pirrolidinona.<sup>23</sup>



*Esquema 12. Síntesis de la NH-5-alil-2-pirrolidinona.*

Algunas de las desventajas de utilizar un reactivo organomagnesiano, es que no pueden ser preparados con grupos funcionales que tengan hidrógenos ácidos, como es el caso de grupos hidroxilos o aminas, ya que reaccionan rápidamente formando el hidróxido del

metal, o como en el caso mencionado, en donde es necesario utilizar en exceso el reactivo organomagnesiano.

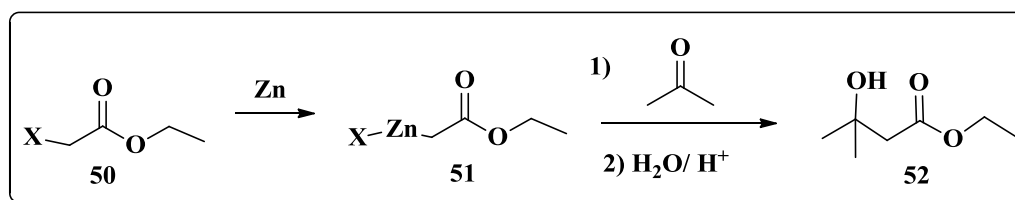
Otra síntesis existente para la *NH*-5-alil-2-pirrolidinona es la reportada por Boto y colaboradores en el año 2005, en donde se esquematiza la síntesis de sistemas azabíclicos en tres pasos partiendo del ácido piroglutámico al tratar con DIB y I<sub>2</sub> seguido de la adición del aliltrimetilsilano como agente alilante.<sup>24</sup>



*Esquema 13. Síntesis de la *NH*-5-alil-2-pirrolidinona a partir de ácido piroglutámico.*

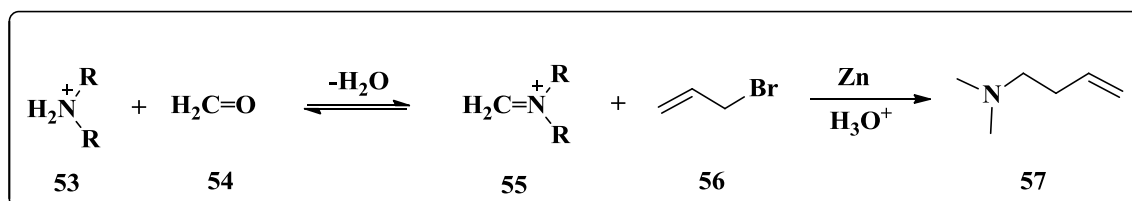
Si bien el uso de compuestos organomagnesianos en ocasiones se puede complicar debido a la presencia de ciertos grupos funcionales, existen otros compuestos organometálicos que presentan una polaridad moderada en el enlace carbono-metal, disminuyendo así sus propiedades nucleofílicas, tal es el caso de los compuestos organozinc.

El típico ejemplo de la implementación de reactivos organozinc es la reacción de Reformatsky debido a su importancia en la generación de enlaces carbono-carbono. Esta transformación consiste en la inserción del zinc en ésteres β-halogenados para condensarlos con grupos carbonilos de tipo aldehídico o cetónico permitiendo la formación de compuestos β-hidroxicarbonílico (Esquema 14).



*Esquema 14. Reacción de Reformatsky.*

Si bien se ha demostrado que los reactivos organozinc se pueden utilizar sobre cualquier tipo de especie electrofílica, es poco lo que se ha descrito en la literatura química sobre el acoplamiento de compuestos organozinúicos con iones iminio. Posiblemente uno de los únicos reportes sobre esta estrategia es el ejemplo de Estevam,<sup>25</sup> quién a partir de una reacción tipo Mannich entre una amina secundaria y formaldehído en solución acuosa aprovechó la generación de un ion iminio *in situ*, el cual lo hizo reaccionar con un compuesto organozinúico (Esquema 15).



Esquema 15. Reacción de Refortmasky.

Sin embargo, no existe reporte alguno sobre el acoplamiento de reactivos de Reformatsky en iones *N*-aciliminio, y debido a todos los antecedentes bibliográficos antes mencionados en este proyecto de investigación, se pretendió llevar a cabo una ruta de síntesis sencilla, económica y accesible, haciendo uso de herramientas como la generación de iones *N*-aciliminio los cuales podrían hacerse reaccionar con compuestos organometálicos para la generación de un nuevo método de formación de enlaces C-C.

**Objetivos.****Objetivo General.**

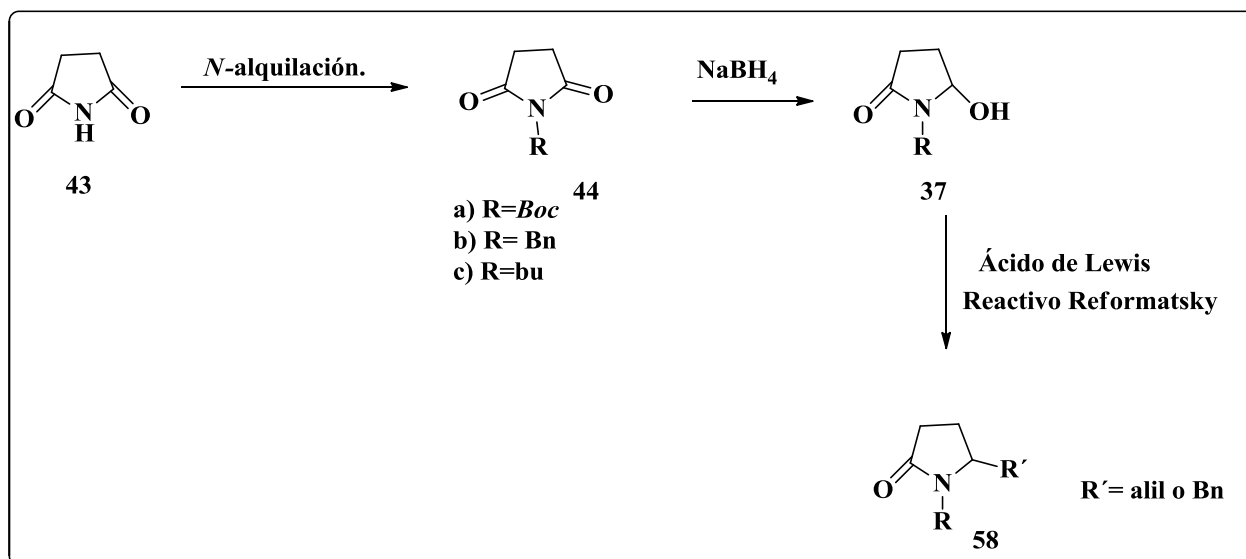
Desarrollar una metodología para la construcción de núcleos azabíclicos derivados de indolizidina y azepinolizidinas, empleando como paso clave, la obtención de la 5-alil-2-pirrolidinona.

**Objetivos específicos.**

- Obtener en condiciones óptimas la *N*-Boc-5-hidroxi-2-pirrolidinona, excelente precursor de un ion *N*-aciliminio.
- Obtener la 5-alil-2-pirrolidinona en buenos rendimientos; llevando a cabo la formación del ion *N*-aciliminio partiendo de la *N*-Boc-5-hidroxi-2-pirrolidinona en presencia de  $\text{TiCl}_4$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  como los respectivos ácidos de Lewis.
- Obtener diversos ejemplos del acoplamiento del reactivo tipo Reformatsky sobre iones *N*-aciliminio.
- Obtener los compuestos di-olefinícos haciendo uso de diferentes reactivos en las reacciones de tipo sustitución nucleofílica bimolecular ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ).
- Obtener los sistemas azabíclicos en buenos rendimientos mediante una reacción de tipo Ring Closing Metathesis haciendo uso del catalizador de Grubbs 2<sup>a</sup> generación.

### Discusión de resultados.

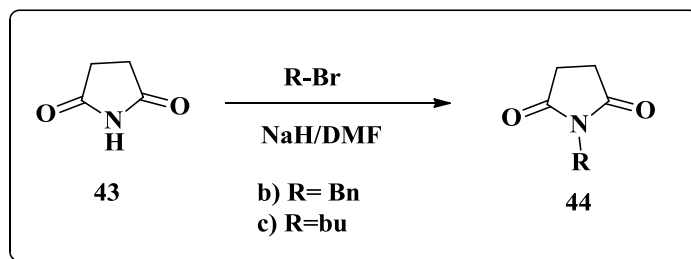
Con base en la bibliografía y teniendo como antecedente los trabajos previos realizados en nuestro grupo de investigación se propuso una ruta sintética para la obtención de derivados azabíclicos como se muestra en el Esquema 16.



Esquema 16. Metodología de investigación.

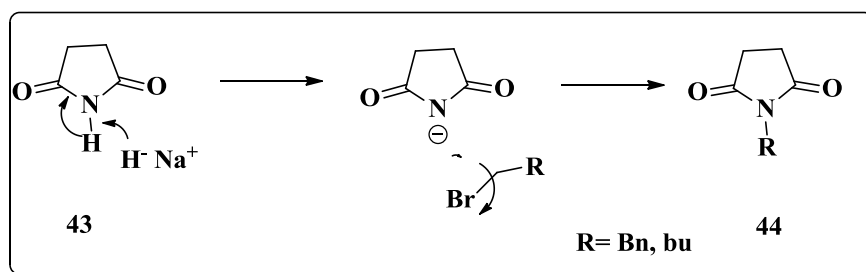
Se propuso llevar a cabo la síntesis de succinimidas con diferentes grupos sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno, debido a que éste influirá considerablemente en la reactividad del anillo succínimídico, pues al poseer un grupo electroattractor la densidad electrónica en el átomo de carbono que participa en la formación del ion iminio, se verá disminuida, provocando que el ión *N*-aciliminio sea más electrofílico. Por el contrario, al tener un grupo electrodonador como *N*-sustituyente, aumentará la densidad electrónica en el átomo de carbono, afectando la reactividad del ion *N*-aciliminio. Por esta razón se eligieron los grupos sustituyentes -butilo, -bencilo y *t*-butoxicarbonilo como diferentes precursores de los iones *N*-aciliminio, para la correcta representación tanto de un grupo electrodonador como de un grupo electroattractor.

La obtención de la *N*-bencil y *N*-butil succinimida se llevó a cabo mediante la reacción de alquilación de la succinimida, con el bromuro correspondiente en una solución de DMF. (Esquema 17)



*Esquema 17. Síntesis de succinimidias N-sustituidas.*

A la suspensión de hidruro de sodio en DMF, fue agregada por partes la succinimida, debido a que la reacción acido-base entre estos reactivos puede ser bastante exotérmica, dejándose reaccionar la mezcla por 30 minutos a temperatura ambiente. De esta forma se asegura la formación del ion sódico de la succinimida para posteriormente realizar la adición del bromuro de alquilo respectivo. En el caso de la *N*-bencilsuccinimida se obtuvo como un sólido blanco cristalino brillante con punto de fusión 105-107 °C; mientras que en el caso de la *N*-butilsuccinimida se obtuvo como un aceite color naranja intenso. (Esquema 18)

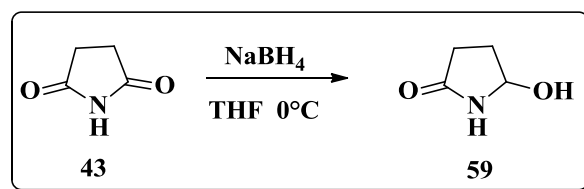


*Esquema 18. Obtención de succinimidias N-sustituidas.*

En algunos derivados de la succinimida, la naturaleza del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno, cambia radicalmente el aspecto físico y químico del anillo succínimidico. Preferentemente grupos con átomos de oxígeno tienden a incrementar la posibilidad de obtener derivados cristalinos. Está observación y la intención de utilizar un grupo fácilmente removible esto y basándose en la utilización de un grupo fácilmente removible influyeron en la elección del tercer grupo sustituyente sobre el átomo de nitrógeno. Por ello, el grupo *t*-butoxicarbonilo abreviado como (-*Boc*) resultó uno de los elegibles, ya que los grupos protectores juegan un papel central cuando se lleva a cabo una transformación

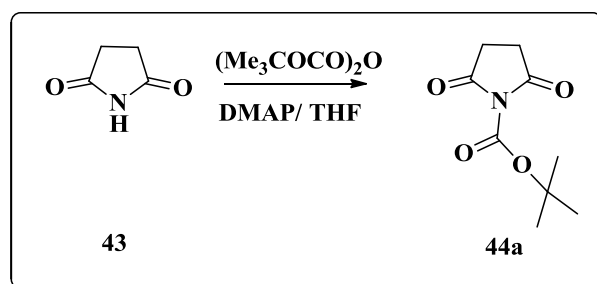
selectiva en un sitio reactivo de un compuesto multifuncional. Una vez cumplida su función deben de ser removidos de preferencia bajo condiciones suaves de reacción, para liberar el grupo funcional en consideración.

De esta manera la *N*-Boc-succinimida es un excelente equivalente sintético de la succinimida debido a que al trabajar directamente con la succinimida y someterla a un proceso típico de reducción en presencia de borohidruro de sodio, se obtiene la 5-hidroxi-2-pirrolidinona. (Esquema 19). Sin embargo, este último producto resulta sumamente polar y muy soluble en agua; cuando llega a aislarse, su apariencia física es la de un aceite denso y transparente. Adicional a esto, se complica la forma en que se trabajarían las siguientes reacciones en donde este compuesto esté involucrado como materia prima, además de que suele ser relativamente inestable, y probablemente sufra un proceso de polimerización conduciendo a productos difíciles de purificar debido a su alta polaridad.



*Esquema 19. Reducción parcial de la succinimida con NaBH<sub>4</sub>.*

Así que se llevó a cabo la síntesis de la *N*-Boc-Succinimida **44a** a partir de la succinimida **43** bajo las condiciones reportadas por nuestro grupo de investigación,<sup>21</sup> siendo una típica reacción de protección del grupo funcional, con el objetivo de disminuir la polaridad de este derivado de la succinimida, y aumentar su solubilidad en distintos solventes como THF, DCM, AcOEt. (Esquema 20).



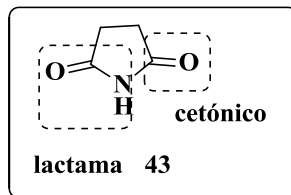
*Esquema 20. Síntesis de la N-Boc Succinimida.*

De acuerdo con las condiciones de reacción planteadas para esta protección se mantuvo a temperatura ambiente una solución de succinimida en THF, con un ligero exceso del pirocarbonato de di-*tert*-butilo, para obtener así un producto con apariencia de cristales blancos y punto de fusión de 89-91° C. En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para el compuesto **44a**, se observa una señal simple en 2.77 ppm que integra para cuatro hidrógenos los cuales corresponden a los hidrógenos presentes en los grupos metilenos adyacentes a los grupos carbonílicos de la imida y otra señal simple y típica para el grupo *tert*-butilo en 1.57 ppm que integra para nueve hidrógenos debido a que todos estos hidrógenos son magnéticamente equivalentes (**Anexo 1**).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observa una señal en 172.8 ppm que corresponde a los grupos carbonilos de la imida, en 146.5 ppm una señal típica que corresponde al átomo de carbono del grupo carbonilo de tipo carbamato. A campo más alto aparece una señal en 86.2 ppm que se asignó al carbono cuaternario del grupo *t*-butilo; otra señal en 28.5 ppm de los grupos metilenos. Por último, una señal en 27.6 ppm que corresponde a los grupos metilos del grupo *t*-butilo. (**Anexo 2**).

En el espectro de masas para el compuesto **44a**, se observa un fragmento de masa que corresponde a un M-74 en  $m/z$  126 con un 95% de intensidad relativa, y el pico base en  $m/z$  100, además de fragmentos significativos de relación:  $m/z$  56 (80%),  $m/z$  71 (60%),  $m/z$  41 (94%). (**Anexo 3**).

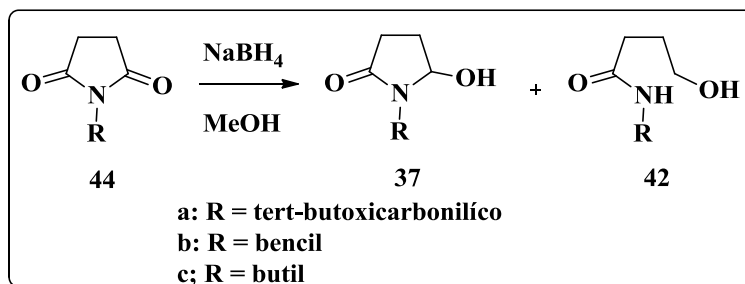
Siguiendo el reporte de Hubert para la reducción de succinimidas,<sup>20</sup> se decidió comenzar con las reacciones de reducción parcial aprovechando la reactividad que tienen las imidas debido a que uno de los dos grupos carbonílicos tiende a comportarse como un típico grupo cetónico susceptible a reacciones de reducción bajo condiciones suaves, mientras que el otro grupo carbonílico se comporta como una típica lactama, que es inerte a la reacción de reducción con el borohidruro de sodio. (Figura 9)



*Figura 9. Imida N-sustituida.*

El trabajo experimental comenzó con la síntesis de los precursores de iones *N*-aciliminio de los compuestos seleccionados *N*-Boc **44a**, *N*-bencil **44b**, y *N*-butil **44c** succinimida. Siguiendo la metodología ya descrita para la reducción parcial de imidas *N*-sustituidas con borohidruro de sodio en metanol a baja temperatura (-5 a 0°C). Bajo estas condiciones, los succinimidales **37b** y **37c** fueron obtenidos en rendimientos moderados de entre el 60 y 70% después de un largo período de tiempo (12 h). No sucede lo mismo con el succinimidal **37a**; en este caso, bajo las mismas condiciones de reacción solamente el producto de sobrerreducción **42a** en buen rendimiento.

Se llevaron a cabo una serie de pruebas para encontrar las mejores condiciones de reacción para la reducción parcial de la succinimida protegida. Interesantemente se encontró que la reacción de reducción de **44b** y **44c** procede de forma casi cuantitativa cuando se tratan solamente con 3 equivalentes de borohidruro de sodio en una solución de metanol a temperatura ambiente bajo condiciones neutras, obteniendo así los correspondientes *N*-sustituidos-5-hidroxi-2-pirrolidinonas en excelentes rendimientos como se muestra en la Tabla 1. Desafortunadamente, para el caso de la succinimida **44a**, el producto de sobrerreducción **42a** sigue apareciendo como único producto de reacción.



Reactivo	Producto	Temperatura	Tiempo (h)	37 (%)	42 (%)
44a	<b>37a</b>	0 - t.a.	1	0	86
44b	<b>37b</b>	0 - t.a.	1	93	0
44c	<b>37c</b>	0 - t.a.	3	94	0

*Tabla 1. Productos de reducción parcial.*

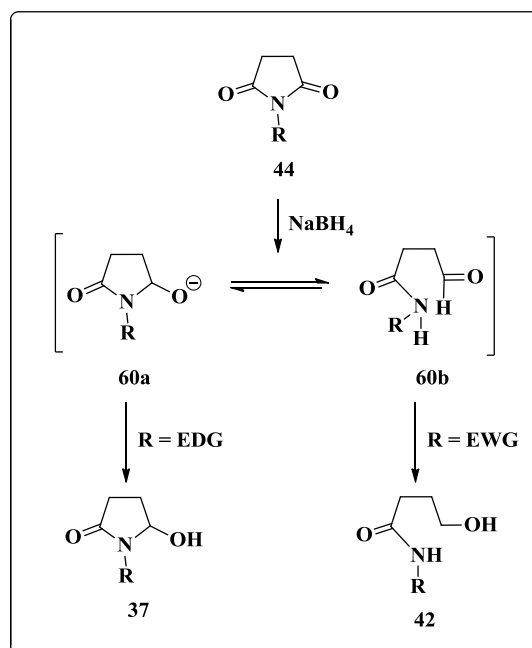
Los dos precursores de iones *N*-aciliminio fueron caracterizados por RMN. En el espectro RMN  $^1\text{H}$  del producto **37b** se puede resaltar que se encuentran entre 7.3 y 7.2 ppm los hidrógenos aromáticos asignados al grupo fenilo. En 5.06 ppm se observa un singulete que integra para un hidrógeno el cual corresponde al metino desplazado a campos bajos debido a la presencia de átomos electronegativos que atraen la densidad electrónica. Asimismo, en 4.19 y 4.85 ppm se observan dos dobletes que integran para un hidrógeno cada uno, los cuales se asignaron a los hidrógenos diastereotópicos del metileno bencílico. Cada doblete posee una constante de acoplamiento de 14.7 Hz, debido a una interacción *gem*. Posteriormente, se encuentra una señal simple ancha en 3.93 ppm correspondiente al hidrógeno del grupo hidroxilo, indicando que la reducción parcial de **37b** se llevó a cabo exitosamente. En 2.61, 2.30 y 1.93 ppm se observan tres multipletes que integran para un total de cuatro hidrógenos que se asignaron a los hidrógenos del anillo de la succinimida, los cuales se encuentran a campos altos al ser de tipo alifáticos. (**Anexo 4**).

Para el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **37b** se observa una señal en 174.8 ppm característica el grupo amida. Más adelante se muestran 4 señales en 136.5, 128.7, 128.3 y 127.6 ppm, que corresponden a los carbonos del anillo aromático. A campo más alto en 82.4 ppm está el carbono del metino. A continuación, en 43.4 ppm se observa el carbono del metileno bencílico desplazado a campos bajos por la influencia del grupo fenilo. Finalmente, en 28.9 y 28.1 ppm se encuentran los metilenos correspondientes a los carbonos del anillo de la succinimida. (**Anexo 5**).

Para la *N*-butilsuccinimida **37c** en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  en 5.2 ppm se encuentra una señal doble dobleteada que integra para un hidrógeno asignado al metino, con constantes de acoplamiento de 2.1 y 5.7 Hz que son el resultado de las interacciones con los hidrógenos del metileno vecino. Esta señal se encuentra desplazada a campo bajo por la presencia de los dos grupos electronegativos, el grupo hidroxilo y el grupo amida. A continuación, en 4.00 ppm se observa una señal ancha que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del grupo hidroxilo. Estas señales confirman que la reducción parcial se llevó a cabo. Posteriormente, en 3.10 y 3.45 ppm se encuentran dos multipletes que integran cada uno para un hidrógeno, los cuales se refieren al metileno que se encuentra desplazado a campos bajos a pesar de ser alifático debido a la presencia del grupo amida, mientras que en 1.91 ppm y 2.51 ppm se observan dos multipletes que integran para un hidrógeno cada uno, mientras que el multiplete en 2.25 ppm integra para dos hidrógenos. En 1.29 y 1.49 ppm se encuentran dos multipletes en los que cada uno de ellos integran para dos hidrógenos que corresponden a los metilenos del anillo de la succinimida. En 0.89 ppm se encuentra un triplete que integra para 3 hidrógenos el cual es característico de la terminación de una cadena alifática. (**Anexo 6**).

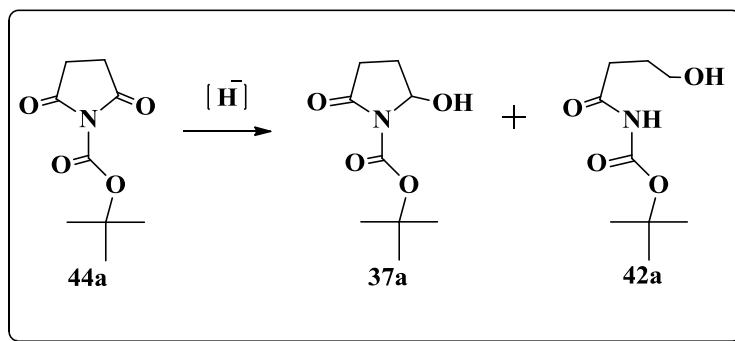
Para el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **37c** se observa una señal característica de un carbonilo de amida alifática en 175.0 ppm. Más adelante, se muestra una señal en 83.0 ppm desplazada a campos bajos por los grupos electronegativos presentes, a campos más altos en 39.6, 28.1, 20.2 y 13.7 ppm se encuentran los carbonos de la cadena alifática, mientras que las señales en 29.6 y 29.0 ppm corresponden los metilenos de los carbonos presentes en el anillo de la succinimida. (**Anexo 7**).

Durante estas pruebas se pudo observar un comportamiento muy importante del grupo sustituyente (-R) sobre el anillo de la succinimida. Los resultados en este proceso de reducción los relacionamos totalmente con la influencia del efecto del grupo sustituyente presente en el átomo de nitrógeno del anillo de la succinimida. Cuando existe un grupo electrodonador el equilibrio de la reacción se ve desplazado a la formación del oxi-anión **60a** permitiendo la formación de la correspondiente *N*-sustituido-5-hidroxi-2-pirrolidinona **37** como producto mayoritario. La reacción de reducción se lleva a temperatura ambiente y con un exceso del agente reductor. En cambio, cuando el grupo sustituyente es un grupo electroattractador, el equilibrio tiende a favorecer la apertura del anillo con la formación de una amida-aldehído **60b** el cual, al estar favorecido, y en la presencia de un exceso del agente reductor lleva a cabo la formación del producto de sobre-reducción de tipo amida-alcohol **42** con mayor facilidad. (Esquema 21)



*Esquema 21. Reducción parcial de imidas con NaBH<sub>4</sub>.*

En vista de estos resultados, se realizaron experimentos bajo diferentes condiciones de reacción las cuales se suman en la **Tabla 2**. En todos los ensayos realizados se consideró hacer reaccionar 5 equivalentes de *N*-Boc-succinimida.



Ensayo	NaBH <sub>4</sub> (eq)	Disolvente	Catálisis 5M HCl (mL)	Temperatura (°C)	Tiempo de reacción. (h)	Rendimiento	
						37a%	42a%
1	5.0	MeOH	0.1	-10 a -5	24	----	59
2	3.0	MeOH	----	-50 a -22	7	Trazas	43
3	3.0	MeOH/THF	0.1	-65 a -60	4	24	30
4	3.0	MeOH	----	-78 a -73	4	24	13
5	3.0	MeOH	0.1	-78 a -73	4	33	Trazas
6	5.0	MeOH	0.1	-78 a -73	6	51	Trazas
7	5.0	MeOH	0.2	-78 a -73	6	62	-----
8	5.0	MeOH	0.4	-78 a -73	6	86	-----

*Tabla 2. Condiciones de reacción para la reducción parcial de la N-Boc-succinimida.*

Durante los ensayos realizados a mayor temperatura o menor cantidad de solución de ácido clorhídrico se observó como producto mayoritario el compuesto **42<sup>a</sup>**, el cual posee mayor polaridad al producto esperado, que se caracterizó como la hidroxí-amida (producto de sobre-reducción). En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H se puede apreciar una señal simple en 8.45 ppm que corresponde al hidrógeno ácido del grupo amida; a campo más alto, en 3.67 ppm se observa una señal triple que integra para dos hidrógenos, una señal triple en 2.75 ppm que integra para dos hidrógenos, y una señal quintuple en 1.90 ppm que integra para dos hidrógenos correspondiente al metileno vecino al metino que soporta al grupo hidroxilo. Por último, una señal simple en 1.55 ppm que integra para un hidrógeno asignada al grupo hidroxilo (**Anexo 8**). El análisis del espectro de RMN de <sup>13</sup>C para este compuesto muestra a

campos bajos desplazamientos en 175 ppm al grupo carbonílico típico de la amida debido a la desprotección que sufren por la presencia del átomo de nitrógeno., La señal en 150.6 ppm correspondiente al grupo carbonílico de tipo carbamato, y en 61.6 ppm aparece una señal correspondiente al grupo metileno (**Anexo 9**).

Bajo las circunstancias mencionadas anteriormente se puede concluir que a temperaturas superiores a  $-40^{\circ}\text{C}$ , no prevalece la formación del producto deseado, pues, aunque la reacción no se completa, en ninguno de los casos la proporción de este producto **37a** era mayor respecto a la imida de partida **44a**. Sin embargo, se seguía observando al mismo tiempo la formación del compuesto **42a**.

Fue así que para esta imida *N*-sustituida con un grupo altamente electroatractor, se planteó la idea de llevar a cabo la reacción de reducción a menor temperatura, realizando pruebas bajo diferentes condiciones de reacción, utilizando como agente reductor al borohidruro de sodio utilizando como disolventes una mezcla 1:1 MeOH/THF<sup>21</sup> (ensayo 3) esto para aumentar la solubilidad de la materia prima y propiciar su reacción a baja temperatura. Sin embargo, la materia prima no reaccionó en su totalidad, obteniéndose los productos **37a** y **42a** en bajos rendimientos (24% y 30% respectivamente).

Se disminuyó la temperatura a  $-78^{\circ}\text{C}$  utilizando como disolvente solamente el metanol. Sin embargo, la materia prima fue parcialmente insoluble bajo estas condiciones y la reacción procede aún más lentamente. Asimismo; se utilizaron diferentes relaciones estequiométricas entre el agente reductor y la imida. Se pudo comprobar que se producía un avance de la reacción, y solo se observó la formación del producto deseado **37a**, cuando se mantiene el pH abajo de 3 tras agregar una solución 5.0 M de HCl, obteniendo el compuesto anterior en un rendimiento del 86% en base a un 37% de materia prima recuperada, la cual puede reintegrarse a un nuevo ciclo de reducción.

La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice dio el producto deseado, *N*-Boc-5-hidroxi-2-pirrolidinona **37a**, el cual se obtuvo como un sólido blanco con un pf de  $75-77^{\circ}\text{C}$ , que fue identificado por RMN de  $^1\text{H}$ . A campo bajo aparece una señal múltiple

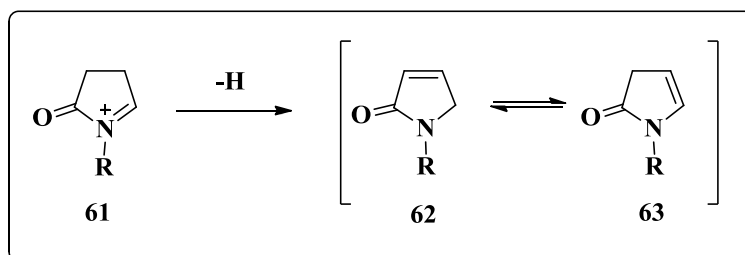
en 5.7 ppm que corresponde al grupo metino, dos señales múltiples en 2.4 ppm y 2.77 ppm que corresponden ambas al grupo metileno cercano al grupo carbonilo. Por último, otras dos señales múltiples en 2.17 ppm y 2.38 ppm que corresponden a los hidrógenos del grupo metileno vecino al grupo metino que soporta al grupo hidroxilo (**Anexo 10**). El análisis de RMN de  $^{13}\text{C}$  muestra una señal en 173.0 ppm correspondiente al carbono del grupo amida, mientras que la señal en 150.6 ppm es típica para un grupo carbonilo de carbamato. A campo más alto, en 83.9 ppm, se encuentra la señal del carbono de tipo metino que soporta al grupo hidroxilo. Más adelante en 82.1 ppm, se encuentra la señal del carbono cuaternario y en 28.1 ppm los metilos característicos del grupo *t*-butoxicarbonilo. (**Anexo 11**). El espectro de masas para el compuesto **37a**, muestra el ión molecular en  $m/z$  202 en un 7% de abundancia relativa, y el pico base en  $m/z$  59, además de fragmentos de masa significativos en relación:  $m/z$  146 (49%), 43 (66%) (**Anexo 12**).

Los iones iminio son especies altamente reactivas, por ello deben ser preparadas *in situ*. Un aspecto que marca considerablemente la formación de estos iones es la facilidad de salida del grupo hidroxilo que interactúa directamente con el ácido de Lewis. Por tratarse de una especie proquiral, el ion *N*-aciliminio descrito anteriormente podría ser tratado con un nucleófilo en un medio quiral para llevar a cabo una reacción de acoplamiento de tipo irreversible enantioselectiva.

En nuestro grupo de trabajo surgió la idea de llevar a cabo un acoplamiento tipo Reformatsky sobre iones iminio, partiendo del conocimiento que se posee sobre estos, en donde el átomo de carbono electrofílico del ion *N*-aciliminio adquiere reactividad similar a la de un grupo carbonílico de tipo aldehído y hasta lo que se conoce no hay reporte alguno en la literatura química sobre este tipo de metodología.

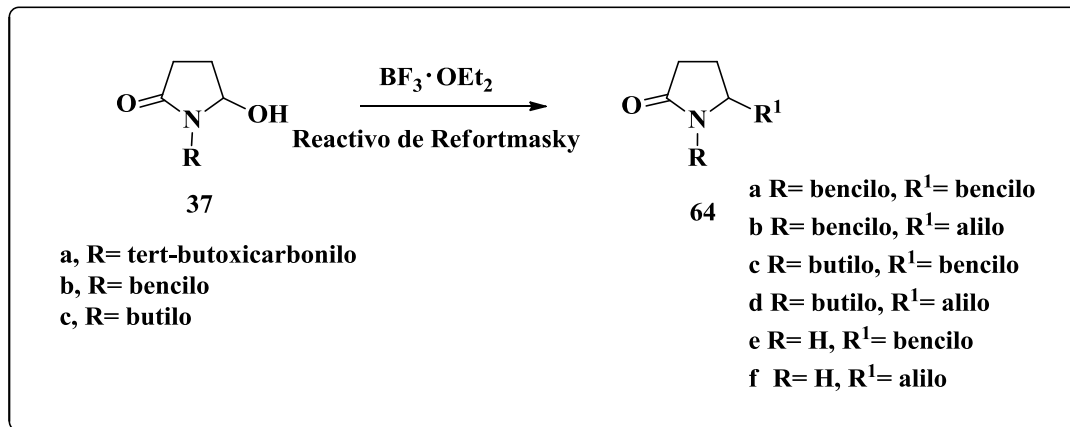
Así que se realizaron algunos estudios de reacción sobre las adiciones nucleofílicas entre iones *N*-aciliminio con el reactivo organometálico derivado de zinc, a través de una reacción tipo Reformatsky. En estos experimentos, se logró la obtención de los compuestos de acoplamiento esperados en buenos rendimientos; al llevar a cabo la formación del ion *N*-aciliminio y del compuesto organometálico de zinc *insitu*. Para ello se realizaron diferentes pruebas, comenzado por disolver el compuesto hidroxilado **37b** en 1.0 mL e THF anhidro

debido a que a mayor concentración procederá de forma más rápida la formación del compuesto organometálico. En el mismo matraz, se suspendieron 5 equivalentes de zinc recién activado bajo atmósfera de nitrógeno, y se realizó la adición simultánea del ácido de Lewis  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1.0 eq) y el bromuro de alilo (5 eq). En este experimento, se obtuvo una mezcla de compuestos, en donde predominó el producto de proto-eliminación del ion *N*-aciliminio **61**, precursor de la correspondiente  $\Delta^3$ -pirrolidim-2-ona **62**, la cual se encuentra en equilibrio con la forma tautomérica **63**. De esta manera, el equilibrio se ve desplazado hacia **62**, debido a la formación de un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado endocíclico. (Esquema 22)



*Esquema 22. Formación del producto de protoeliminación.*

De esta forma, se optó por utilizar solamente 3.0 equivalentes tanto del bromuro de alquilo correspondiente como del zinc. Posteriormente se colocó el matraz de reacción dentro de un baño de hielo tratando de evitar la formación del producto de protoeliminación durante la formación del compuesto organometálico al ser una reacción de tipo exotérmica. Bajo estas condiciones, fue posible obtener los productos de acoplamiento en buenos rendimientos como se muestra en el esquema 23.



*Esquema 23. Condiciones de reacción para el acoplamiento tipo Reformatsky*

Todos los productos de la reacción de acoplamiento tipo Reformatsky fueron identificados por técnicas espectroscópicas de Resonancia Magnética Nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ .

El compuesto *N*-bencil-5-bencil-pirrolidin-2-ona **64a** se obtuvo en un rendimiento del 50% como un aceite denso de color amarillo. En el espectro RMN  $^1\text{H}$  del producto se observa una señal múltiple en 7.3 ppm el cual integra para diez hidrógenos que se asignaron a los hidrógenos aromáticos, mientras que en 3.62 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para un hidrógeno correspondiente al hidrógeno del metino que soporta al grupo bencilo. Más adelante, se encuentran dos señales doble de dobles en 2.96 y 2.52 ppm debido a los hidrógenos diastereotópicos del carbono bencílico con una constante de acoplamiento de 8.7 Hz correspondiente a la interacción con el hidrógeno del átomo de carbono que soporta este sustituyente, y otra constante de acoplamiento de 13.5 Hz por la interacción *gem*. (**Anexo 13**).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **64a** se puede encontrar a los típicos carbonos aromáticos en 137.0, 136.6, 129.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.5 y 126.7 ppm. A campos más altos se encuentra la señal en 58.0 ppm que se asignó al carbono de tipo metino que soporta el grupo bencílico, mientras que en 44.4 y 39.1 ppm se encuentran las señales de los carbonos bencílicos. (**Anexo 14**).

El compuesto *N*-bencil-5-alil-pirrolidin-2-ona **64b** se obtuvo en un rendimiento del 57% como un aceite denso de color amarillo, el cual se caracterizó por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En el

espectro RMN  $^1\text{H}$  se observa en 5.65 ppm una señal doble de dobles que, integra para un hidrógeno que corresponde al hidrógeno de tipo vinílico con una constante de acoplamiento de 10 Hz debido a la interacción *cis* con el hidrógeno del metileno de tipo vinílico. Otra constante de acoplamiento es la de 17.5 Hz correspondiente a la interacción *trans* con el hidrógeno restante del mismo metileno. Por ultimo una constante de acoplamiento de 3.0 Hz debido a la interacción con los hidrógenos del grupo metileno vecino del radical alilo. **(Anexo 15).**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **64b** se corrobora la inserción del grupo alilo debido a la presencia de los carbonos del doble enlace terminal los cuales se encuentran en 132.6 ppm para el carbono de tipo metino y en 118.7 ppm correspondiente al carbono de tipo metileno. **(Anexo 16).**

El compuesto *N*-butil-5-bencil-pirrolidin-2-ona **64c** se obtuvo en un rendimiento del 53% como un aceite denso de color amarillo intenso. En el espectro RMN  $^1\text{H}$  del producto se observa desde 7.27 a 7.07 ppm una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos que corresponden a los hidrógenos aromáticos. A campo más alto en 3.7 ppm en forma de señal múltiple se encuentra el hidrógeno correspondiente al grupo metino que soporta el radical bencílico. En 2.98 y 2.55 ppm se encuentran dos señales dobles de dobles correspondientes a los hidrógenos diastereotópicos del metileno bencílico, los cuales tiene una interacción *gem* con una constante de acoplamiento de 13.5 Hz y a la vez presentan una interacción con el hidrógeno vecino del metino con una constante de acoplamiento de 8.7 Hz. **(Anexo 17).**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **64c**, se observan las señales en 137.0, 129.2, 128.6 y 126.7 ppm que pertenecen a los carbonos aromáticos. A campo más alto en 58.5, ppm se encuentra la señal correspondiente al carbono de tipo metino que aparece en esta posición por su cercanía al átomo de nitrógeno, el carbono bencílico se encuentra desplazado en 39.3 ppm. **(Anexo 18).**

El compuesto *N*-butil-5-alil-pirrolidin-2-ona **64d** fue obtenido con un rendimiento del 38% como un aceite de color amarillo. En el espectro RMN  $^1\text{H}$  se observa una señal doble de dobles en 5.78 ppm que integra para un hidrógeno correspondiente al metino del doble enlace. Se muestra este desdoblamiento de señales debido a la interacción *cis* y *trans* con los hidrógenos del metileno en posición vinílica con una constante de acoplamiento de 10

Hz para los hidrógenos en *cis* y de 17 Hz para los hidrógenos en *trans*. También se puede observar una interacción con los hidrógenos vecinos con una constante de acoplamiento de 3.0 Hz. (**Anexo 19**).

En el caso del espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **64d**, se observa en 132.8 y 118.7 ppm los carbonos de tipo vinílico, el metino y el átomo de carbono terminal respectivamente. El carbono de tipo metino que soporta el grupo alilo se encuentra desplazado en 56.8 ppm por la cercanía al átomo de nitrógeno. (**Anexo 20**).

Para la reacción con el precursor del ion *N*-aciliminio **44a** y el bromuro de bencilo se esperaba que el grupo *t*-butoxicarbonilo se eliminará como en el caso de **45**, de esta forma se obtuvo en un 34% de rendimiento un producto con apariencia física de aceite de color amarillo, producto que se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  confirmando la eliminación del grupo *t*-butoxicarbonilo.

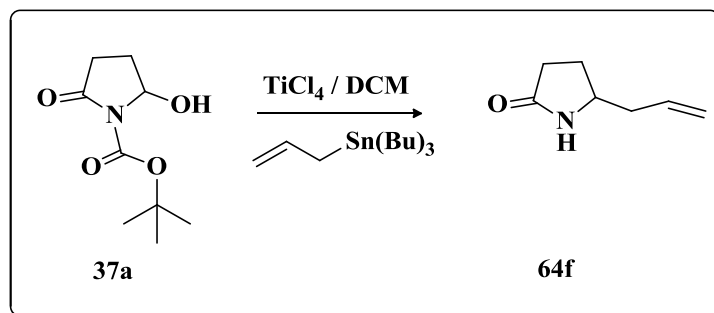
El compuesto *NH*-5-bencil-pirrolidin-2-ona **64e** se obtuvo en un rendimiento del 34% como un aceite denso de color amarillo; en el espectro RMN  $^1\text{H}$  del producto **64e** se observa desde 7.26 a 7.09 ppm una señal múltiple que integra para cinco hidrógenos que corresponden a los hidrógenos aromáticos, mientras que en 6.04 ppm se localiza una señal ancha perteneciente al hidrógeno de la amida. A campo más alto, se encuentra una señal múltiple en 3.88 ppm que integra para un hidrógeno el cual se atribuyó al hidrógeno del metino. Posteriormente en 2.8 ppm se encuentra un cuarteto de dobletes que integran para dos hidrógenos que corresponden a los hidrógenos diastereotópicos del metileno bencílico con una constante de acoplamiento de 7.8 Hz correspondiente a la interacción con el hidrógeno del átomo vecino, y otra constante de acoplamiento de 13.5 Hz debido a la interacción *gem* de los hidrógenos. (**Anexo 21**).

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del compuesto **64e** se encuentra una señal en 178.0 ppm desplazada a campo bajo debido a que se trata de una amida. A diferencia de los demás productos, en 137.4, 129.0, 128.7 y 126.8 ppm se muestran las señales de los carbonos aromáticos. Más adelante se encuentra una señal en 55.7 ppm correspondiente al carbono base al sustituyente bencílico, mientras que el carbono bencílico se encuentra desplazado en 42.9 ppm. Finalmente, en 30.1 y 26.8 ppm se encuentran las señales de los carbonos de tipo metileno que se encuentran dentro del anillo succinimídico. (**Anexo 22**).

El compuesto *NH*-5-alil-pirrolidin-2-ona **64f** se obtuvo en un rendimiento bajo del 25% como un aceite denso de color amarillo. En el espectro RMN  $^1\text{H}$  del producto se observa una señal ancha en 6.33 ppm que se asigna para el hidrógeno del grupo amida, una señal múltiple en 5.84 ppm que corresponde al carbono terminal de tipo vinílico así mismo una señal doble en 5.15 ppm que fue asignada al metino vinílico, otra señal múltiple en 3.76-3.68 ppm que corresponde al grupo metino dentro del ciclo, así como dos señales múltiples en 2.36 ppm y 1.82-1.69 ppm que integran para seis hidrógenos, los cuales fueron asignados a los grupos metileno dentro del anillo de la succinimida, así como al grupo metileno de tipo alílico. (**Anexo 23**). En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observa en 178.3 ppm la señal para el grupo carbonílico en 118.1 ppm se encuentra la señal característica del átomo de carbono terminal de tipo vinílico. A campo más alto en 53.8 ppm, se encuentra la señal correspondiente al grupo metino dentro del anillo, en 40.8 ppm la señal para el grupo metileno alílico, en 30.1 y 26.3 ppm señales asignadas a los grupos metileno dentro del anillo succinimidico. (**Anexo 24**).

El espectro de masas para el compuesto **64f**, muestra el ion molecular con una relación  $m/z$  125 fragmento que corresponde al peso molecular del compuesto, con un 10 % de intensidad relativa, y el pico base en  $m/z$  84, además de fragmentos de masa significativos en relación:  $m/z$  56 (25%), 41 (40%). (**Anexo 25**).

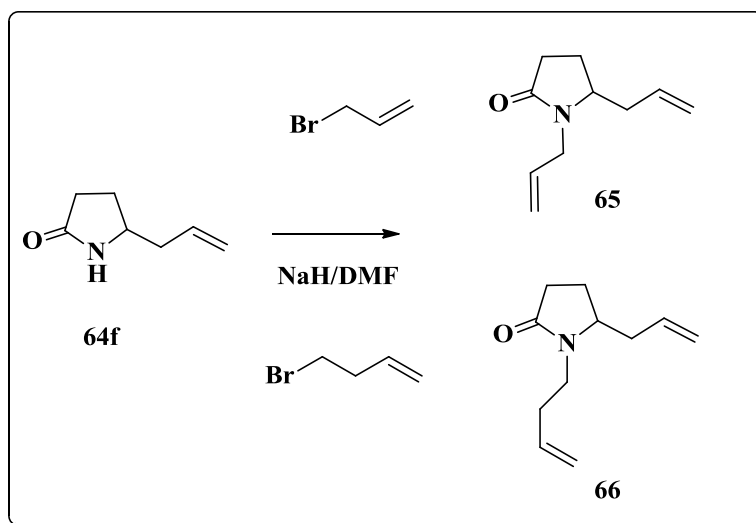
Para el presente trabajo era indispensable la obtención del compuesto **64f** (Esquema 24) en buenos rendimientos, debido a que sería una materia prima clave para llevar a cabo las reacciones de alquenilación ya habiendo corroborado que estas condiciones son suficientes para llevar cabo la ruptura del grupo *-Boc*, liberando el grupo funcional de tipo amida. Así es como se propuso utilizar al aliltributilestaño como agente alilante, ahora utilizando como ácido de Lewis el  $\text{TiCl}_4$ , a temperatura ambiente. Posteriormente para este método se añadió gota a gota el aliltributilestaño a una temperatura de  $-10^\circ\text{C}$  para prevenir, que en caso de que la reacción resultará exotérmica, se propiciara a la proto-eliminación o dimerización que comúnmente sufren los iones *N*-aciliminio. Después de 24 h de reacción se observó la formación de un producto de mayor polaridad que corresponde al producto deseado sin restos de la materia prima. Al llevar a cabo la purificación del producto deseado **64f**, éste se obtiene con un 86% del rendimiento.



*Esquema 24. Formación del producto de alilación.*

### Reacciones de alquenilación de *N* H-5-alil-2-pirrolidinona.

La preparación de las alquenil-pirrolidinonas **65** y **66**, se llevó a cabo a través de una reacción ácido-base entre la *N*H-5-alil-2-pirrolidinona y el hidruro de sodio,<sup>26</sup> seguida de la adición del bromuro de alqueno correspondiente, mediante una reacción de sustitución nucleofílica, propiciando la formación de los productos diolefinicos en rendimientos superiores al 55% (Esquema 25), posteriormente llevar a cabo la formación de los precursores de sistemas azabíclicos.



*Esquema 25. Síntesis de *N*-alquenil-5-alil-2-pirrolidinona.*

La 1,5-dialil-2-pirrolidinona **65** se obtuvo con un rendimiento químico del 59% como un aceite amarillo claro, el cual fue identificado por RMN de  $^1\text{H}$  en donde se pueden resaltar las señales características, como una señal múltiple de 5.75 ppm a 5.65 ppm que corresponde a los carbonos de tipo vinílicos y otra señal múltiple de 5.22 ppm a 5.12 ppm, la cual fue asignada a los carbonos terminales de tipo  $sp^2$ . (**Anexo 26**)

El espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  muestra señales características en 132.7 ppm y 132.7 ppm para los metinos de tipo vinílico y en 118.7 ppm y 117.7 ppm para los metilenos alílicos, (**Anexo 27**)

El espectro de masas para el compuesto **65**, muestra el ion molecular con una relación  $m/z$  167 en un 8% de intensidad relativa, y el pico base con una relación  $m/z$  124, además de algunos fragmentos significativos en relación,  $m/z$  84 (30%), 55 (25%), 41 (93%) (**Anexo 28**).

Por otro lado la 5-alil-1-buten-3-il-pirrolidinona **66** se obtuvo con un rendimiento químico del 63% como un aceite de color amarillo intenso, identificado por RMN de  $^1\text{H}$ . En el espectro se observa una señal múltiple de 5.17 ppm a 5.03 ppm para los metilenos terminales de tipo  $sp^2$  y una señal múltiple para los metinos de tipo vinílico, una señal quintuple en 3.76 ppm y otra señal en 2.97 ppm para el metileno; una señal múltiple de 3.06 a 2.86 ppm para el metino, y una señal múltiple entre 2.50 y 1.75 ppm que integra para diez hidrógenos correspondiente a los grupos metileno, incluyendo los metilenos alílicos (**Anexo 29**).

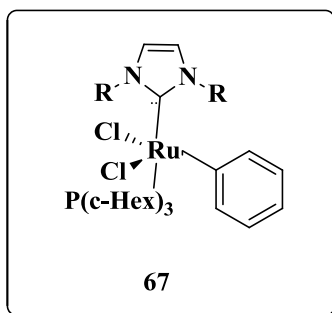
En el análisis espectroscópico de RMN  $^{13}\text{C}$  se pueden observar dos señales en 135.18 ppm y 132.79 ppm para los metinos de tipo vinílico, dos señales en 118.79 ppm y 116.88 ppm para los metilenos terminales de tipo  $sp^2$ , una señal en 54.96 ppm para el metino dentro del anillo succinimídico que soporta la cadena alílica, las señales de los grupos metileno de tipo alquílico en 37.6, 35.5, 29.8, 28.2, 21.5, ppm (**Anexo 30**).

El espectro de masas para el compuesto **66**, muestra el ion molecular con una relación  $m/z$  181 en un 10% de intensidad relativa, y el pico base con una relación  $m/z$  138, además de

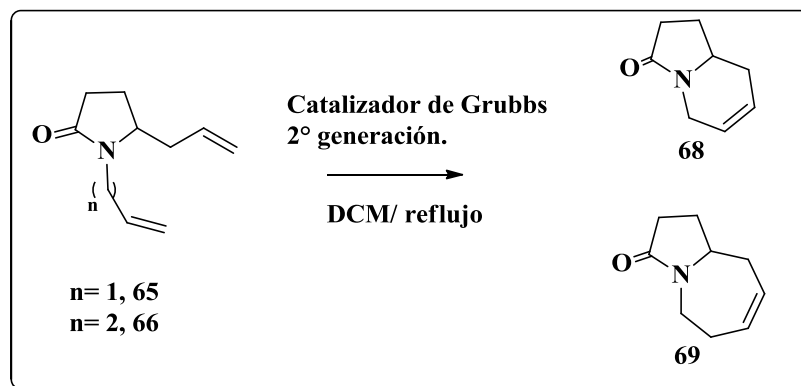
algunos fragmentos significativos en relación,  $m/z$  98 (70%), 55 (70%), 41 (95%) (**Anexo 31**).

### Reacciones de metátesis de alquenos.

Para la síntesis de los compuestos azabicíclicos se utilizaron las alqueni-pirrolidinonas **65** y **66** esta estrategia se realizó a temperatura de reflujo del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente,<sup>31</sup> en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación (Esquema 26) el cual es indispensable para la formación de enlaces C-C entre los dos enlaces dobles terminales unidos al anillo de la pirrolidin-2-ona en las posiciones 1 y 5. La formación del azabiciclo se llevó a cabo en un lapso de 2 h. Durante este tiempo se aprecia el cambio paulatino de coloración de la mezcla de reacción de amarillo a rojizo, demostrando la existencia de un equilibrio químico entre los estados de transición de la reacción, hasta obtener la formación del producto de cierre del anillo, volviéndose irreversible, la formación de un nuevo producto de menor polaridad. Después de llevar a cabo la purificación el producto, este se obtuvo con trazas de materia prima.



*Figura 10. Catalizador de Grubbs 2° Generación.*



*Esquema 26. Ciclación vía metátesis de cierre de anillos.*

La tetrahidroindolizinona **68** se obtuvo en un 81% de rendimiento como un aceite de color café intenso. El análisis espectroscópico de RMN de  $^1\text{H}$  para la tetrahidroindolizinona **68**, muestra dos señales múltiples en intervalos de 5.82 a 5.79 ppm y 5.72 a 5.70 ppm, respectivamente, que corresponden a los grupos metino de tipo vinílicos, otra señal múltiple entre 3.66 y 3.63 ppm que corresponde al grupo metino en posición alfa al átomo de nitrógeno, dos señales dobles en 4.25 y 3.54 ppm respectivamente, que son asignadas a las señales del grupo metileno en posición alfa al átomo de nitrógeno, otra señal múltiple de 2.53 a 2.31 ppm que corresponde a la señal del grupo metileno alfa al grupo carbonílico; una señal múltiple de 2.13 a 2.00 ppm que corresponde al grupo metileno en posición alfa al metino de tipo  $sp^2$ ; una señal múltiple entre 1.72 y 1.66 ppm que se asignan al grupo metileno en posición alfa al metino de tipo  $sp^3$ . (**Anexo 32**)

El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  en 177.66 ppm la señal asignada al grupo carbonilo, dos señales en 103.6 y 99.9 ppm para los grupos metino de tipo vinílico, otra señal en 62.6 ppm para el grupo metino de tipo  $sp^3$ , muestra señales en 32.1, 30, 26.8, y 22.1 ppm para los cuatro grupos metileno de tipo alquílico (**Anexo 33**).

El espectro de masas para el compuesto **68**, muestra el ion molecular con una relación  $m/z$  137 en un 61% de intensidad relativa, y el pico base con una relación  $m/z$  54, además de algunos fragmentos significativos en relación,  $m/z$  82 (43%), 39 (75%) (**Anexo 34**).

El análisis espectroscópico de RMN de  $^1\text{H}$  para la hexahidropirroloazocina **69** muestra dos señales múltiples de 5.93 a 5.73 ppm respectivamente que corresponden a los grupos

metino de tipo vinílicos, una señal múltiple de 3.88 a 3.86 ppm que corresponde al grupo metino de tipo  $sp^3$ , otra señal múltiple de 3.09 a 3.01 ppm que corresponde a la señal del grupo metileno alfa al grupo carbonilo, y una señal múltiple de 1.71 a 1.59 ppm que se asignan al grupo metileno. (**Anexo 35**)

El espectro de RMN de  $^{13}C$  muestra una señal en 174.2 ppm asignada al grupo carbonilo, además de dos señales en 131.6 y 128.4 ppm para los grupos metino de tipo vinílico, otra señal en 58.5 ppm para el grupo metino de tipo  $sp^3$ . En 36.3, 30.4, 27.8 y 25.6 ppm, señales para los cuatro grupos metileno de tipo alquílico. (**Anexo 36**).

El espectro de masas para el compuesto **69**, muestra el ion molecular con una relación  $m/z$  151 en un 45% de intensidad relativa, y el pico base con una relación  $m/z$  84, además de algunos fragmentos significativos en relación,  $m/z$  69 (56%), 41 (70%) (**Anexo 37**).

Los alcances de la presente metodología son realmente interesantes y aplicables a diversos sustratos debido a la accesibilidad de las materias primas, lo cual permite demostrar las ventajas y desventajas de la reactividad y utilidad que presentan este tipo de iones *N*-aciliminio.

## Sección Experimental.

### Información General.

Todas las reacciones se efectuaron en material de vidrio que se secó a 120°C, bajo atmósfera inerte de nitrógeno. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía de capa fina (ccf) (SiO<sub>2</sub>, y con eluyente de hexanos-AcOEt). Los puntos de fusión reportados fueron obtenidos en un aparato Mel-Temp, están dados en grados centígrados y no están corregidos.

Los reactivos como el pirocarbonato de *di*-tert-butilo, 4-dimetilaminopiridina, borohidruro de sodio, aliltributil estaño, bromuro de alilo, 4-bromo-2-butenilo, tetracloruro de titanio, zinc, hidruro de sodio y el catalizador de Grubbs de segunda generación fueron adquiridos de Sigma-Aldrich y se utilizaron sin previa purificación.

El sodio, magnesio, hidruro de calcio, cloruro de sodio, así como los hexanos, acetato de etilo, sulfato de sodio y la celita se utilizaron grado reactivo. Los disolventes utilizados se secaron de acuerdo a técnicas convencionales: El THF y tolueno se destilaron sobre sodio en presencia de benzofenona como indicador, el DCM se destilo sobre hidruro de calcio, mientras que la dimetilformamida fue destilada a presión reducida sobre hidruro de calcio.

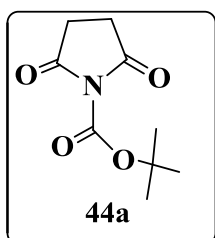
La purificación de los productos se realizó mediante cromatografía por columna en gel de sílice de 0.040-0.063 mm (230-400 mallas ASTM) como fase estacionaria.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN <sup>1</sup>H) y carbono (RMN <sup>13</sup>C) se determinaron en el espectrofotometro analítico BRUKER Advance a 300 MHz, utilizando tetrametilsilano como referencia interna y empleando cloroformo deuterado como disolvente (CDCl<sub>3</sub>). La espectrometría de masas de baja resolución se obtuvo por el método de ionización por Impacto Electrónico (IE) en un equipo GCMS-QP2010 Plus.

Para describir la multiplicidad se usaron las siguientes abreviaturas:

- s = señal simple
- d = señal doble
- t = señal triple
- c = señal cuádruple
- q = señal quintuple.
- m = señal múltiple

#### ***N*-Boc succinimida (44a).**



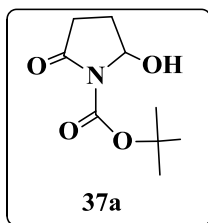
En un matraz de fondo redondo se disolvieron 8.0 g (80.7 mmol) de succinimida en THF (100.0 mL), seguido de la adición de, una solución de 18.1g (83.0 mmol) de pirocarbonato de *di*-tert-butilo en THF (30.0 mL). En un lapso de 15 minutos. Terminada la adición; se adicionó 4-dimetilaminopiridina (5.0 mg), manteniendo la agitación por 5h. Al

finalizar el tiempo la reacción se detuvo por la adición de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  diluyéndose en AcOEt (50.0 mL), el producto se extrajo con AcOEt (3 x 50.0 mL), la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. Finalmente, el producto se purificó por cc utilizando como sistema eluyente hexanos-AcOEt (4:6).

Se obtuvieron 15.3 g de producto siendo este un sólido blanco con punto de fusión 89-91°C cristalizado en hexanos-  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y con un rendimiento de reacción del 90.0%.

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 2.77 (s, 4H), 1.57 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 172.84, 146.45, 86.17, 28.46, 27.64.

***N*-Boc-5-hidroxi-2-pirrolidinona (37a).**

En un matraz de fondo redondo se disolvió 1.0 g (5.1 mmol) de la *N*-Boc-Succinimida **44a** en metanol (40.0 mL). Enseguida se bajó la temperatura y se mantuvo a  $-78^{\circ}\text{C}$  adicionando 0.20 g (5.2 mmol) de  $\text{NaBH}_4$  hasta completar 1.8 g (46.8 mmol) y 0.4 mL de una solución 6.0 M de HCl cada 40 min. Al término de este tiempo la reacción se detuvo adicionando hielo molido y se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , el producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 40.0 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida.

Finalmente, la purificación de este producto se llevó a cabo por cc, con un sistema de elución hexanos-AcOEt (4:6). Se obtuvieron 0.64 g del producto como un sólido blanco con punto de fusión de  $75-77^{\circ}\text{C}$  cristalizado en hexanos-  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y un 86% de rendimiento de reacción, con base en 270 mg de materia prima recuperada.

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 5.67 (dt, 1H,  $J_1 = 21.4$ ,  $J_2 = 6.3$  Hz); 4.03(br, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H); 2.40-2.31 (qd, 1H,  $J_1 = 3.5$  Hz); 2.21- 2.08 (m, 1H); 1.91 (qd, 1H,  $J_1 = 13.4$ ,  $J_2 = 9.6$ ); 1.49 (s, 9H);

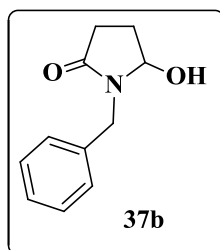
$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 173.1, 150.6, 83.9, 82.1, 30.5, 28.1, 26.4.

**Método general para la síntesis de los precursores de iones *N*-Aciliminio (37b, c)**

En un matraz de fondo redondo se adicionó 1.0 equivalentes de la respectiva succinimida *N*-sustituída, la cual se disolvió en metanol (5 mL/ 1mmol). El matraz que contenía la solución se colocó en un baño de hielo a  $0^{\circ}\text{C}$  y se le agregaron 3.0 equivalentes de borohidruro de sodio manteniendo a esta temperatura durante 20 min. Posteriormente la reacción fue llevada a temperatura ambiente durante una hora para **37b** y tres horas para **37c**. Una vez cumplido este período de tiempo, la reacción se detuvo agregando hielo

molido a la mezcla y el producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel usando un sistema de elución de hexanos-AcOEt.

#### *N*-bencil-5-hidroxi-2-pirrolidinona (**37b**).

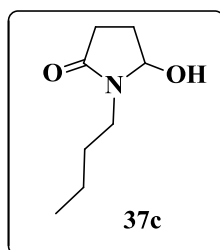


Usando el método general se hicieron reaccionar 1.0 g (5.28 mmol) de *N*-bencilsuccinimida **44b**, con 0.60 g (15.85 mmol) de borohidruro de sodio. El producto se purificó usando un sistema de elución 1:1 (hexanos-AcOEt). Obteniéndose 580 mg (93%) de un sólido blanco con punto de fusión 105-107°C, cristalizado en hexanos-  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  que corresponden al producto deseado **37b**.

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 7.30-7.26 (m, 5H), 5.06 (s, 1H), 4.85-4.80 (d  $J= 14.7\text{Hz}$ , 1H), 4.19-4.14 (d,  $J= 14.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.91-3.90 (d= 1H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 174.8, 136.5, 128.7, 128.3, 127.6, 82.4, 43.4, 28.9, 28.0.

#### *N*-butil-5-hidroxi-2-pirrolidinona (**37c**).



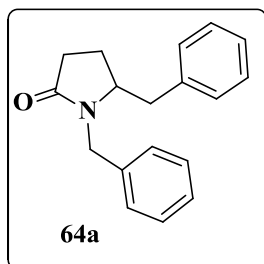
Usando el método general se hicieron reaccionar 1.00 g (6.44 mmol) de *N*-butilsuccinimida **44c**, con 0.74 g (19.34 mmol) de borohidruro de sodio. El producto se purificó usando un sistema de elución 6:4 (hexanos-AcOEt). Obteniéndose 577 mg (94%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **37c**.

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 5.18-5.15 (dd,  $J_1= 1.5\text{ Hz}$ ,  $J_2= 5.7\text{ Hz}$ , 1H), 3.98 (1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 2H), 1.32-1.21 (m, 2H), 0.89-0.85 (t, 3H).

$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 175.0, 83.0, 39.6, 29.6, 29.0, 28.1, 20.1, 13.7.

**Método General para el acoplamiento sobre las 5-hidroxi-2-pirrolidinas *N*-sustituidas.**

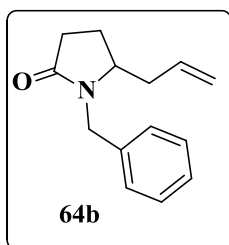
En un matraz de fondo redondo se adicionó 1.0 equivalente de las 5-hidroxi-2-pirrolodina *N*-sustituidas y 3.0 equivalentes de zinc recién activado. El matraz se colocó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y, se adicionó THF anhidro (1 mL/mmol). A continuación, se adicionaron al mismo tiempo y gota a gota 1.0 equivalente del  $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$  y 3.0 equivalentes del bromuro de alquilo respectivo colocando un baño de agua a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Terminada la adición la mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 15 min. Una vez concluido el tiempo de reacción, la reacción se detuvo por medio de la adición de una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (5.0 mL) y posteriormente se filtró sobre celita. El producto se extrajo con AcOEt (3 x 15 mL), la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cc de sílica gel usando un sistema de elución de hexanos-AcOEt.

**1,5-dibencil-2-pirrolidinona (64a).**

Siguiendo el método general se hicieron reaccionar 191 mg (1.0 mmol) de *N*-bencil 5-hidroxi-2-pirrolidinona **37b**, con 0.27 mL (1.0 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 0.36 mL (3.0 mmol) de bromuro de bencilo y 0.20 g (3.0 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución 7: 3 (hexanos-AcOEt). Obteniéndose 132 mg (50%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **64a**.

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 7.26-6.96 (m, 10H), 5.04 (d,  $J=15$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J=15$  Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.96-2.90 (dd,  $J_1=4.2$  Hz,  $J_2=13.5$  Hz, 1H), 2.52-2.45 (dd, 1H,  $J_1=8.7$  Hz,  $J_2=13.5$  Hz, 1H), 2.19 (t, 2H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H).

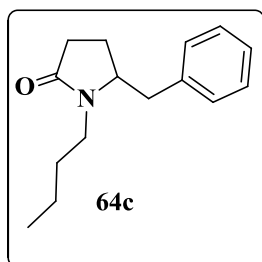
$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 175.3, 137.0, 136.6, 129.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.5, 126.7, 58.0, 44.4, 39.1, 29.7, 23.7.

**5-alil-1-bencil-2-pirrolidinona (64b).**

Siguiendo el método general se hicieron reaccionar 191 mg (1.0 mmol) de *N*-bencil 5-hidroxi-2-pirrolidinona **37b**, con 0.27 mL (1.0 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 0.25 mL (3.0 mmol) de bromuro de alilo y 0.20 g (3.0 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución 6:4 (hexanos-AcOEt). Se obtuvieron 121 mg (57%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **64b**.

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 7.32 – 7.22 (m, 5H); 5.65 - 5.59 (m, 1H); 5.11-5.08 (m, 2H); 5.01 (d,  $J=15$  Hz, 1H); 3.97(d,  $J= 15$  Hz, 1H); 3.52-3.48 (m, 1H); 2.51-2.44 (m, 1H); 2.41-2.34 (m, 1H); 2.20-2.14 (m, 1H); 2.08-2.00 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H).

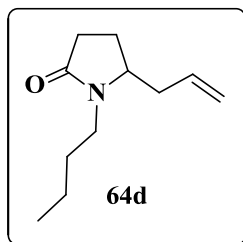
$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 175.2, 136.6, 132.6, 128.6, 127.9, 127.4, 118.7, 56.2, 44.1, 37.1, 30.0, 23.2.

**5-bencil-1-butil-2-pirrolidinona (64c).**

Siguiendo el método general se hicieron reaccionar 157 mg (1.0 mmol) de *N*-butil-5-hidroxi-2-pirrolidinona, **37c**, con 0.27 mL (1.0 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 0.36 mL (3.0 mmol) de bromuro de bencilo y 0.20 g (3.0 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución hexanos-AcOEt 7:3. Se obtuvieron 123 mg (53%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **64c**.

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 7.26-7.07 (m, 5H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.98-2.84 (dd,  $J_1= 4.2$  Hz,  $J_2= 13.5$  Hz, 1H), 2.55-2.48 (dd,  $J_1= 8.7$  Hz,  $J_2= 13.5$  Hz, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).

$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 175.0, 137.0, 129.2, 128.6, 126.7, 58.5, 40.2, 39.3, 29.9, 29.5, 23.7, 20.1, 13.8.

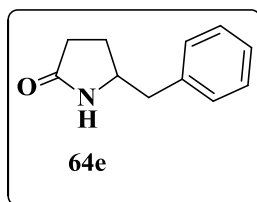
**5-alil-1-butil-2-pirrolidinona (64d).**

amarillo que corresponden al producto deseado **64d**.

Siguiendo el método general se hicieron reaccionar 157 mg (1.0 mmol) de *N*-butil-5-hidroxi-2-pirrolidinona **37c**, con 0.27 mL (1.0 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 0.25 mL (3.0 mmol) de bromuro de alilo y 0.20 g (3.0 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución hexanos-AcOEt 7:3. Se obtuvieron 68 mg (38%) de un aceite

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 5.78-5.62 (ddt,  $J_1=3$  Hz,  $J_2=10$  Hz,  $J_3=17$  Hz, 1H), 5.16-5.10 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 3H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 174.9, 132.8, 118.7, 56.8, 40.0, 37.4, 30.2, 29.4, 23.4, 20.1, 13.8.

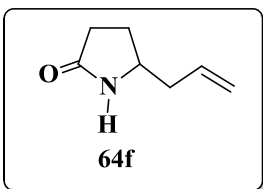
**5-bencil-2-pirrolidinona (64e).**

usando un sistema de elución hexanos-AcOEt 1:9. Se obtuvieron 60 mg (34%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **64e**.

Siguiendo el método general se hicieron reaccionar 200 mg (1.0 mmol) de *N*-*tert*-butoxicarbonil-5-hidroxi-2-pirrolidinona **37a**, con 0.27 mL (1.0 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 0.36 mL (3.0 mmol) de bromuro de bencilo y 0.20 g (3.0 mmol) de zinc. El producto se purificó

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 7.26-7.09 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 2.80-2.63 (qd,  $J_1=7.8$  Hz,  $J_2=5.7$  Hz,  $J_3-4=13.5$  Hz, 2H), 2.26-2.13 (m, 3H), 1.82-1.71 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 178.0, 137.4, 129.0, 128.7, 126.8, 55.7, 42.9, 30.1, 26.8.

**5-alil-2-pirrolidinona (64f).**

**Método A:** Siguiendo el método general se hicieron reaccionar 200 mg (1.0 mmol) de *N-tert*-butoxicarbonil-5-hidroxi-2-pirrolidinona **37a**, con 0.27 mL (1.0 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , 0.25 mL (3.0 mmol) de bromuro de alilo y 0.20 g (3.0 mmol) de zinc. El producto se purificó usando un sistema de elución hexanos-AcOEt 7:3. Se obtuvieron 55 mg (25%) de un aceite amarillo que corresponden al producto deseado **64f**.

**Método B: Reacción con aliltributil estaño.**

En un matraz con agitación magnética, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 200 mg (1.0 mmol) de *N*-Boc-5-hidroxi-2-pirrolidinona **37a** en 10.0 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Enseguida se adicionaron gota a gota 1.5 mL de una solución 1.0 M de  $\text{TiCl}_4$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se dejó agitar por 10 min. A continuación, con ayuda de un baño de hielo-acetona-sal, se bajó la temperatura a  $-10^\circ\text{C}$  y se adicionaron 0.47 mL (1.5 mmol) de alil trin-butilestaño. Al finalizar la adición, se dejó subir la temperatura hasta alcanzar la del ambiente. El curso de la reacción se siguió por cromatografía de capa fina y al finalizar después de 25 h, se adicionaron 30.0 mL de agua y continuo la agitación por 10 minutos; enseguida el contenido del matraz se filtró sobre celita y posteriormente la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 x 20.0 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

La purificación del producto se llevó a cabo mediante una cromatografía por columna de sílica gel, utilizando como sistema eluyente AcOEt-acetona 9:1.

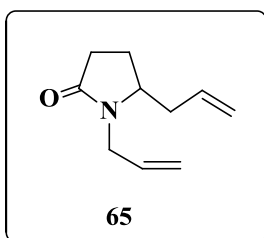
Se obtuvieron 107 mg del producto que es un aceite amarillo, con un rendimiento de reacción del 86%.

$^1\text{H}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 7.09 (br, 1H), 5.84-5.70 (ddt,  $J_1= 3.3$  Hz,  $J_2= 10.2$  Hz,  $J_3= 17.1$  Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 5H), 1.82-1.69 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  300 MHz  $\delta$  (ppm): 178.3, 133.5, 118.1, 53.8, 40.8, 30.1, 26.3.

**Obtención de *N*-alquen-5-alil-2-pirrolidinona.**

**Procedimiento General:** Se suspendió el NaH al 60.0% en DMF, se adicionó la *N* H-5-alil-2-pirrolidinona **64f** y se agitó por 30 min. Seguido de esto, se agregó el bromuro correspondiente. Al término, la reacción se detuvo con una solución saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con AcOEt (3x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a presión reducida.

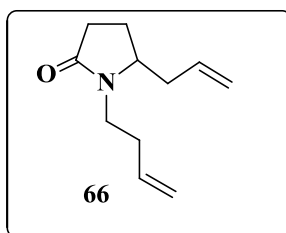
**1,5-dialil-2-pirrolidinona (65).**

Siguiendo el método general se hicieron reaccionar 20 mg (0.6 mmol) de NaH al 60.0 %, 30 mg (0.30 mmol) de la *N* H-5-alil-2-pirrolidinona **64f** y 0.1 mL (0.9 mmol) de bromuro de alilo al 97.0%. El producto se purificó por cc 1:1 (hex-AcOEt).

Se obtuvieron 30 mg del producto obtenido como un aceite amarillo con rendimiento del 59.0%.

<sup>1</sup>H 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.74 (m, 2H); 5.11 (m, 3H); 3.74 (m, 2H); 2.97 (m, 2H); 2.36-2.26 (m, 2H), 2.13 – 1.99 (m, 2H), 1.69-1.65 (td, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 1.26– 1.19 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (300 MHz) δ (ppm): 174.8, 132.7, 132.6, 118.6, 117.6, 56.6, 43.1, 37.3, 30.0, 23.2.

**5-alil-1-buten-3-il-pirrolidinona (66).**

Siguiendo el método general se hicieron reaccionar 20 mg (0.4 mmol) de NaH al 60.0 %, 30 mg (0.23 mmol) de la NH-5-alil-2-pirrolidinona y 0.05 mL (0.4 mmol) de 4-bromo-1-buteno al 97.0 %.

El producto se purificó utilizando un sistema eluyente hexanos-AcOEt (1:1). Obteniéndose 10 mg de producto con apariencia de un aceite amarillo y con rendimiento del 55.0 %.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5.77-5.59 (m, 2H); 5.11-4.95(m, 4H); 3.74-3.60 (m, 2H); 2.95-2.86 (ddt,  $J = 13.5, 8.1, 5.3$  Hz, 1H); 2.29-2.1 (m, 6H), 1.71 – 1.57 (m, 2H).

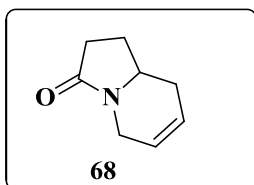
$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  (ppm): 175.1, 135.1, 132.7, 116.8, 56.8, 39.5, 37.4, 31.8, 30.1, 23.4.

### Síntesis de azabiciclos vía metátesis de alquenos.

#### Procedimiento general:

Se disolvió 1.0 mmol del producto diolefínico en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10.0 mL), y se colocó a temperatura de reflujo del disolvente, después de esto se realizó la adición de 0.05 mmol (10 %) del catalizador de Grubbs de segunda generación manteniéndose la temperatura inicial, la reacción se mantuvo en agitación durante 1.5 h. Al término de la reacción, se concentró a presión reducida y la purificación se llevó a cabo mediante cc.

#### Tetrahidroindolizinona (68).

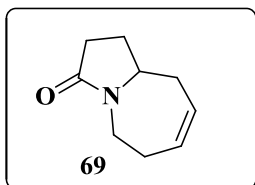


Se aplicó el procedimiento general a 0.17 g de la 1,5-dialil- 2-pirrolidinona, y 40 mg (10%) del catalizador de Grubbs de segunda generación. La purificación se llevó a cabo mediante cc utilizando un sistema eluyente de hexanos- AcOEt (1:1).

Se obtuvieron 115 mg del producto obteniéndose como un aceite amarillo con un rendimiento de reacción del 81.0%.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5.76-5.62 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.57-3.45 (m, 2H), 2.36-2.21 (m, 4H), 2.0 – 1.90 (m, 1H) ,1.67-1.55 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  (ppm): 174.1, 124.1, 123.4, 52.9, 40.3, 32.4, 29.9, 25.4.

**Hexahidropirrolazocina (69).**

Se aplicó el procedimiento general a 0.1 g de la 1-butenil- 5-alil- 2-pirrolidinona, y 0.03 g del catalizador de Grubbs de segunda generación. La purificación se llevó a cabo mediante cc utilizando un sistema eluyente de hexanos- AcOEt (1:1).

Se obtuvieron 61 mg del producto deseado como un aceite amarillo con un rendimiento de reacción del 70.0%.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  (ppm): 5.93-5.73 (m, 2H); 3.86-3.88 (m, 1H); 3.72-3.62 (m, 1H); 3.09-3.01 (m, 1H); 2.39-2.17(m, 7H), 1.71-1.59 (m, 1H).

$^{13}\text{C}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  (ppm): 174.2, 131.6, 128.4, 58.5, 41.3, 36.3, 30.4, 27.8, 25.6.

**Conclusiones.**

- Es posible llevar a cabo la obtención óptima de compuestos azabíclicos a partir de la 5-alil-2-pirrolidinona.
- La obtención de la *N*-Boc-5-hidroxi-2-pirrolidinona a partir de la reacción de reducción parcial de la *N*-Boc-Succinimida utilizando borohidruro de sodio como agente reductor a -78 °C es viable obteniéndose en buenos rendimientos.
- La exitosa alquilación de las pirrolidin-2-onas manifiesta la posibilidad del uso de iones *N*-aciliminio para llevar a cabo acoplamiento con halogenuros orgánicos mediante la reacción de Reformatsky.
- A partir de la reacción tipo Reformatsky es posible contar con un novedoso y práctico método para la obtención de intermediarios son interesantes aplicaciones.

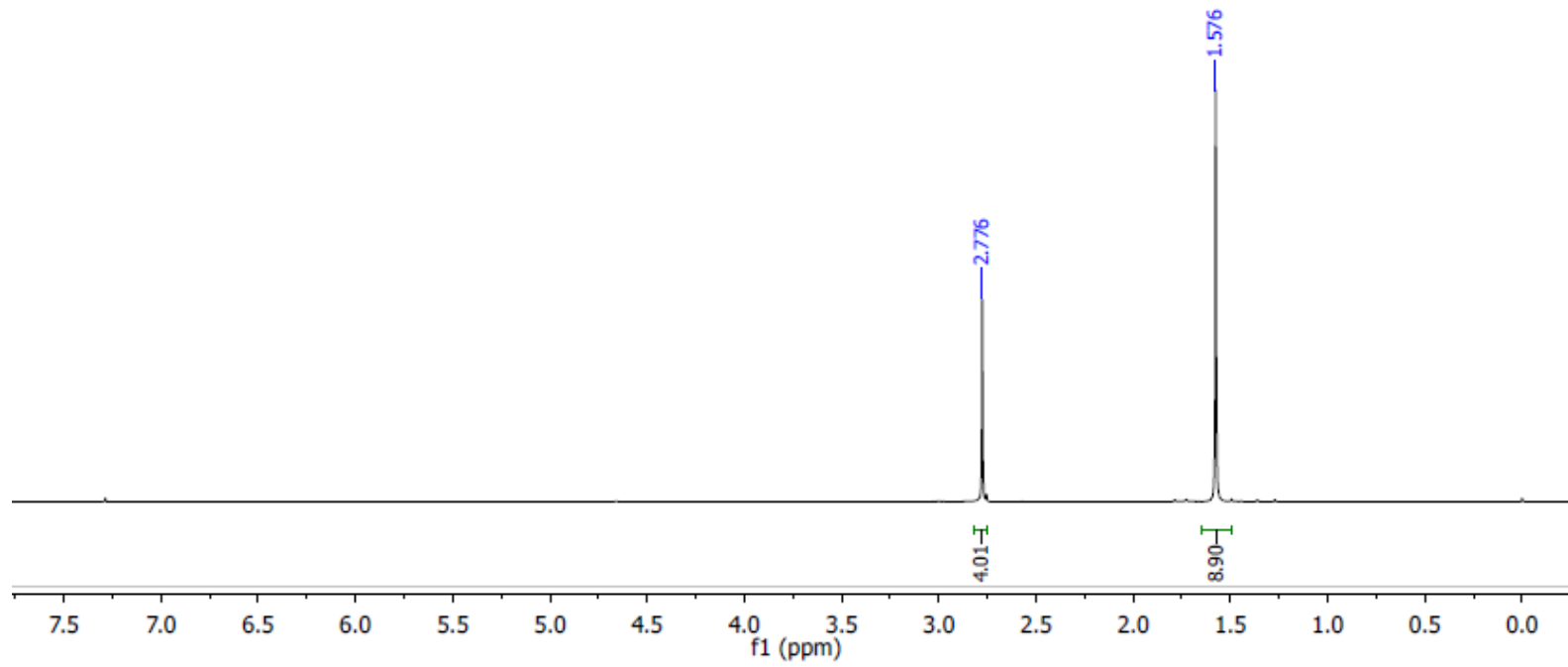
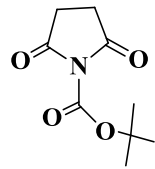
## Referencias.

1. Batey, R.; MacKay, B.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9935.
2. Pearson, W. H.; Bergmeier, S. C.; Degan, S.; Lin, K. C.; Poon, Y. F.; Schkeryantz, J. M.; Williams, J. P. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5719. Pinnick, H. W.; Chang, Y. H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 4662. Dietrich, E.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6988.
3. Pourashraf, M.; Delair, P.; Rasmussen, M. O.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6966. Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M.; Frignoli, R.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6806. Paulucci, C.; Mattioli, L. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4787. Lombardo, M, Trombón, C. *Tetrahedron* **2000**, 56, 323. Davis, B.; Bell, A. A.; Nash, R. J.; Watson, A. A. Griffiths, R. C.; Jones, M. G., Smith, C.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8565. Jefford, C. W.; Tang, Q.; Zaslona, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3513. Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1919. Lee, H. K.; Chun, J. S.; Pak, C. S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2471. Aoyagi, S.; Hirashima, S.; Saito, K.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4652.
4. Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4295. Marson, C. M.; Pink, J. H.; Hall, D.; Hursthouse, M. B.; Malik, A.; Smith, C. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 792. Wipf, P.; Spencer, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 225.
5. Jefford, C.W.; Tang, Q. and Zaslona, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 3513.
6. Groaning, M.; Meyers, A., *Chem. Comm.*, **2000**, 1027-1028.
7. White, J.D.; Henciar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9129.
8. Daly, J.W.; Spande, T.F.; Garraffo, H.M.; *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1556-1575.
9. McElhinney, A. D.; Marsden, S. P. *Synlett* **2005**, No. 16, 2528–2530.
10. Torssell, Staffan; Wanngren, Emil; Somfai, Peter.; *J. Org. Chem.*, **2007**, 72 (11), pp 4246–4249.

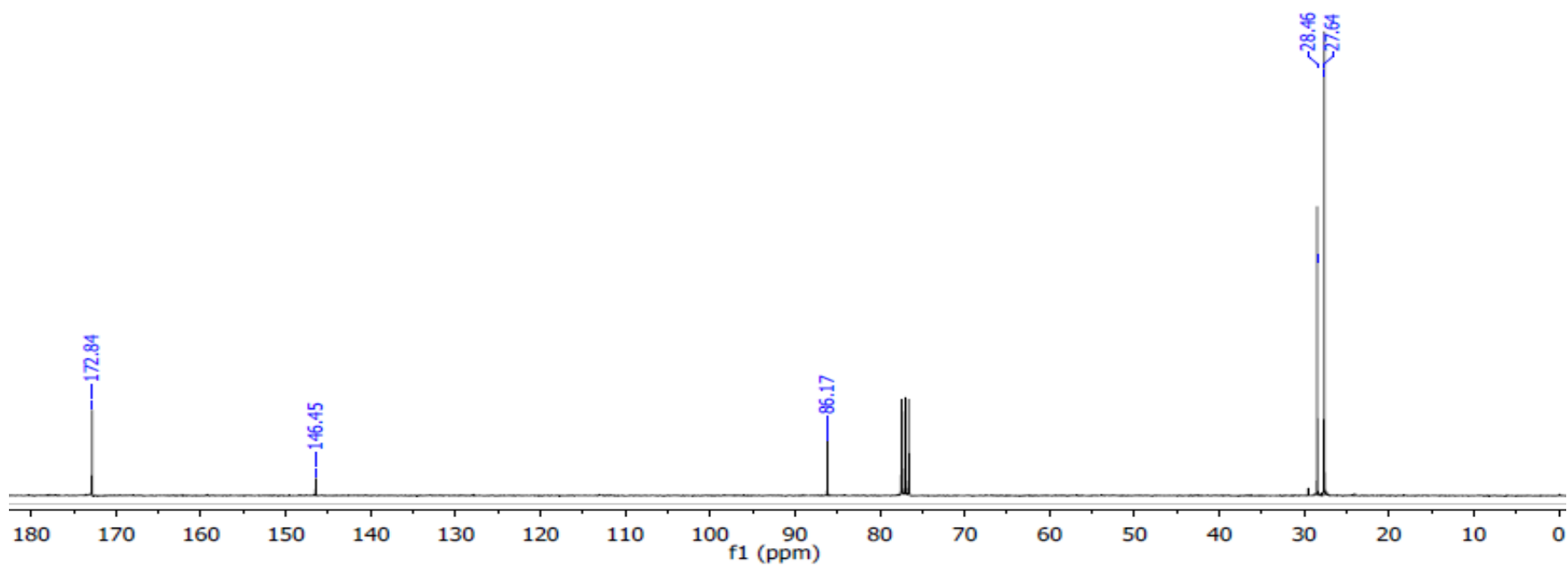
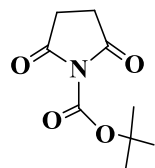
11. a) Beckwith, A. L. J.; Joseph, S.P.; Mayadunne, R. T. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4198. b) Evans, P. A.; Manangan, T.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11009.
12. a) Reddy, P. G.; Varghese, B.; Baskaran, S. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 583. b) Reddy, P. G.; Baskaran, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*.
13. Barluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valde's, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7114.
14. Gramaín, J.C.; Remuson, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 327.
15. David, J.; Derek, J.; Procter, D., **2004**, *Chem. Rev.*, Vol. *104*, no. 7, pp. 3371-3404.
16. Quiroz, T.; Corona, D.; Covarruvias, A.; Avila-Zarraga, J. G.; Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1571.
17. (a) Ollero, L.; Mentink, G; Rutjes, F.; Speckmanp, N.; Hiemstra, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 9, 1331. (b) De Godoy, L. A. F.; Camilo, N. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7853. (c) Langlois, N.; Le Nguyen, B. K.; Retailleau, P.; Tartu, C.; Salomón, E. *Tetrahedron Asymmetry.* **2006**, *17*, 53.
18. Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367. Santos, L. S. Pilli, R. A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6999. Pilli, R. A.; Zanotto, P. A.; Bockelmann, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7003. Boto, A.; Hernandez, R.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930.
19. Garcia, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10368. Ollero, L.; Mentink, G.; Rutjes, F. P.; Speckamp, W. N. Hiemstra, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1331. Kawakami, T.; Ohtake, H.; Arakawa, H.; Okachi, T.; Imada, Y.; Murahashi, S. I. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 107.
20. Hubert, J.C.; Wijnberg, J.B.; Speckamp, W.N. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1437.
21. Guzman, A.; Romero, M.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 791-794.
22. Toyooka N.; Zhou D.; Nemoto H.; *J. Organic. Chem.* **2008**, *73*, 4575.
23. Bamford. S.J.; Goubitz K.; Lingen H.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 345.
24. Boto A.; De León Y.; Gallardo J.A.; Hernández R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3461.
25. Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (4), 667-670.
26. Groaning, M.; Meyers, A., *Chem. Comm.*, **2000**, 1027-1028.

**ANEXOS.**

Anexo 1. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 44a.



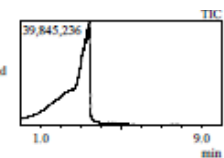
Anexo 2. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 44a.



### Anexo 3. Espectro de masas de 44a.

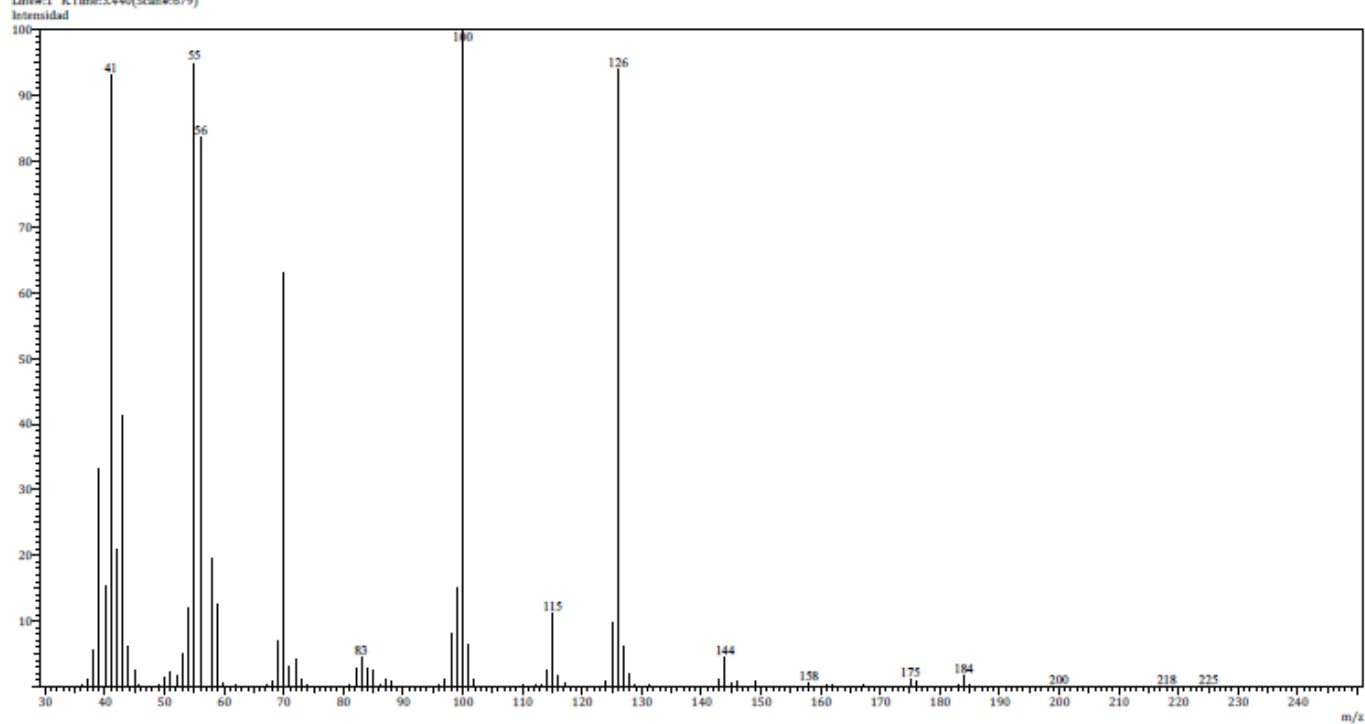
Fecha: 6/16/2017 2:55:38 PM  
Número de registro: 2615  
Nombre de la muestra: ZASS-001-099  
Tipo de muestra: Sólido  
Descripción de la muestra: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>0</sub>4, PM 199g/mol, P.F.89-91°C  
Modo de inyección: DI  
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.  
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Zaira Santos\2615\_LTC.agd  
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI\_EI\_250°C.agm  
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\16062017-1.agt  
Analizado por: M. en C. Lilibeth Triana Cruz

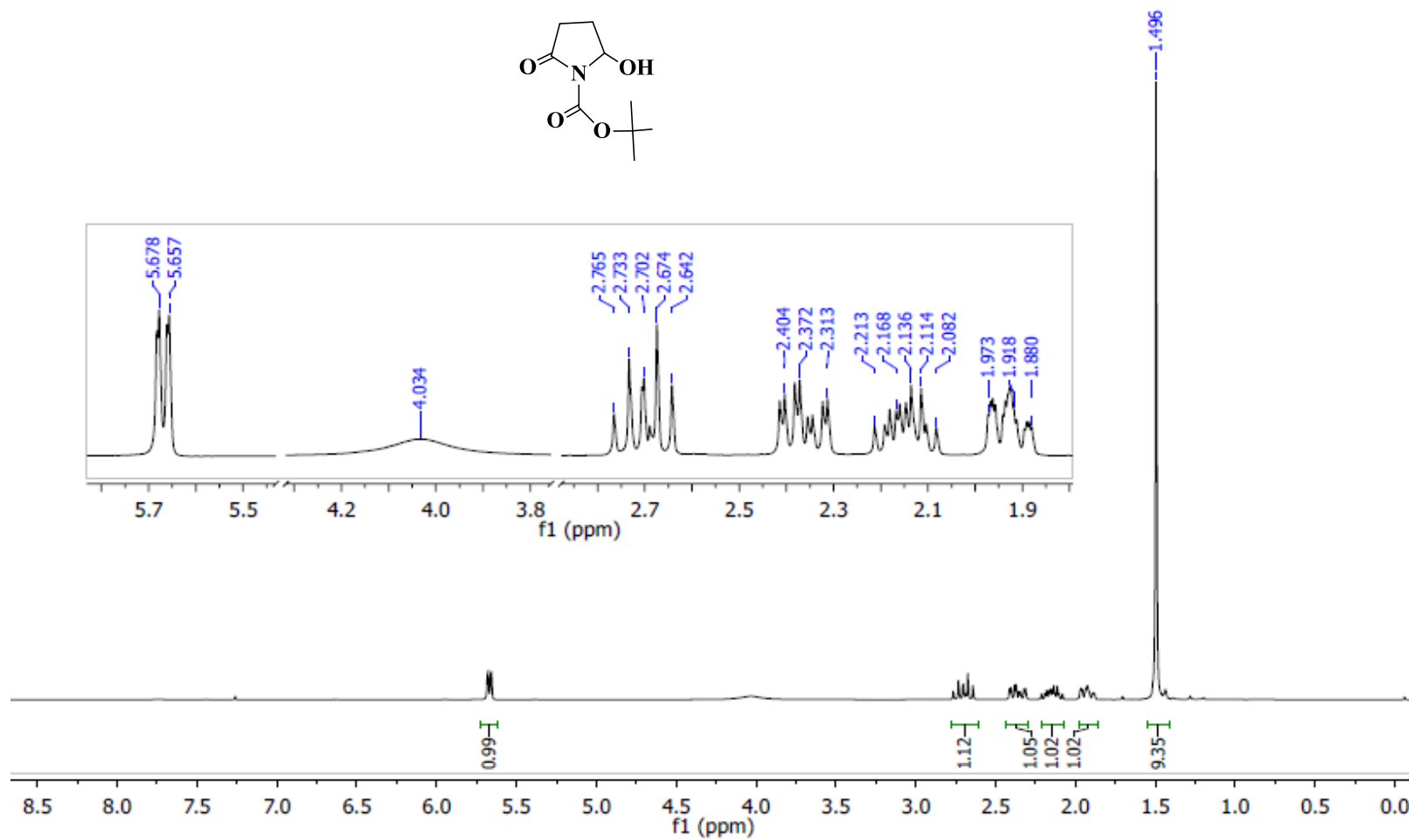
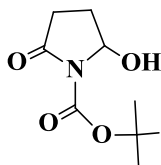


Espectro

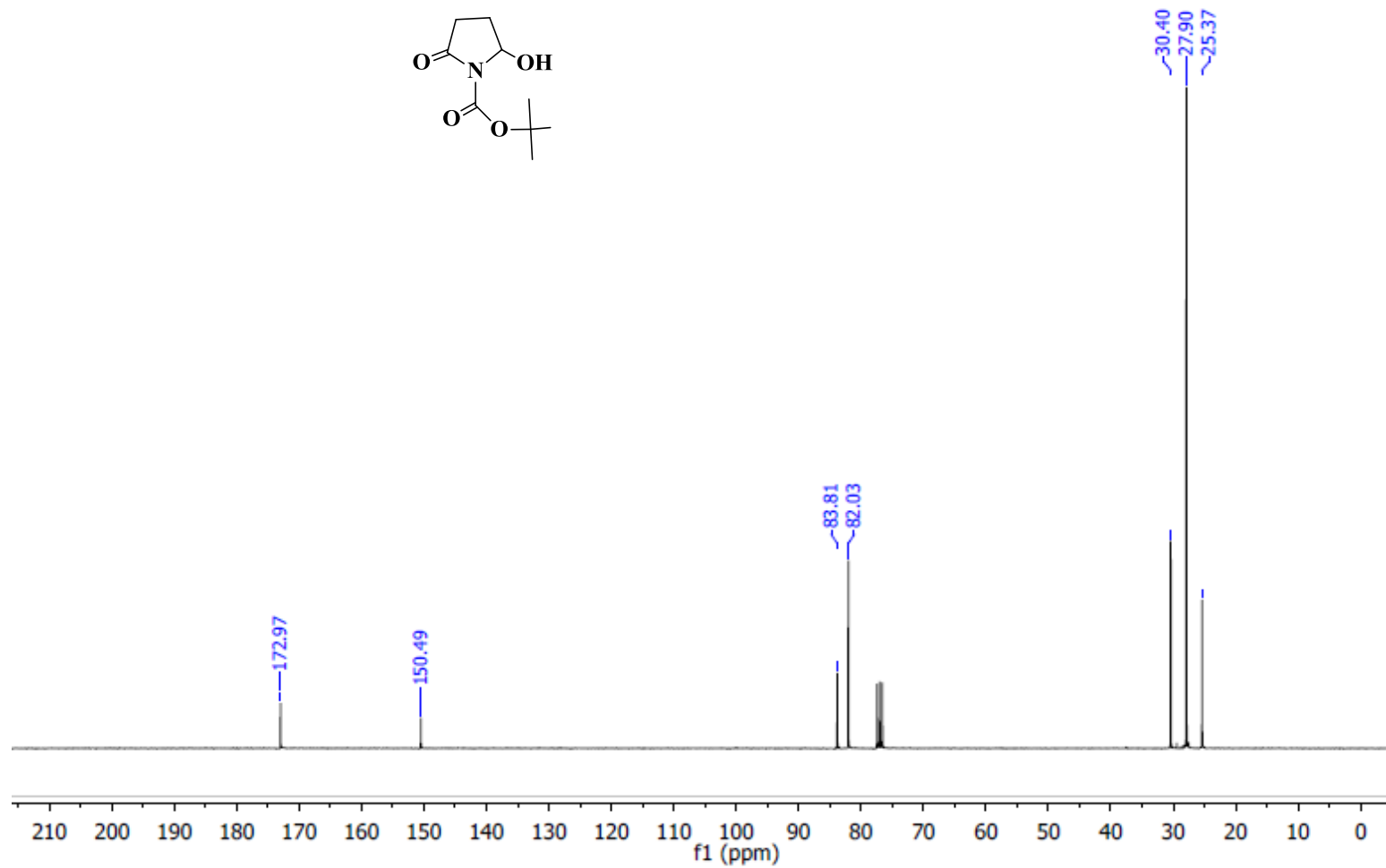
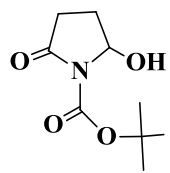
Line#1 R.Time:3.440(Scan#:579)



Anexo 4. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 37a.



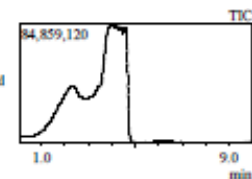
Anexo 5. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 37a.



## Anexo 6. Espectro de masas de 37a.

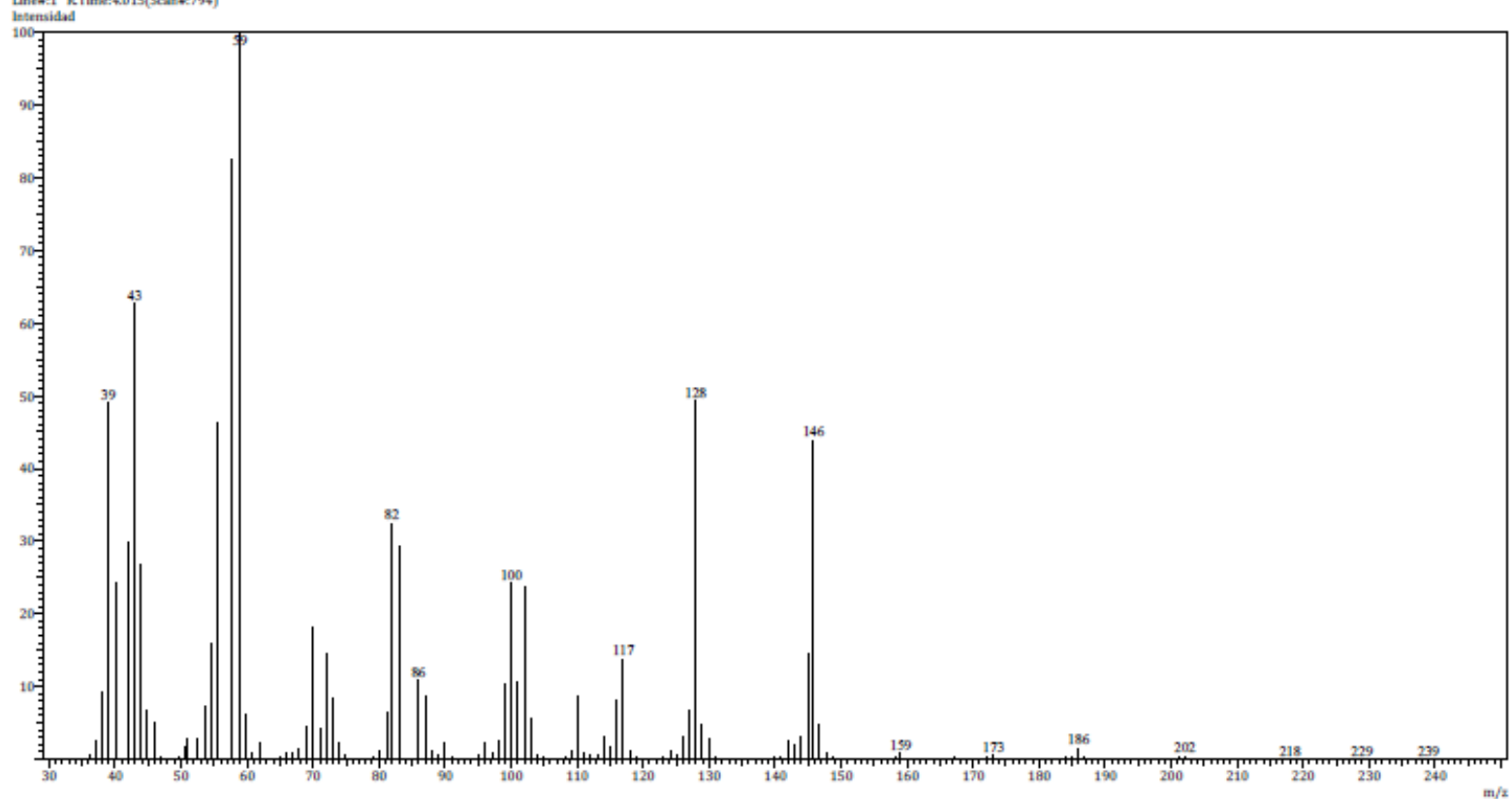
Fecha: 6/19/2017 8:34:53 AM  
Número de registro: 2616  
Nombre de la muestra: ZASS-001-101  
Tipo de muestra: Sólido  
Descripción de la muestra: C9H15NO4, PM 201g/mol, P.F. 74-75°C  
Modo de inyección: DI  
Modo de ionización: EI

Investigador: Dr. Moisés Romero O.  
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Zaira Santos\2616\_LTC.qgd  
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI\_EI\_250°C.qgm  
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\19062017-L.qgt  
Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz

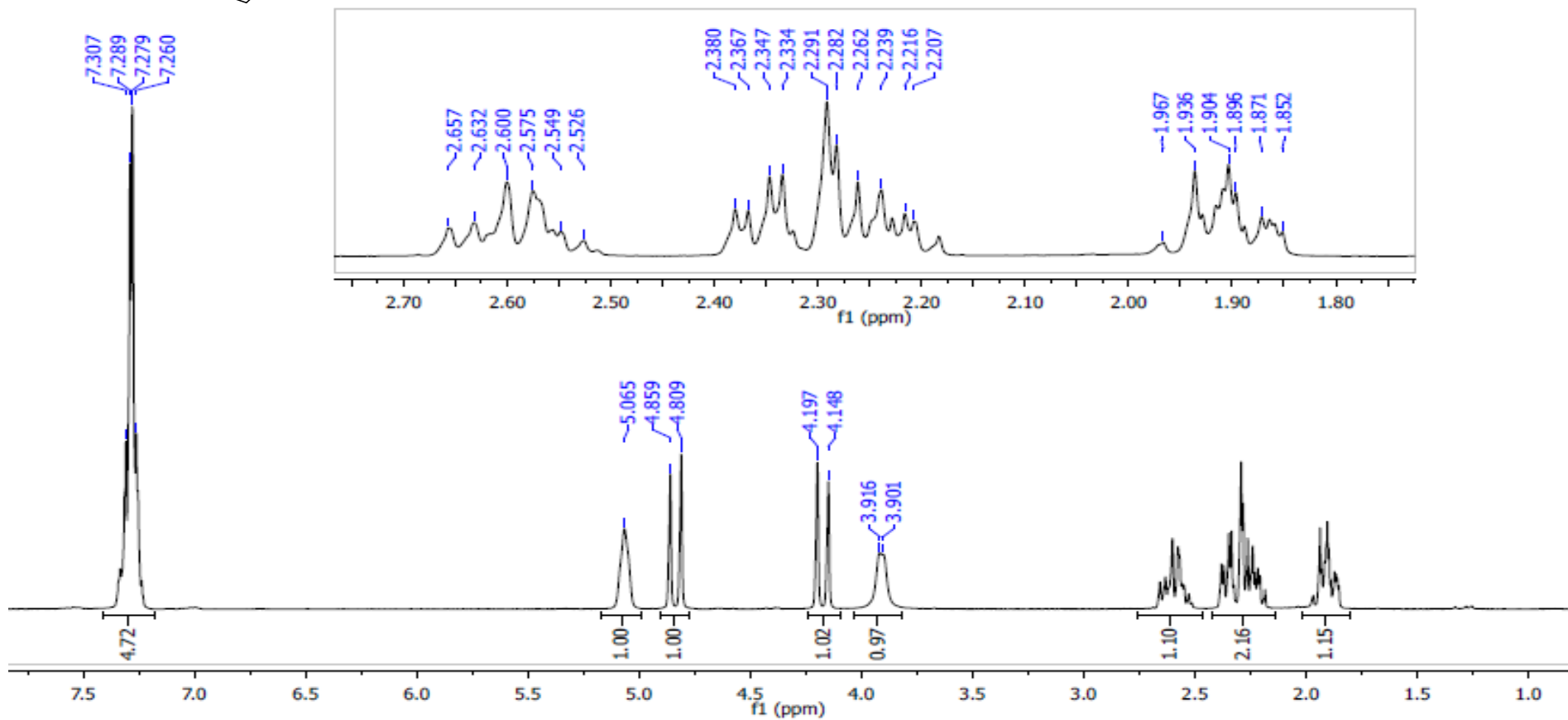
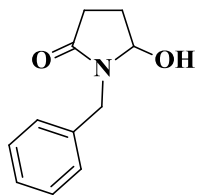


Espectro

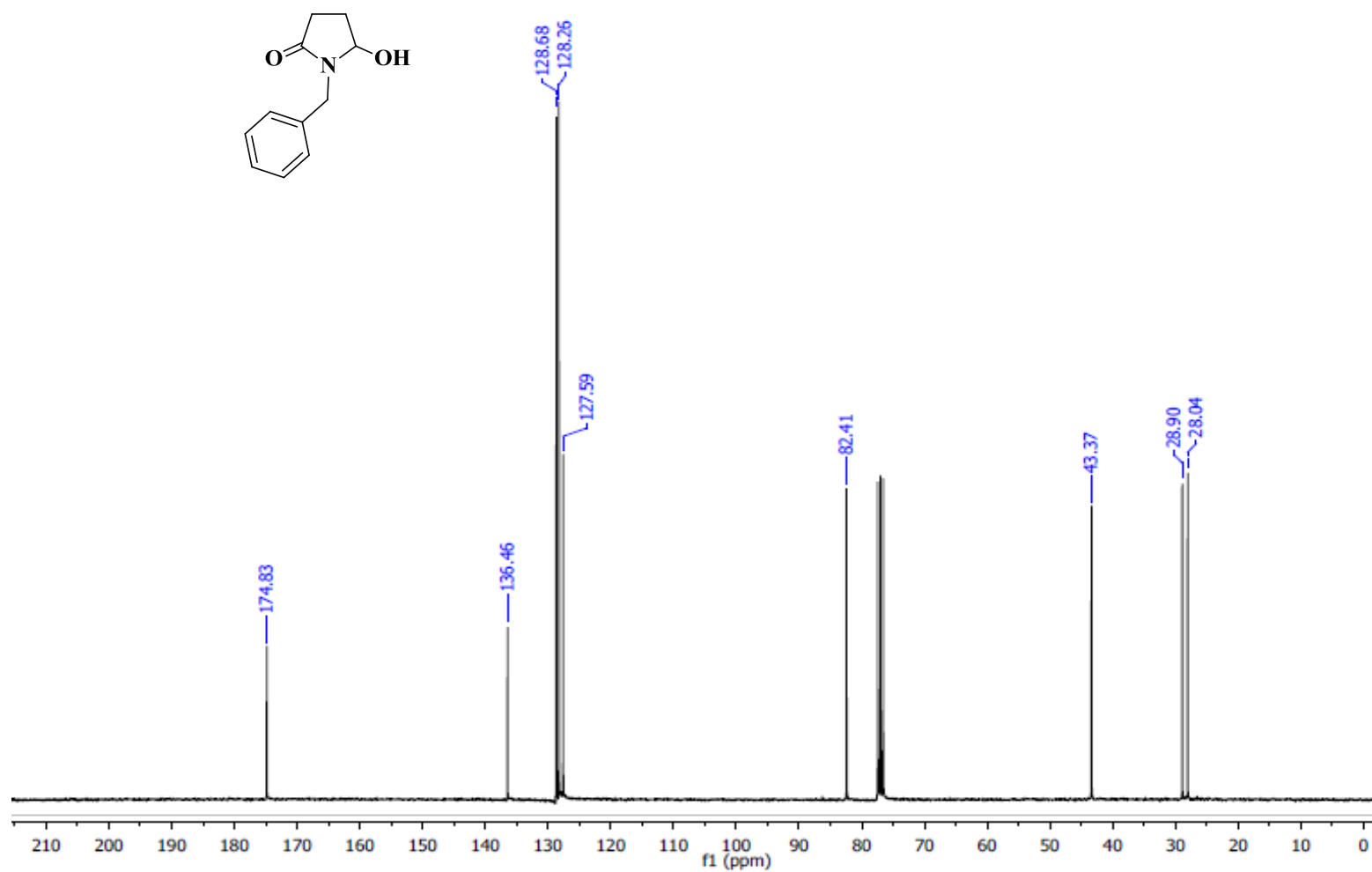
Line#:1 R.Time:4.015(Scan#:794)



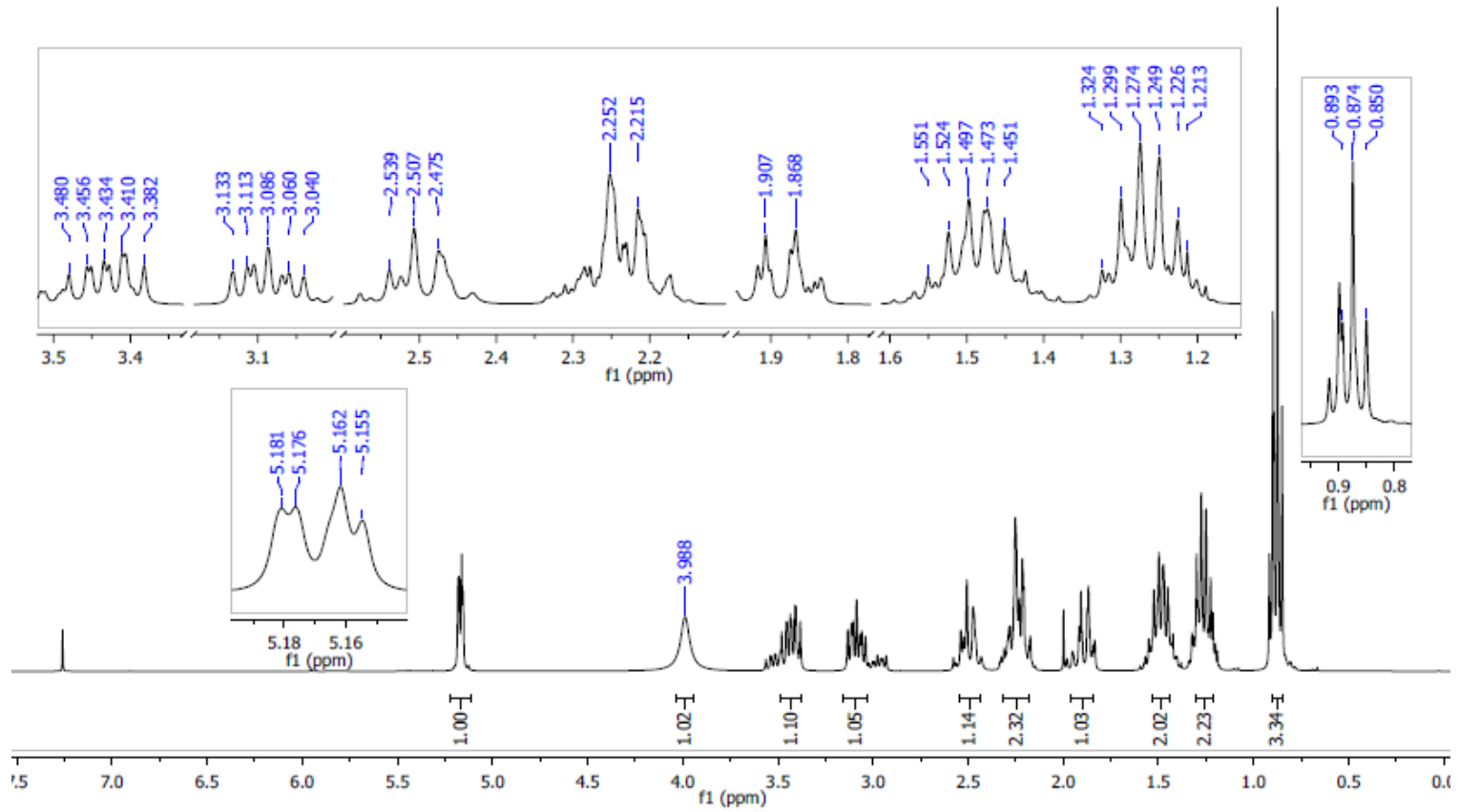
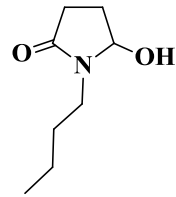
Anexo 7. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 37b.



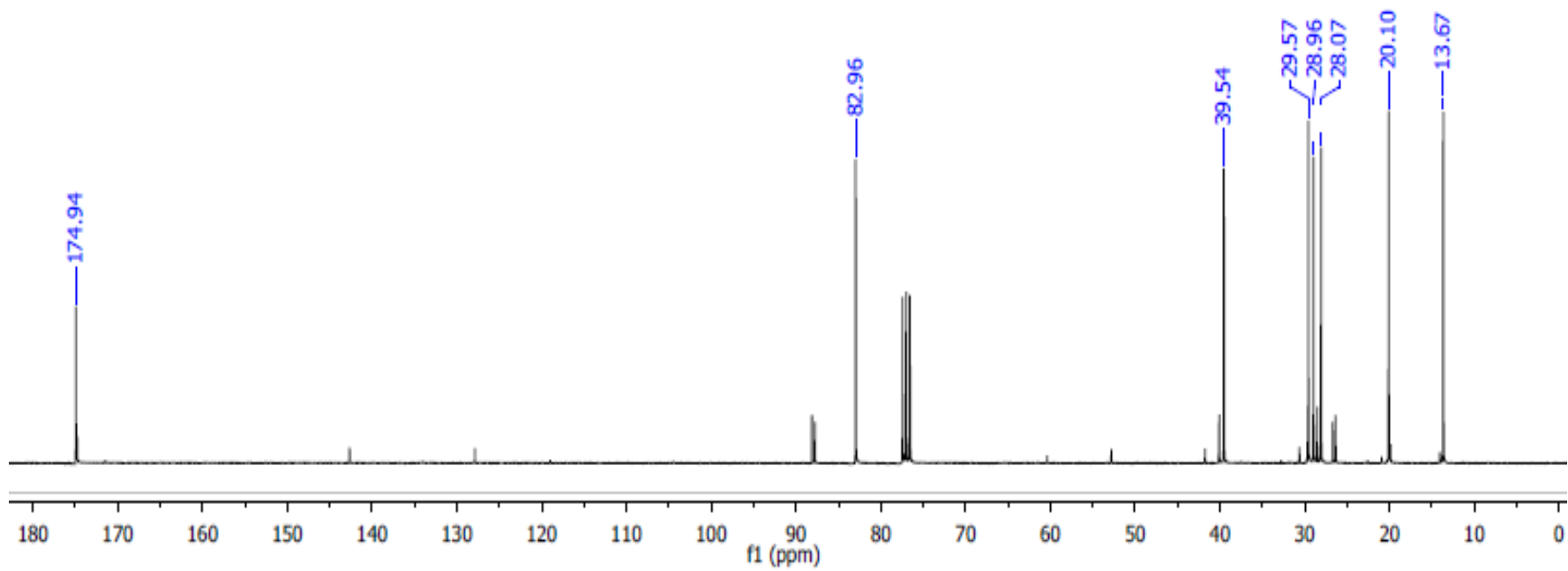
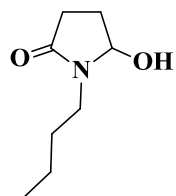
Anexo 8. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 37b.

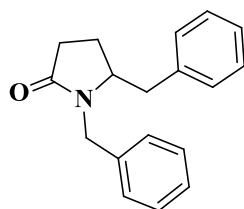


Anexo 9. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 37c.

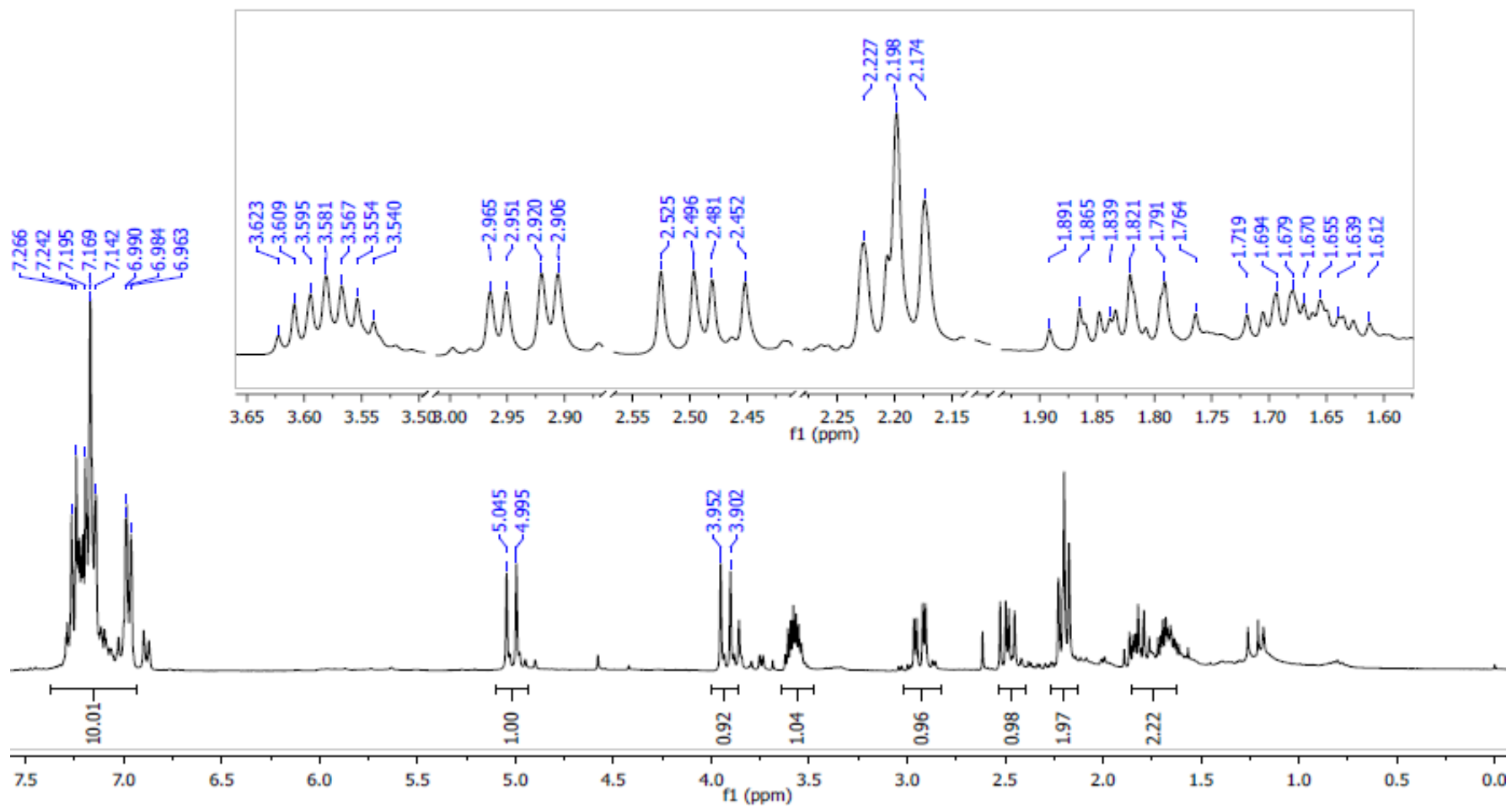


Anexo 10. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 37c.

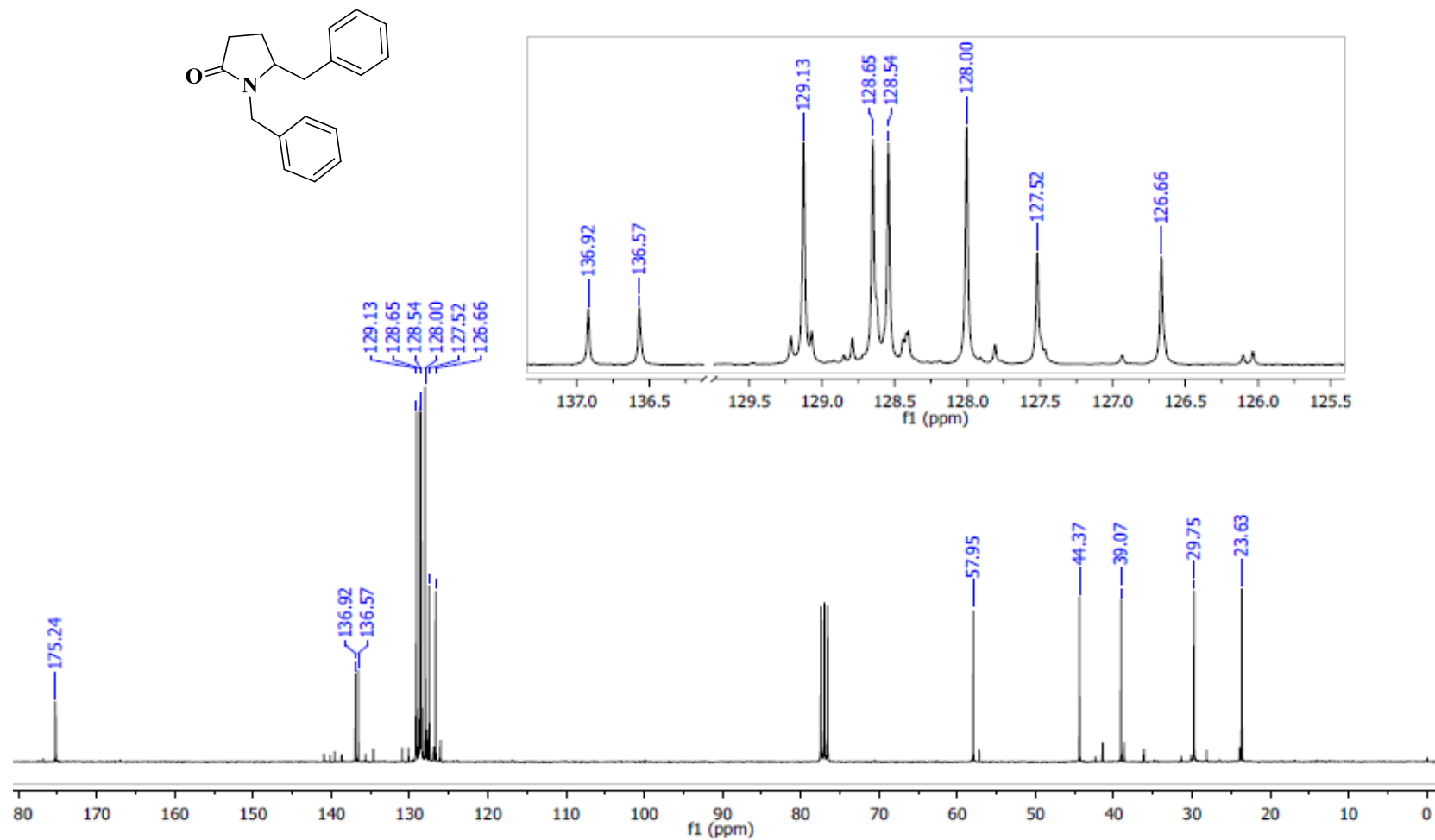




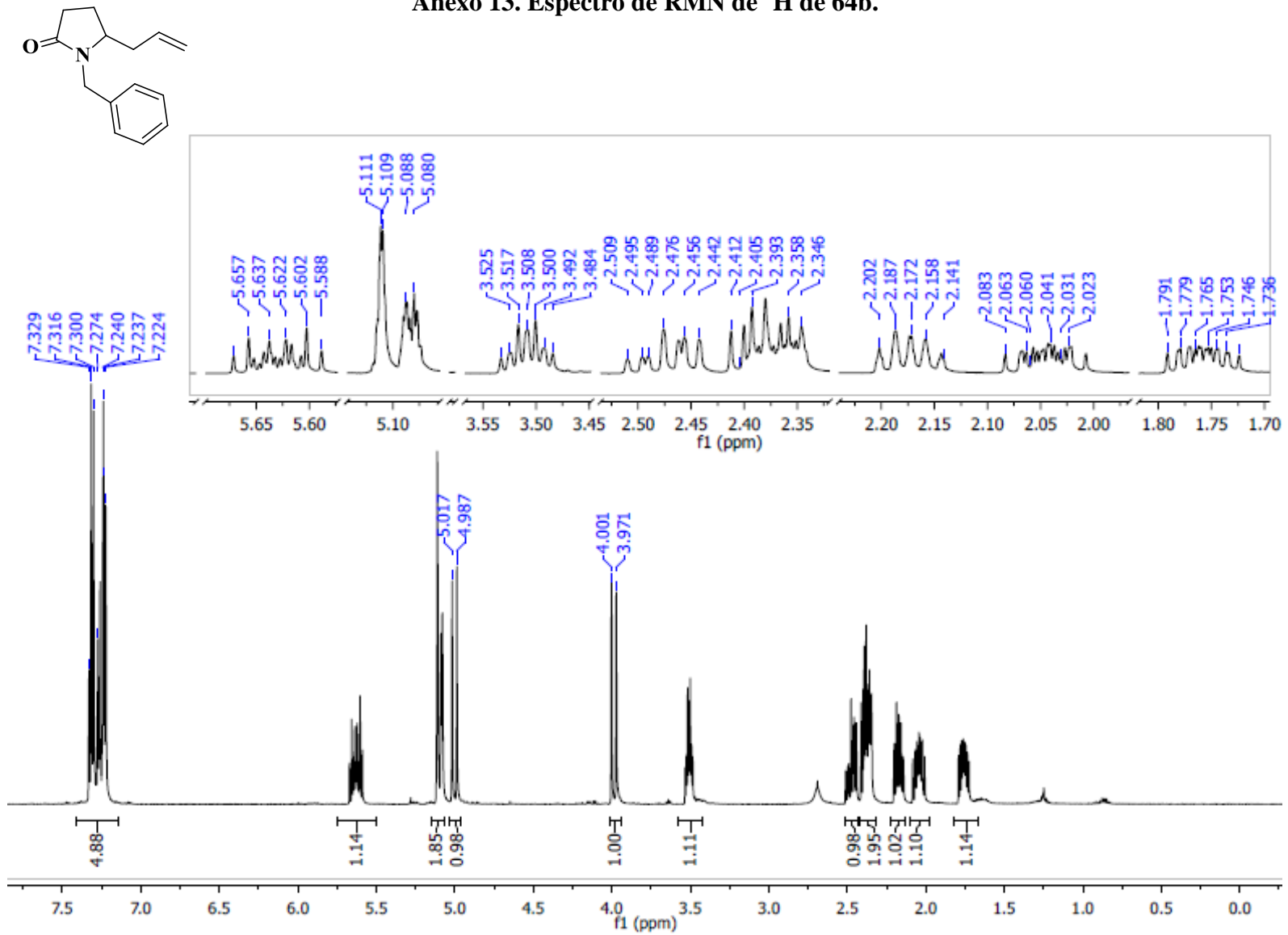
Anexo 11. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 64a.



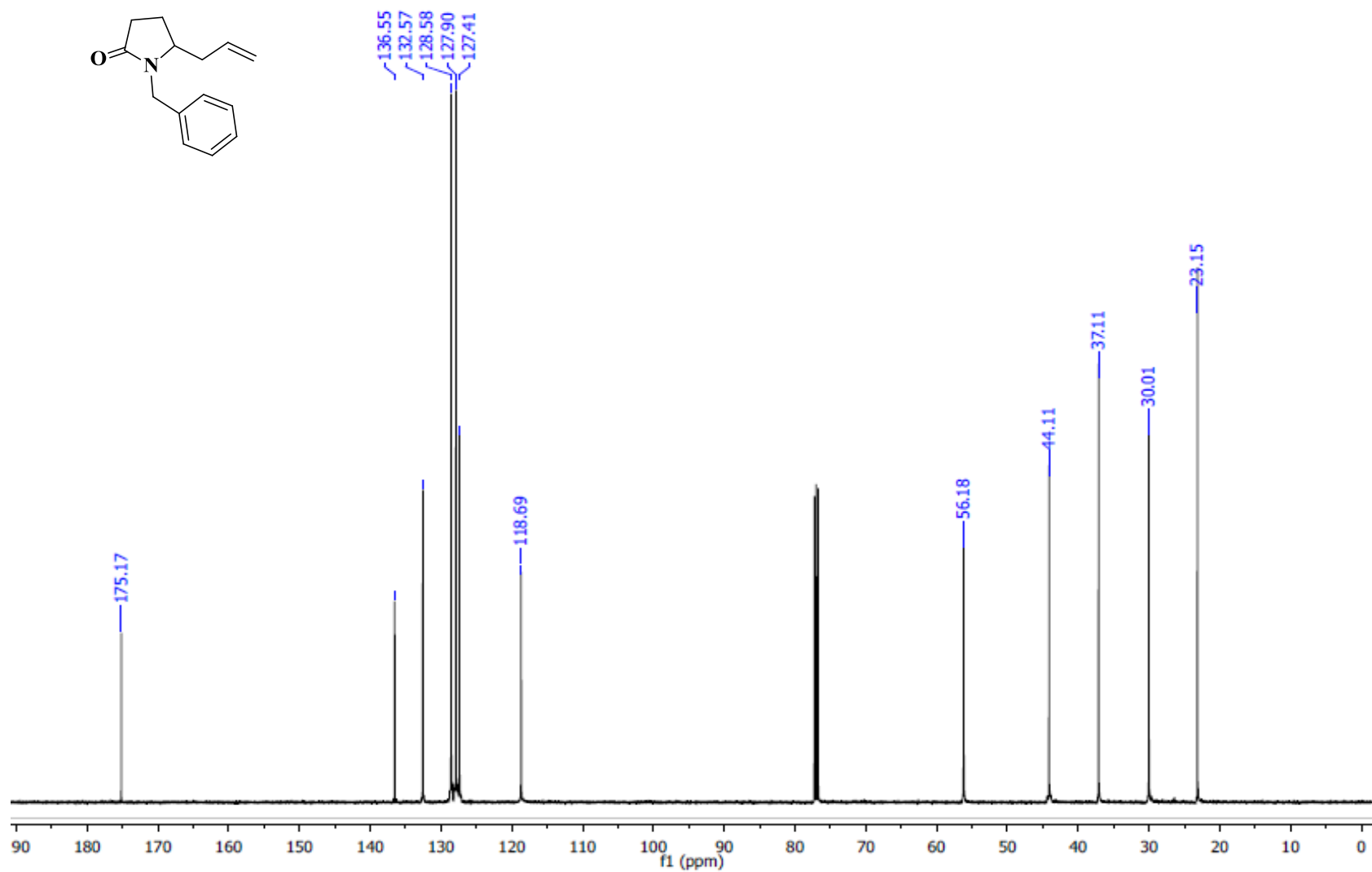
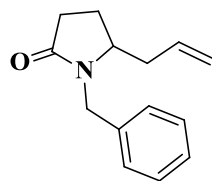
Anexo 12. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 64a.



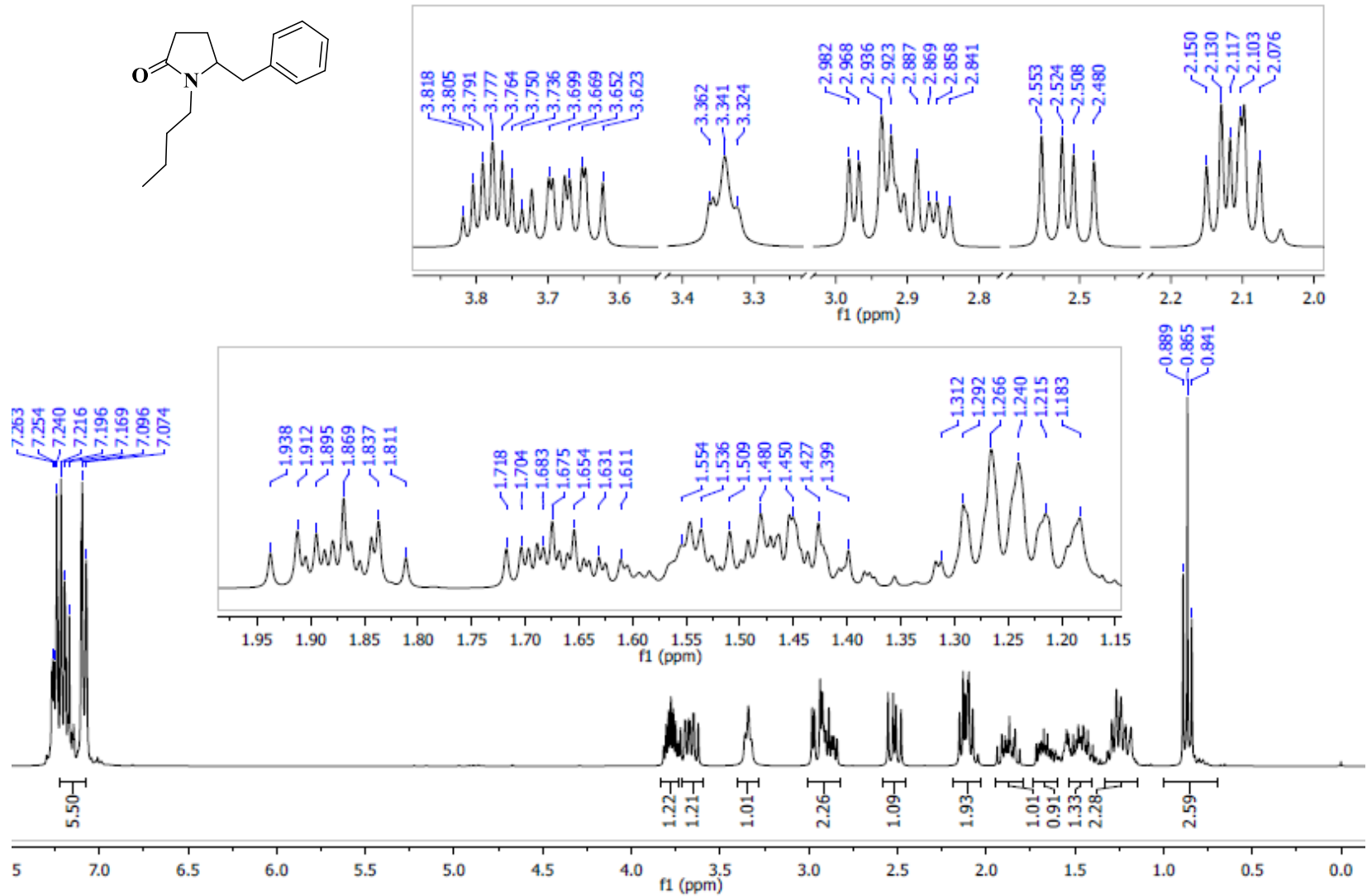
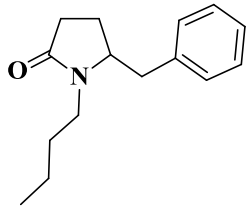
Anexo 13. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 64b.



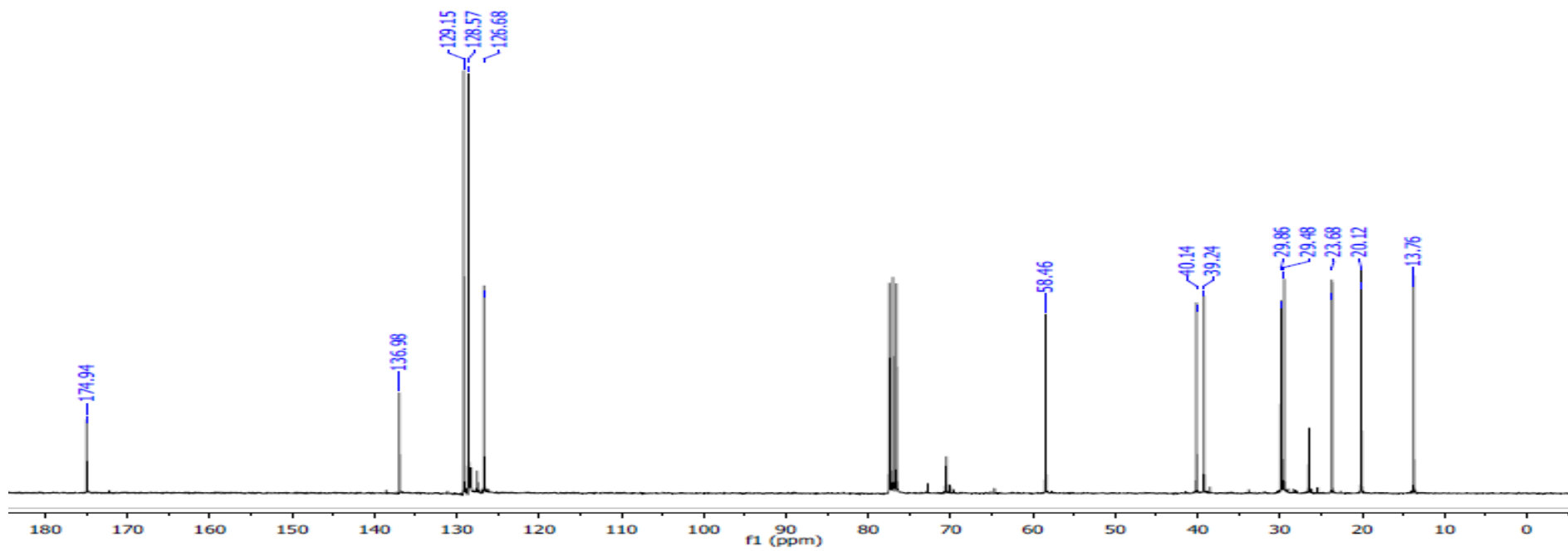
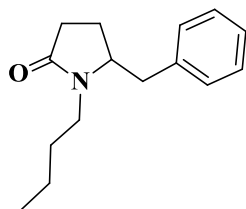
Anexo 14. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 64b.



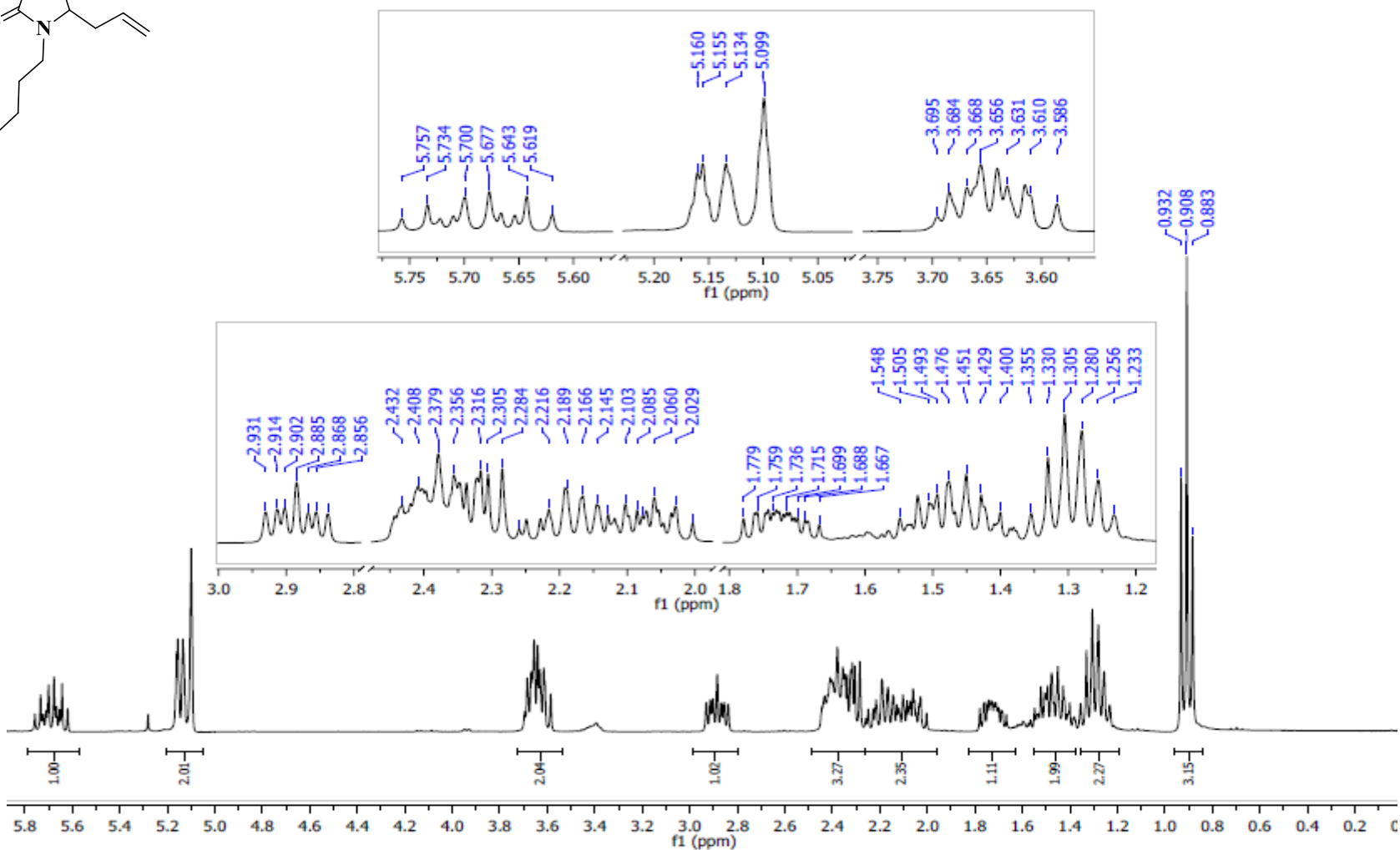
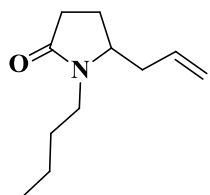
Anexo 15. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 64c.



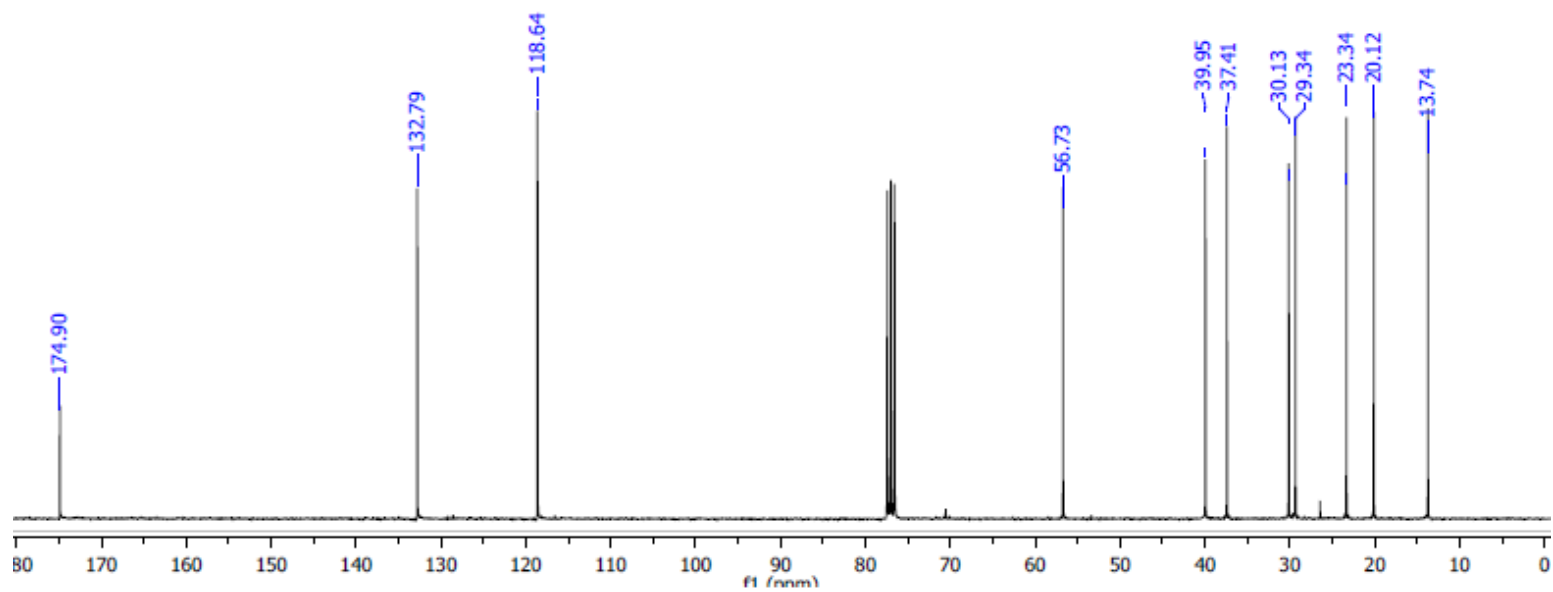
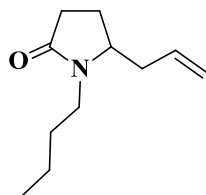
Anexo 16. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 64c.



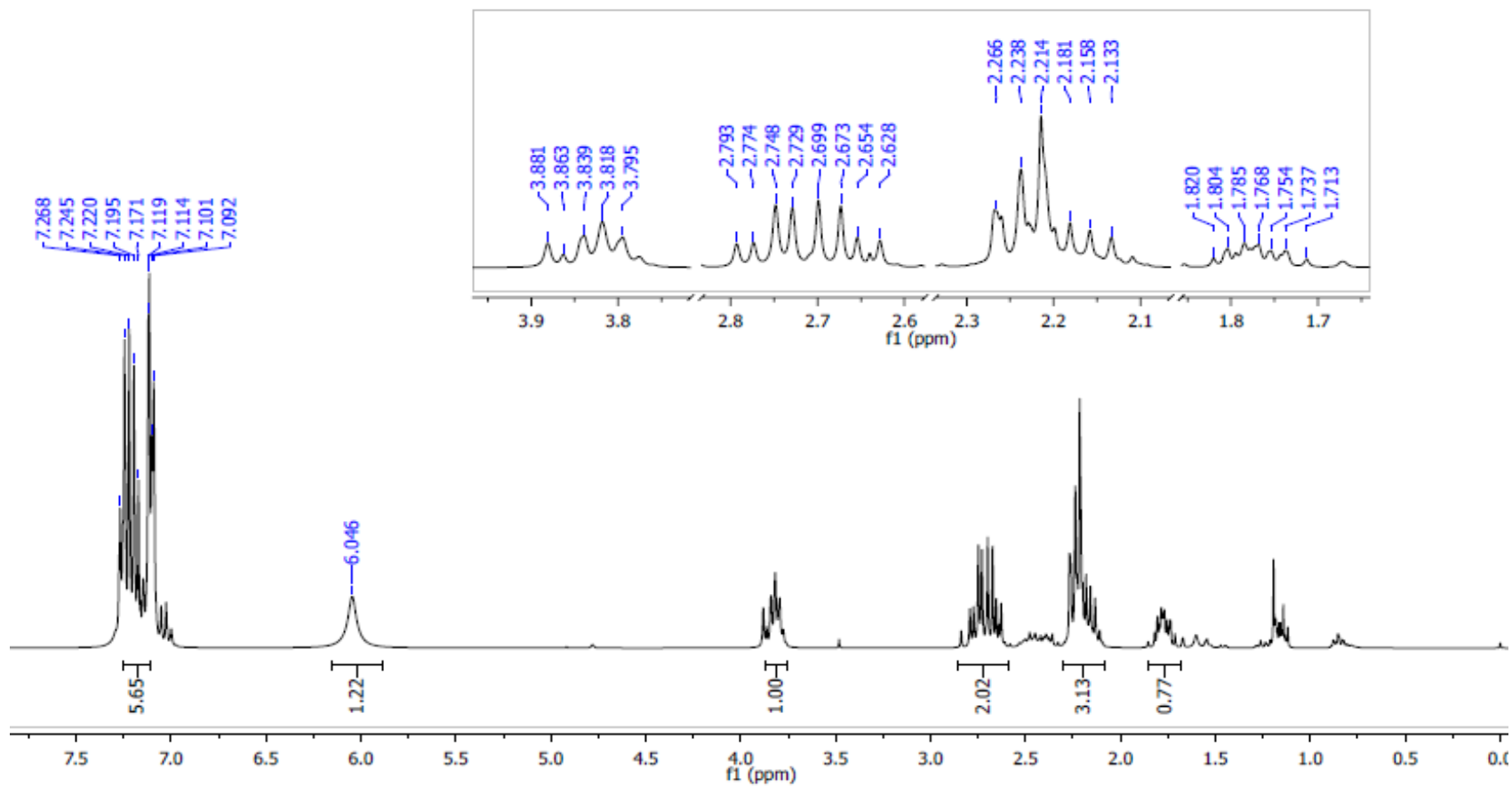
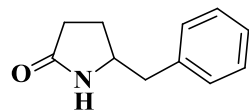
Anexo 17. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 64d.



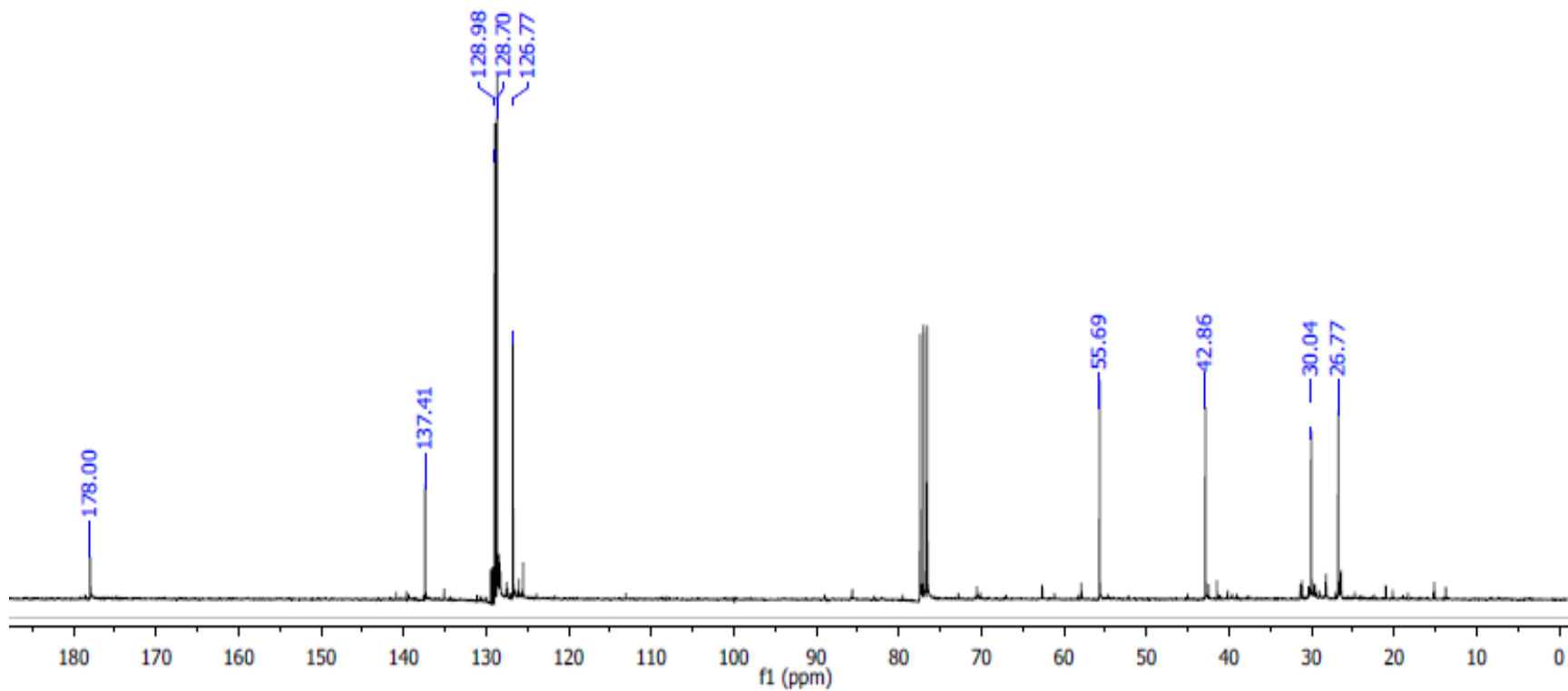
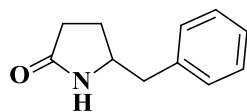
Anexo 18. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 64d.



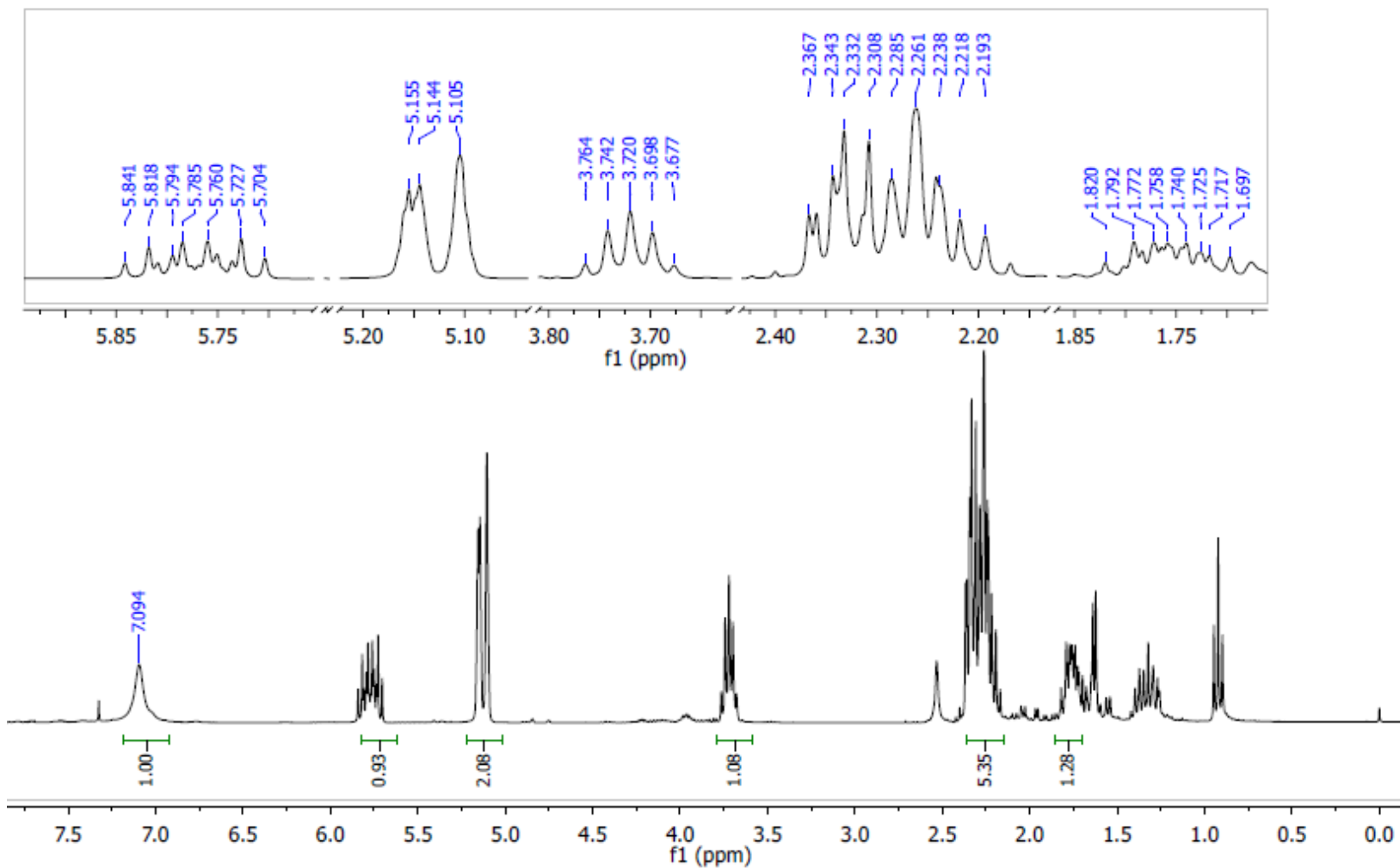
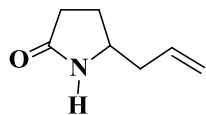
Anexo 19. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 64e.



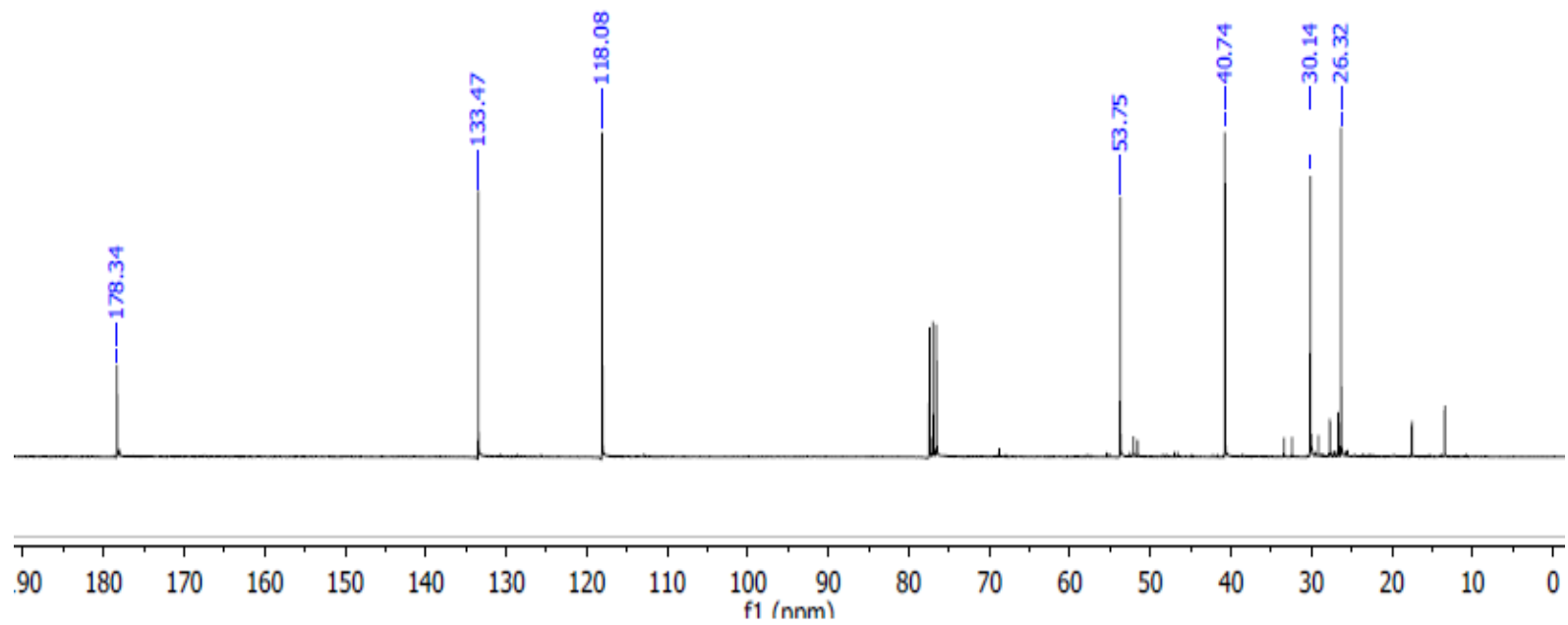
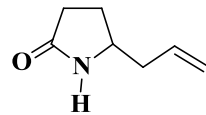
Anexo 20. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 64e.



Anexo 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 64f.

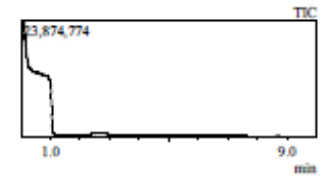


Anexo 22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 64f.

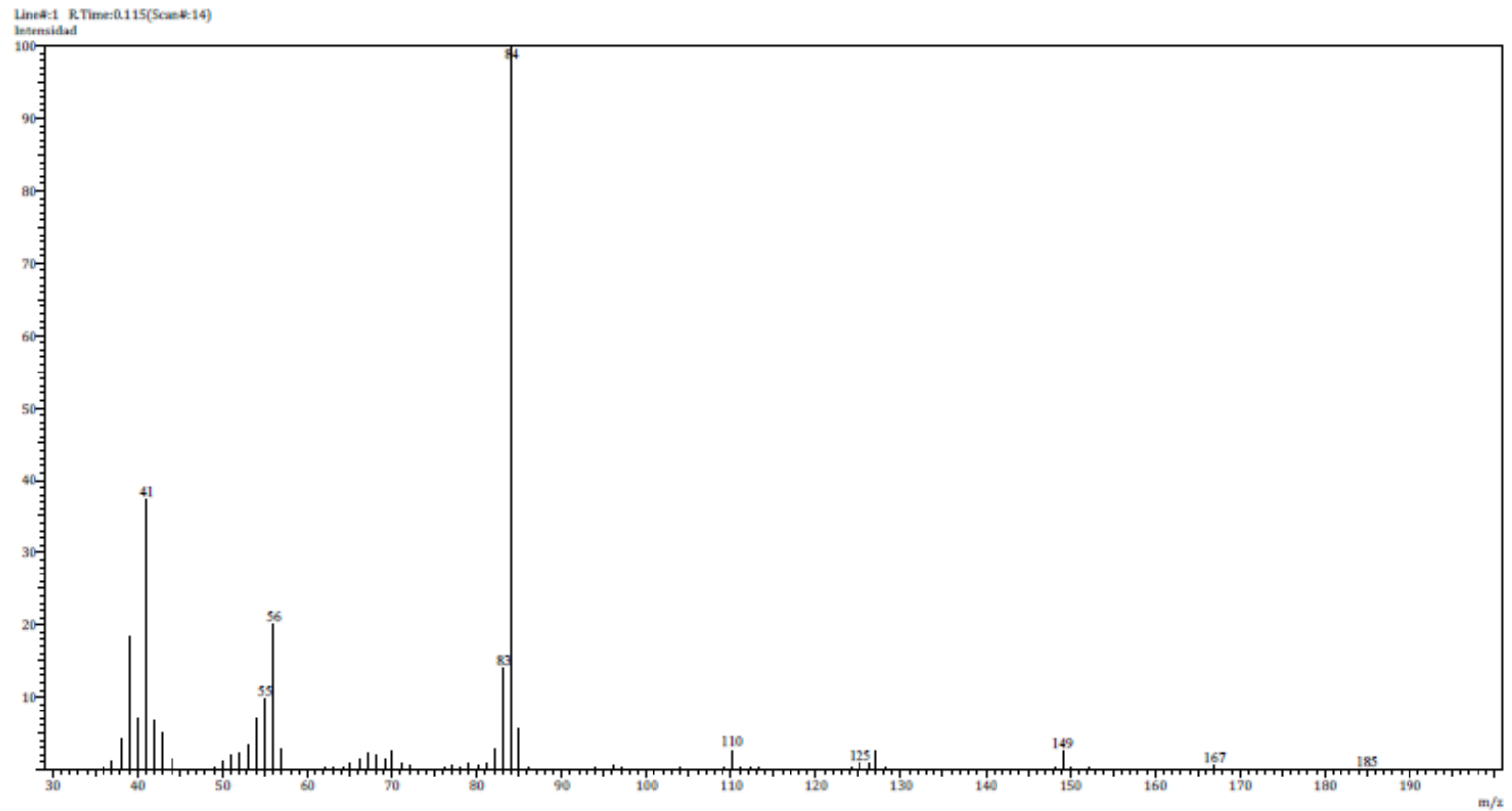


### Anexo 23. Espectro de masas de 64f.

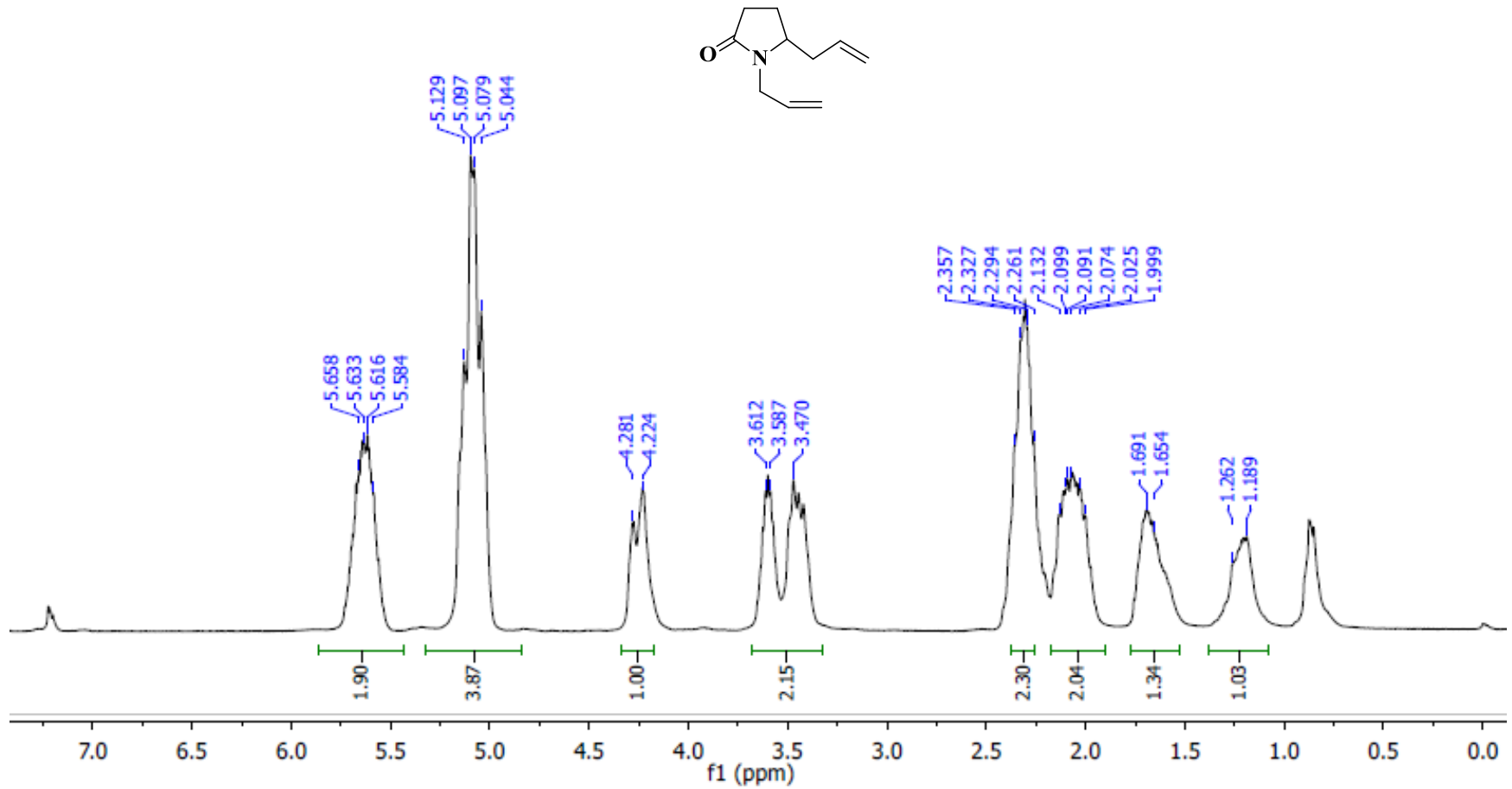
Fecha: 6/19/2017 9:16:38 AM Investigador: Dr. Moisés Romero O.  
Número de registro: 2617 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Zaira Santos\2617\_LTC.agd  
Nombre de la muestra: ZASS-001-281 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI\_EL\_250°C.agm  
Tipo de muestra: Líquido Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\19062017-Ltgt  
Descripción de la muestra: C7H11NO, PM 125g/mol Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz  
Modo de inyección: DI  
Modo de ionización: EI



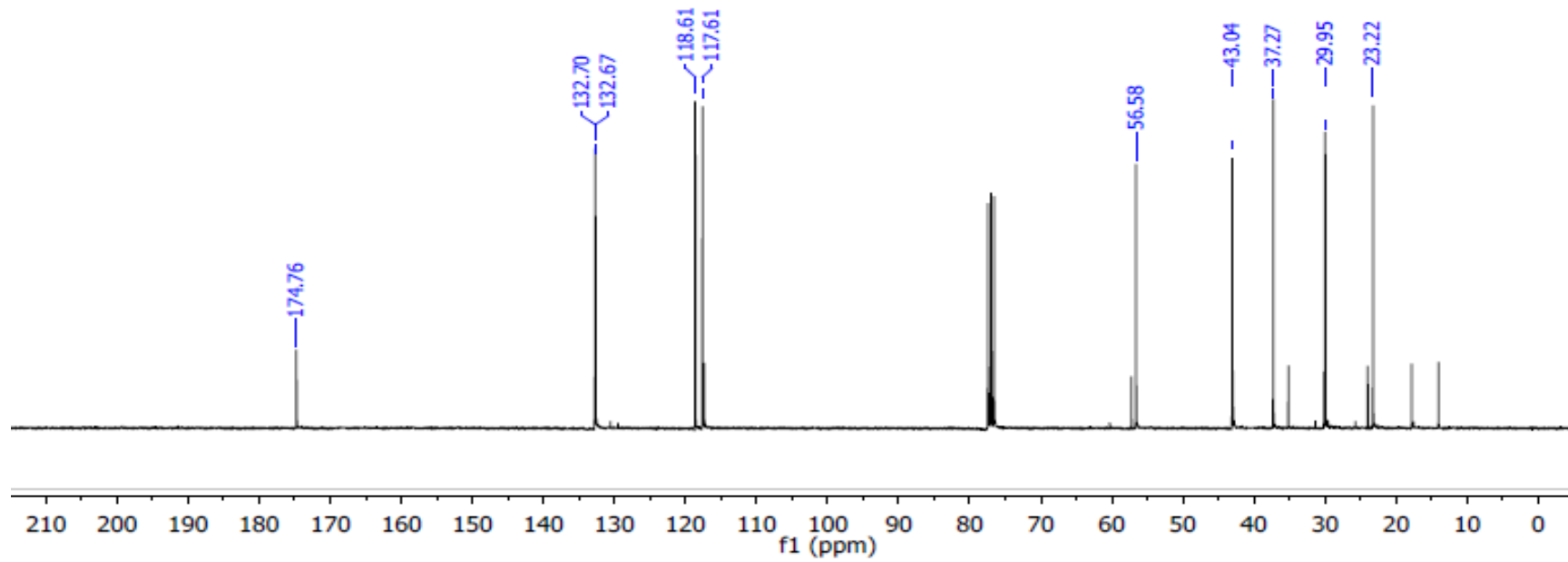
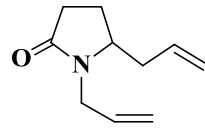
Espectro



Anexo 24. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 65.

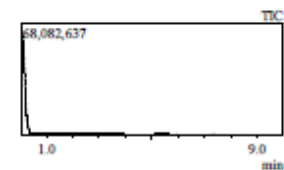


Anexo 25. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 65.

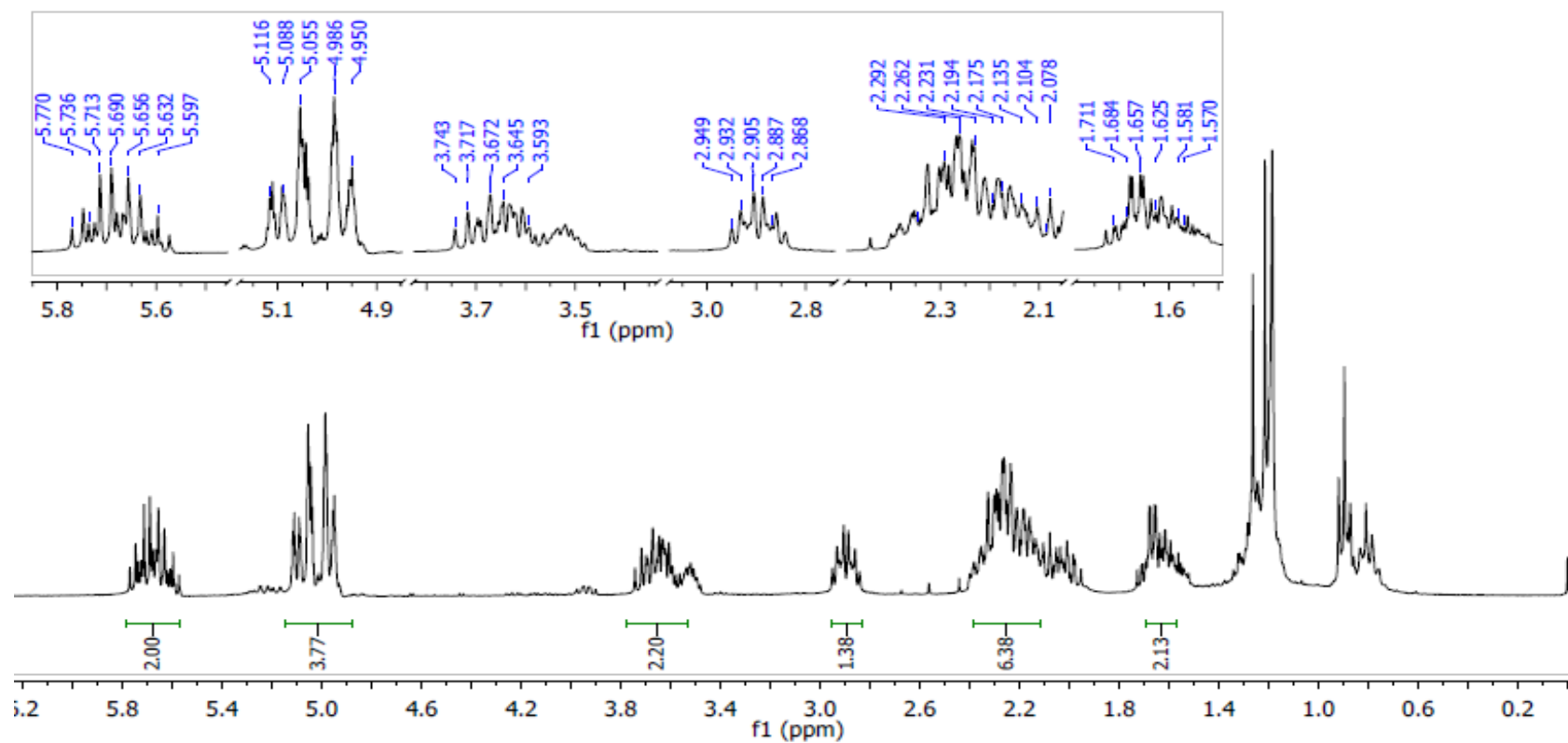
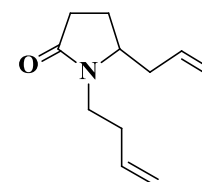


## Anexo 26. Espectro de masas de 65.

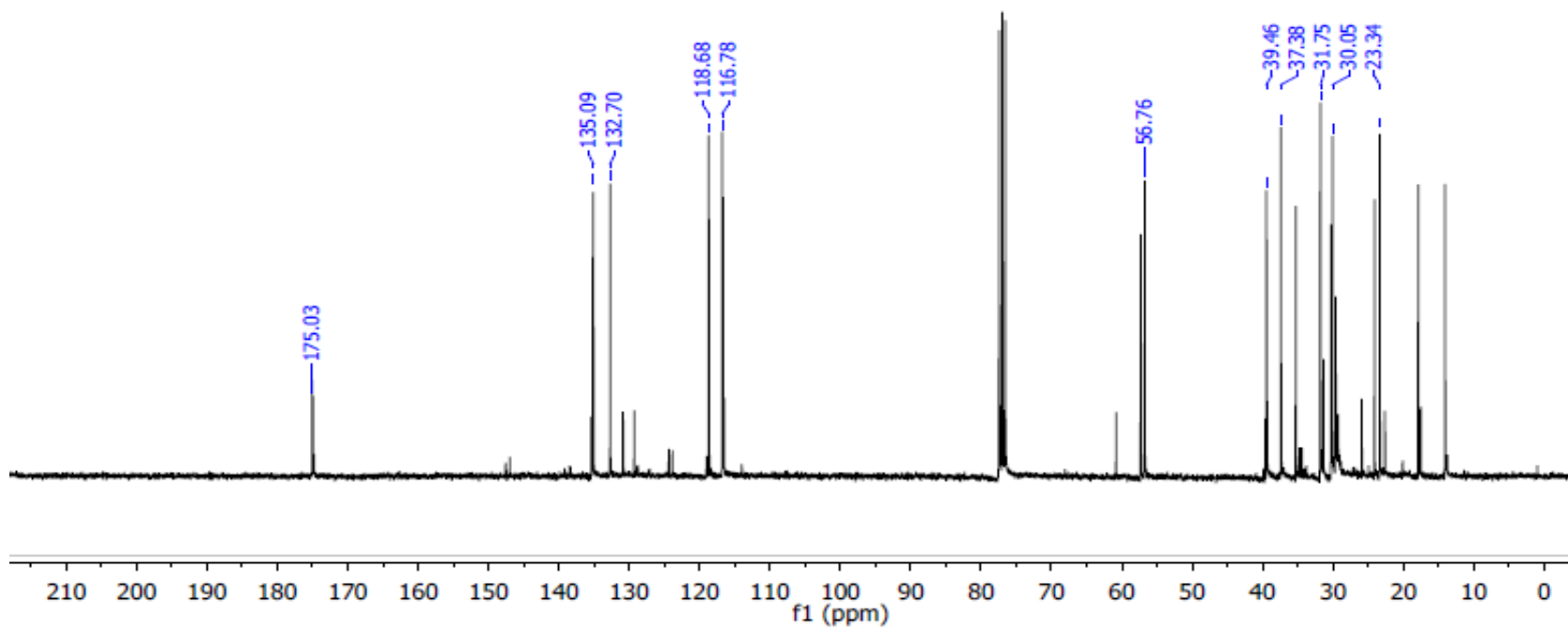
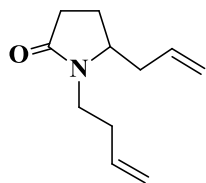
Fecha: 6/19/2017 1:20:49 PM Investigador: Dr. Moisés Romero O.  
Número de registro: 2618 Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Maestras Externas\Dr. Moisés Romero\Zaira Santos\2618\_LTCqgd  
Nombre de la muestra: ZASS-001-291 Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI\_EI\_250°C.qgd  
Tipo de muestra: Líquido Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\19062017-1.qgt  
Descripción de la muestra: C10H15NO, PM 165g/mol Analizado por: M. en C. Lizbeth Triana Cruz  
Modo de inyección: DI



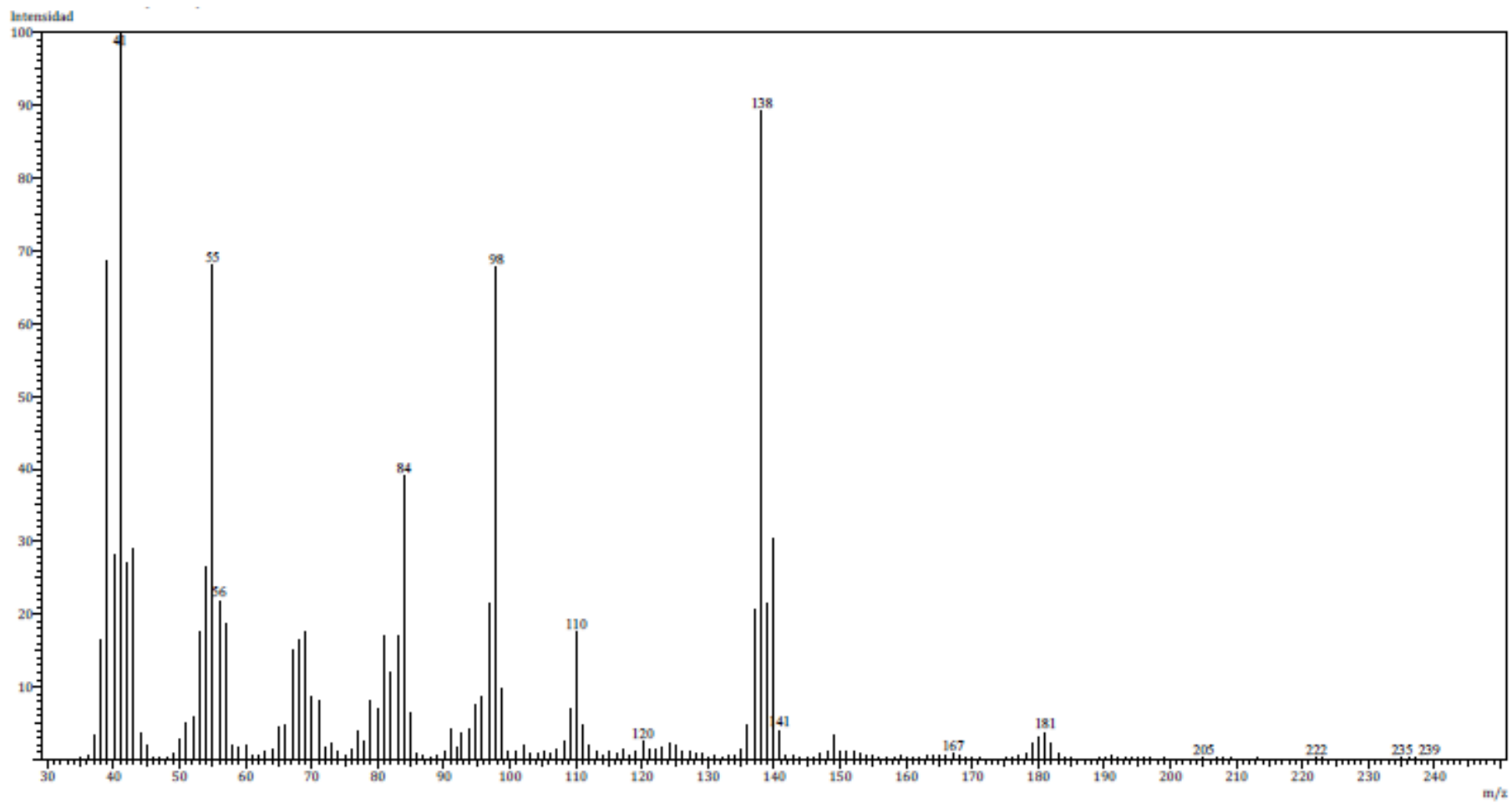
Anexo 27. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 66.



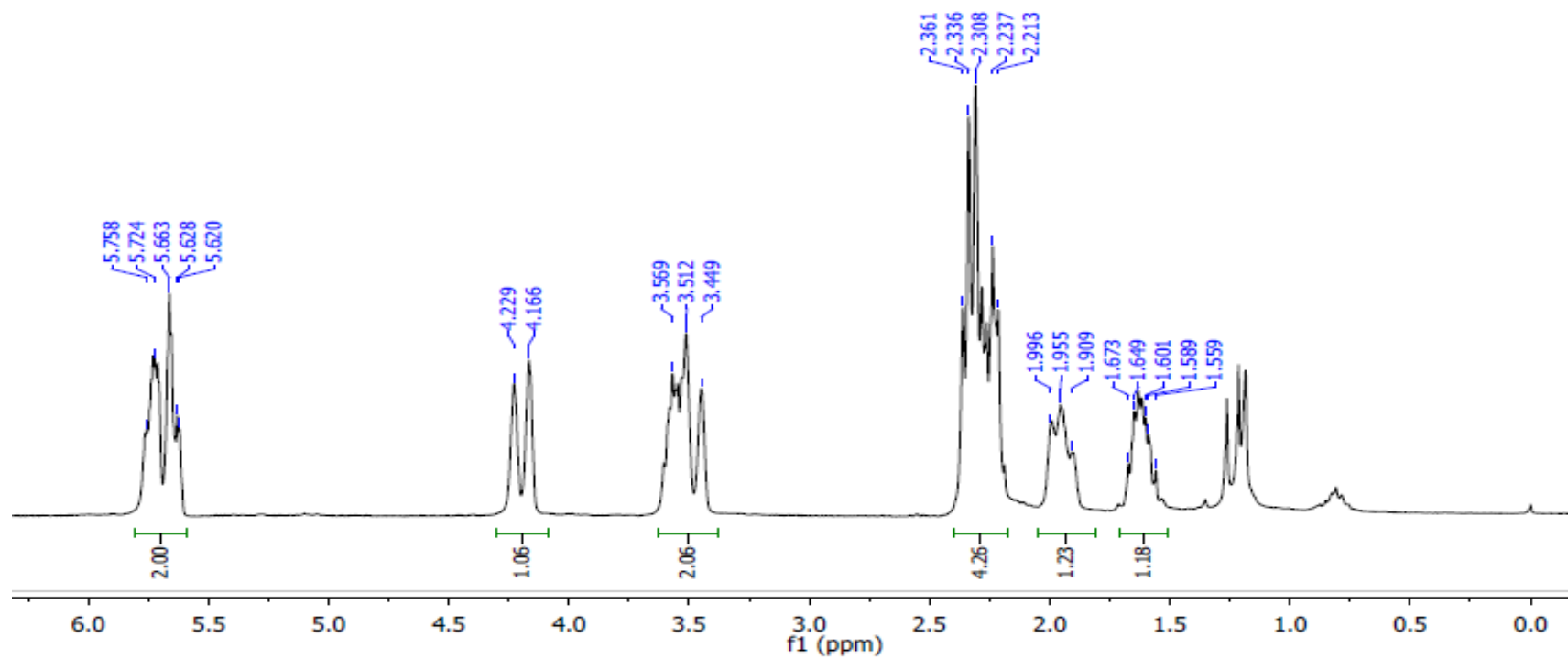
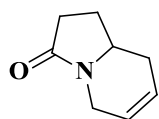
Anexo 28. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 66.



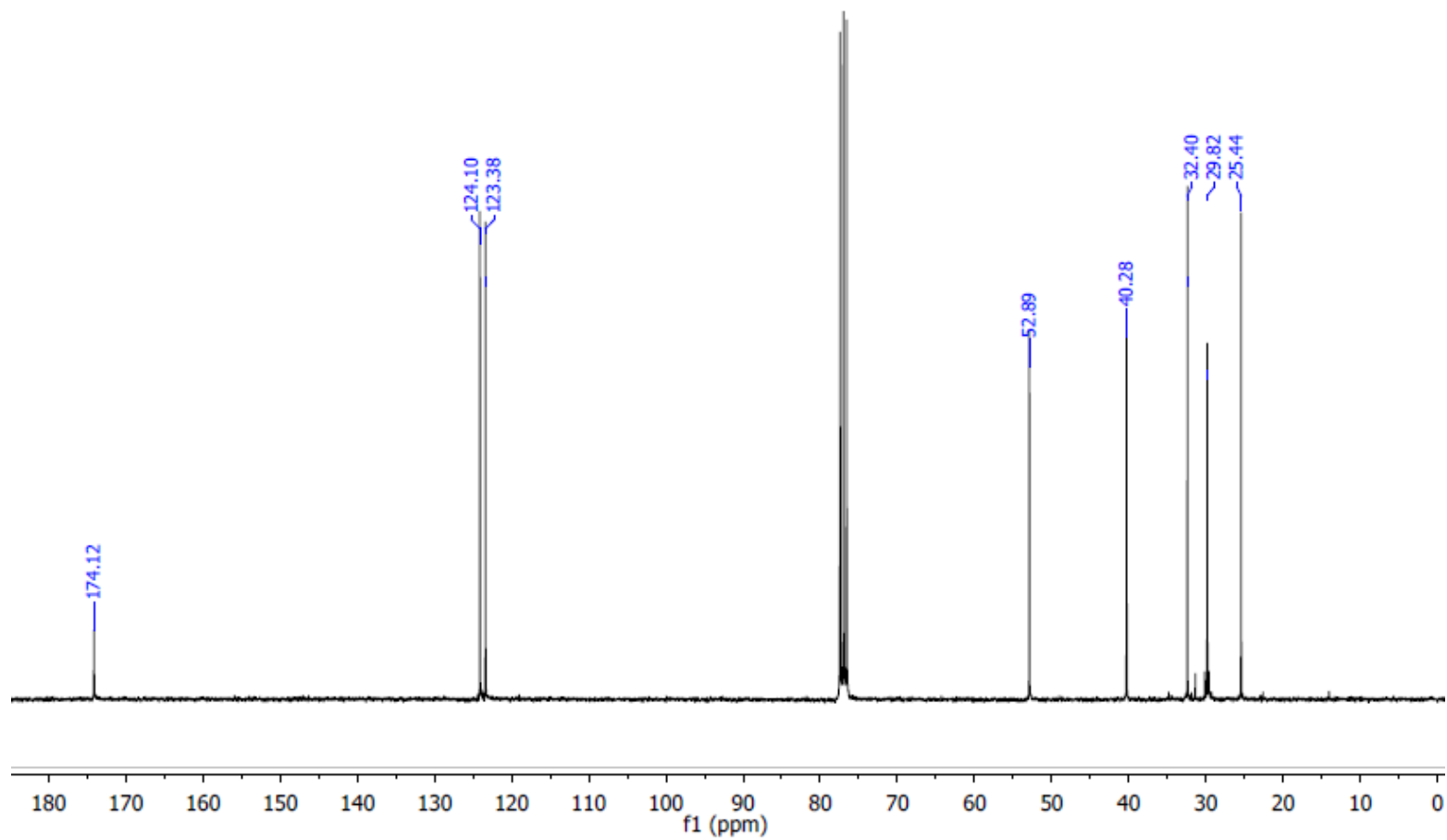
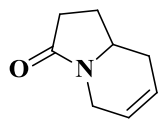
## Anexo 29. Espectro de masas de 66.



Anexo 30. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 68.



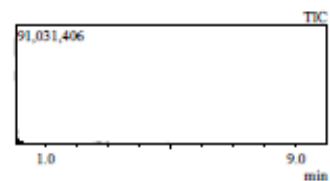
Anexo 31. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 68.



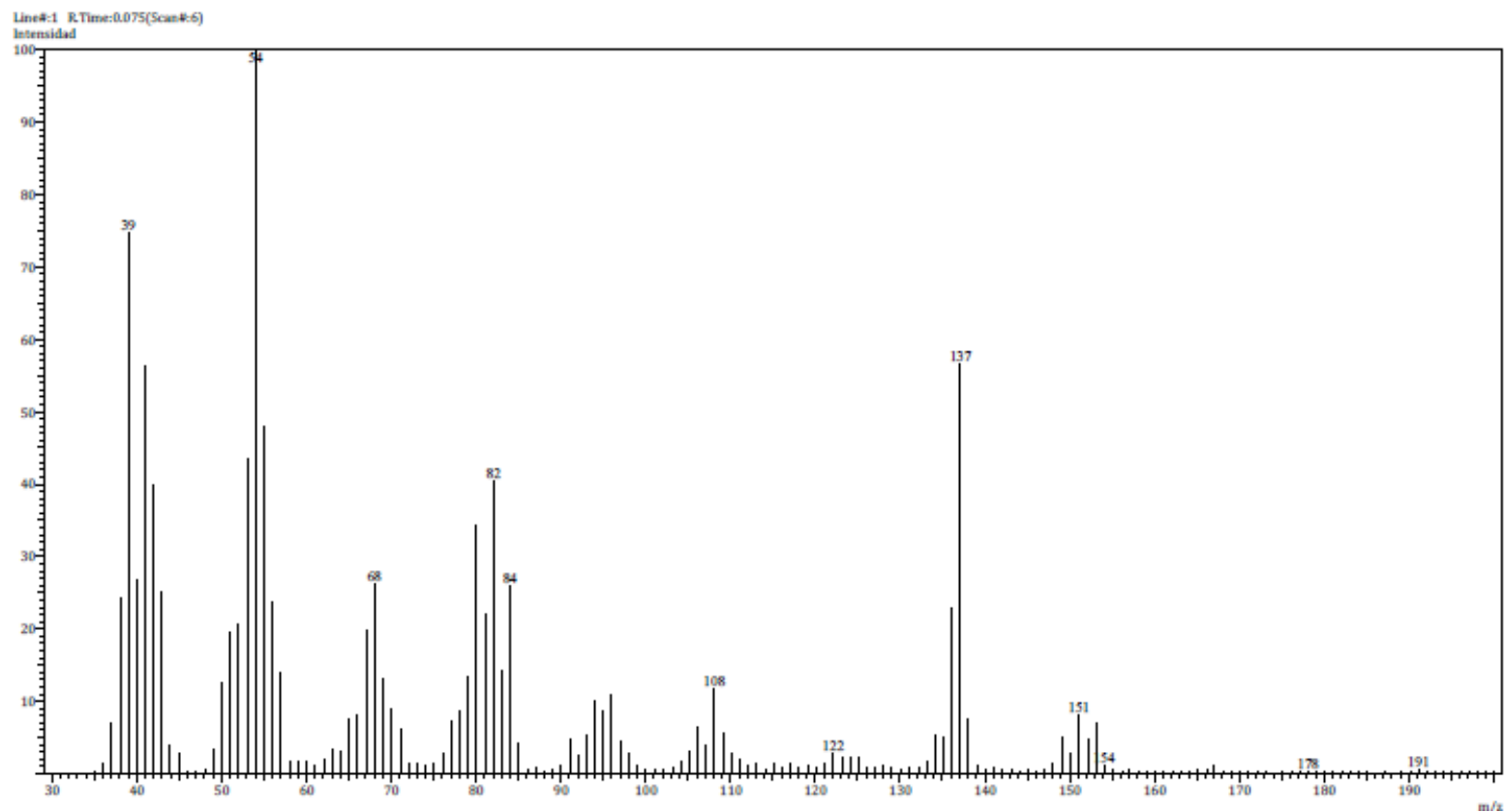
## Anexo 32. Espectro de masas de 68.

Fecha: 6/19/2017 2:09:59 PM  
Número de registro: 2620  
Nombre de la muestra: ZASS-001-319  
Tipo de muestra: Líquido  
Descripción de la muestra: CBH11N0, PM 137g/mol  
Modo de inyección: DI  
Modo de ionización: EI

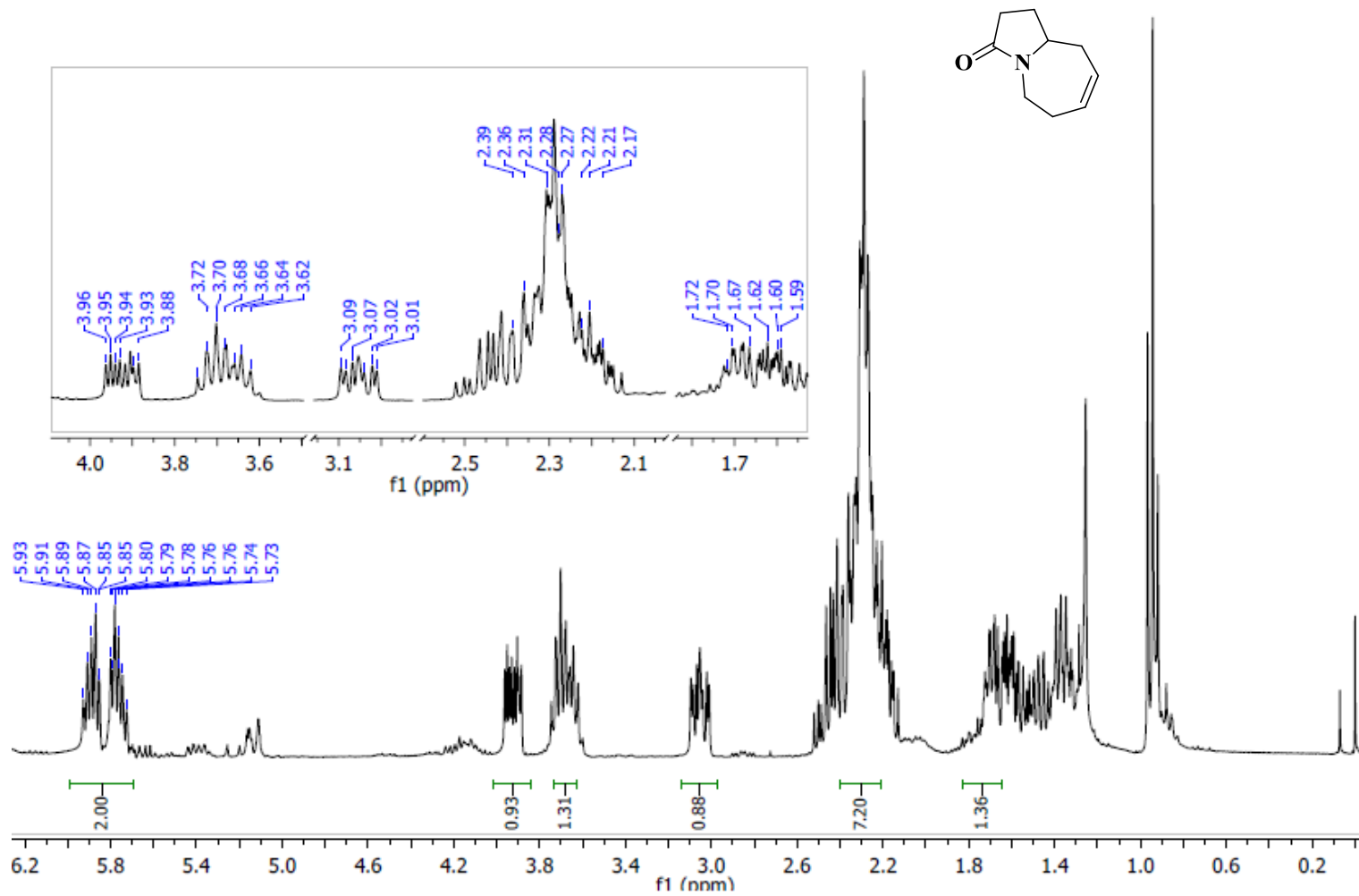
Investigador: Dr. Moisés Romero D.  
Data File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometria de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero\Zaira Santos\2620\_LTC.aggf  
Method File: C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI\_EI\_250°C.aggm  
Tuning File: C:\GCMSolution\System\Tune1\19062017-1.aggf  
Analizado por: M. en C. Lizabeth Triana Cruz



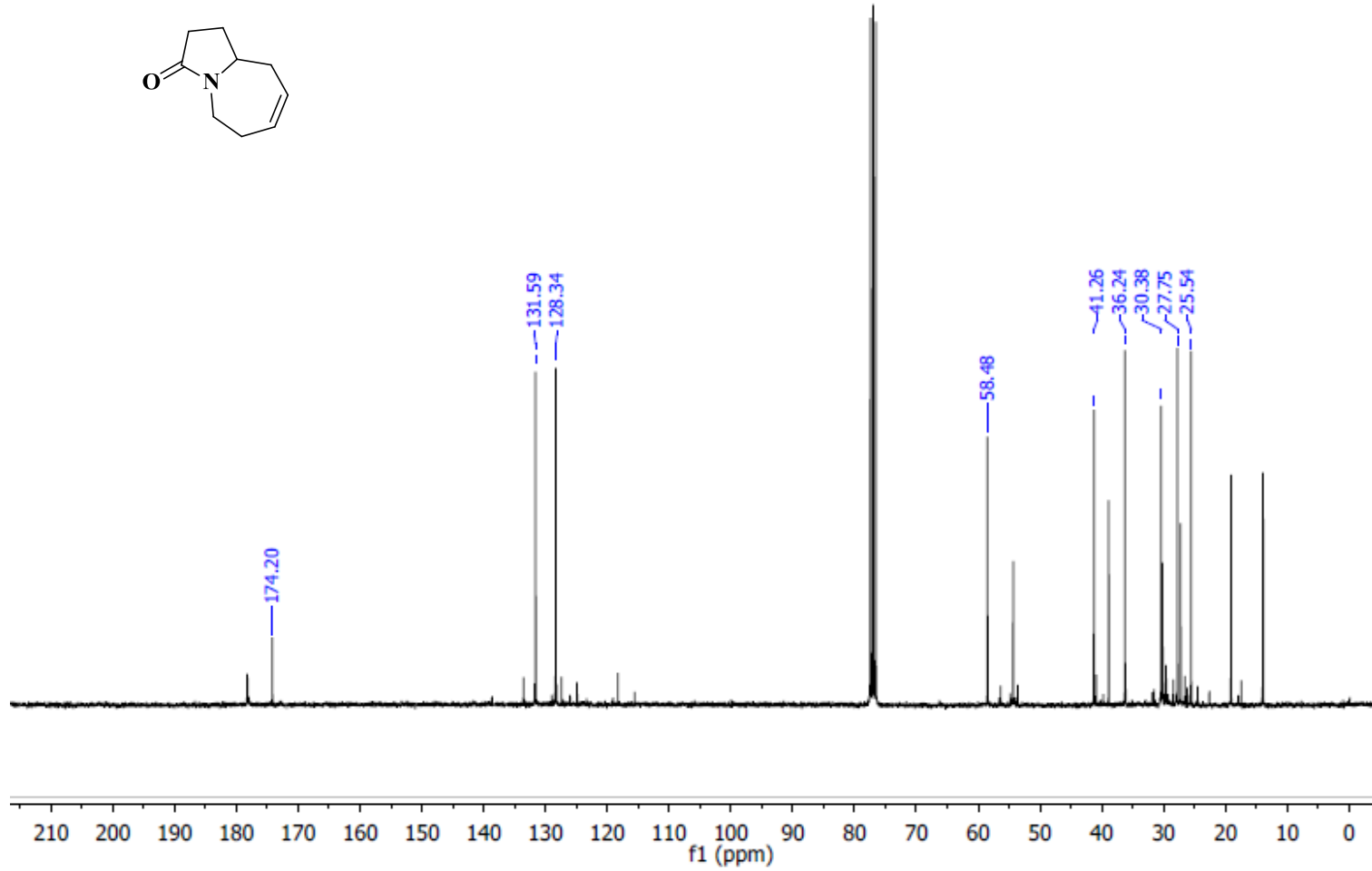
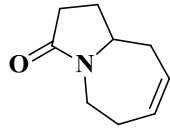
Espectro



Anexo 33. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 69.



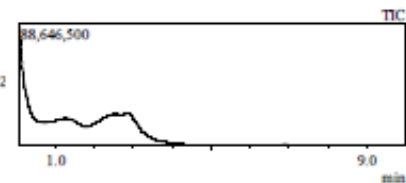
Anexo 34. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 69.



## Anexo 35. Espectro de masas de 69.

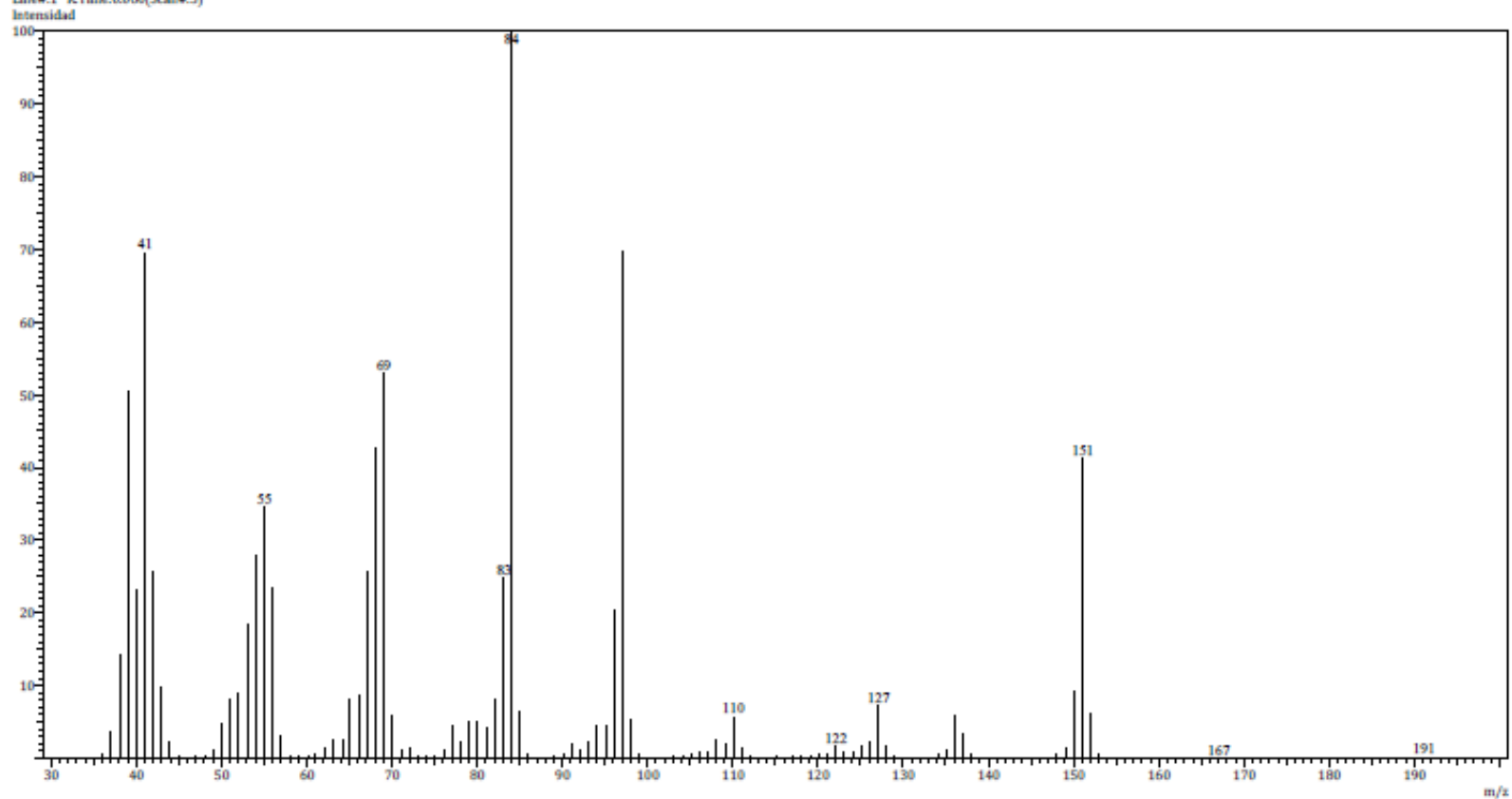
IDENTIFICACION DEL ANALISIS

Fecha:	6/19/2017 3:13:40 PM	Investigador:	Dr. Moisés Romero O.
Número de registro:	2621	Data File:	C:\GCMSolution\Data\Project1\Espectrometría de Masas\Muestras Externas\Dr. Moisés Romero,Zaira Santos\262
Nombre de la muestra:	ZASS-001-323	Method File:	C:\GCMSolution\Data\Project1\Métodos\DI_EI_250°C.qqm
Tipo de muestra:	Líquido	Tuning File:	C:\GCMSolution\System\Tune1\19062017-1.qgt
Descripción de la muestra:	C9H13NO, PM 151g/mol	Analizado por:	M. en C. Lizbeth Triana Cruz
Modo de inyección:	DI		
Modo de ionización:	EI		



Espectro

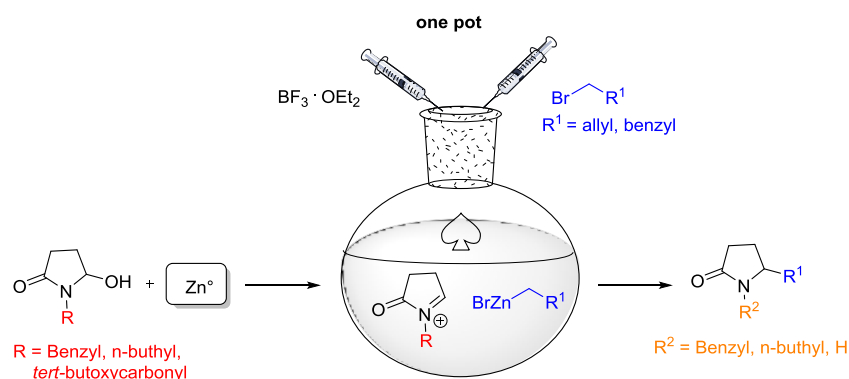
Line#1 RTime:0.060(Scan#3)



# Synthesis of 5-substituted pyrrolizidines by coupling of Reformatsky reagents with cyclic iminium ions

Zaira A. Santos-Sánchez<sup>a</sup>  
 Yazmín I. Hidalgo-Mercado<sup>a</sup>  
 Ivann Zaragoza-Galicia<sup>a</sup>  
 Moises Romero-Ortega<sup>a\*</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, C.P. 50180, México.  
 mromero@uaemex.mx

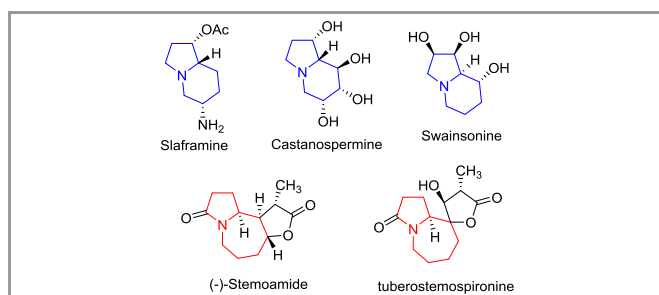


Received:  
 Accepted:  
 Published online:  
 DOI:

**Abstract** A coupling reaction between cyclic N-acyliminium ions with alkyl bromides under Reformatsky reaction is described. The N-cyclic N-acyliminium ions were generated *in situ* from N-substituted-5-hydroxy-2-pyrrolidinones by treatment with BF<sub>3</sub>-diethyletherate, which were trapped by the organozinc compound formed in the presence of zinc in the same reaction media. The 5-allyl-2-pyrrolidinone generated this way, serves as versatile intermediate for the synthesis of azabicyclic systems with indolizine and pyrrolozepinolinizine core.

**Key words:** N-acyliminium ions, Reformatsky reactive, coupling reaction, pyrrolidinone, Azabicyclic systems.

Indolizidine and pyrrolozepinolinizidine alkaloids are present widely in nature and are compounds of great interest due to their biological and pharmaceutical properties.<sup>1</sup> Representative examples of these azabicyclic alkaloids are castanospermine and swainsonine, which work as prominent targets, because their potent glycosidase inhibition has made it a candidate for treatment of various diseases, including cancer, malaria and obesity.<sup>2</sup> Likewise, *Stemona* alkaloids are used in the treatment of respiratory diseases and as anthelmintics.<sup>3</sup> Figure 1.



**Figure 1** Indolizidine and pyrrolozepinolinizidine core in biologically active compounds.

Although innovative methodologies for the synthesis of indolizidine and pyrrolozepinolinizidine systems have been described in the literature,<sup>4</sup> including transannular cyclization reactions,<sup>5</sup> cyclic nitrones,<sup>6</sup>  $\alpha,\beta$ -unsaturated diazoketones,<sup>7</sup>

imino Diels-Alder reactions<sup>8</sup> and others, a highly appreciated method could be the use of iminium ions by intramolecular cyclizations<sup>9</sup> or in conjunction with RCM reaction.<sup>10</sup> The N-acyliminium ions are intermediates with versatile reaction characteristics, which is now reflected in an impressive number of synthetic applications.<sup>11</sup> Particularly, intramolecular reactions have received considerable attention in organic chemistry to the synthesis of azabicyclic compounds.<sup>12</sup>

In view of their limited stability and high reactivity, N-acyliminium ions are always generated *in situ* by the treatment of a precursor with protic or Lewis acids, to generate the reactive N-acyliminium species.<sup>13</sup> In this context, the N-substituted-5-hydroxy-2-pyrrolidinones and their derivatives are used as precursors of cyclic N-acyliminium ions when the pyrrolidine nucleus is involved to form the azabicyclic system.<sup>14</sup> General methods to prepare these precursors of cyclic N-acyliminium ions involve the partial reduction of the corresponding N-substituted succinimide, for example, with LiEt<sub>3</sub>BH,<sup>15</sup> sodium borohydride-Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>,<sup>16</sup> lithium tetrylborohydride (LTB) and diisobutyl aluminum hydride (DIBAL).<sup>17</sup> The reduction with sodium borohydride in alcohol solution at 0 °C, in presence of hydrochloric acid or potassium hydroxide, is the most important method now known for the preparation of these N-acyliminium ions precursors.<sup>18</sup> However, usually a large excess of sodium borohydride and long periods of times are used to obtain regular yields and in many cases the ring-opening product is observed due to over reduction of the aldehyde group in the hydroxyl-lactam equilibrium.<sup>19</sup>

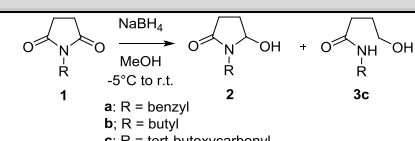
Although, the chemistry of N-acyliminium ions has been widely studied, to date there are few reports about coupling of these kind of ions with organometallic compounds, basically the reports are based on the Pedregal<sup>20</sup> and Wistrand<sup>21</sup> protocols, in which a cyclic N-acyliminium ion is coupled with an organocopper reagent, generated from the more readily available Grignard reagents.

On the basis of this background, our interest was directed to carry out N-acyliminium ions coupling reactions with organozinc reagents. We envisioned that Reformatsky reaction on N-acyliminium ions might represent a useful tool to the

conversion of *N*-substituted succinimides into 2-pyrrolidinone-5-substituted derivatives.

The experimental work started with the synthesis of the precursors of *N*-acyliminium ions and for this purpose we selected the *N*-benzyl **1a**, *N*-butyl **1b** and *N*-*t*-butoxycarbonyl (Boc) **1c** succinimides as starting materials. We evaluated the partial reduction of these *N*-substituted succinimides, with sodium borohydride (9 mmol) in methanol solution at low temperature (-5 to 0 °C) as is indicated in previous reports.<sup>18</sup> Under these conditions, the succinamidal **2a** and **2b** were obtained in moderate yield (60-70%) after long periods of time. However, the succinamidal **2c** was not possible to obtain, instead it was only obtained the amide-alcohol **3c**. Interestingly, when the reduction reaction of **1a** and **1b** was carried out with only 3 mmol of NaBH<sub>4</sub> in methanol at room temperature in neutral conditions,<sup>22</sup> the corresponding *N*-substituted-5-hydroxy-2-pyrrolidinone **2** were obtained in very good yields. Unfortunately, using these reaction conditions to **1c** the product **3c** was obtained as unique product (Table 1).

**Table 1** Partial reduction of *N*-substituted succinimides.<sup>a</sup>

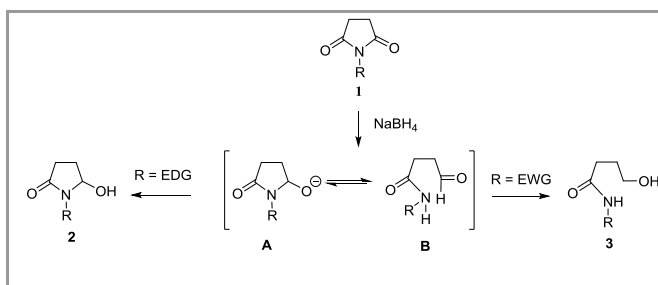


entry	reactant	time (h)	<b>2</b> (%)	<b>3</b> (%)
1	1a	1	93	0
2	1b	3	94	0
3	1c	1	0	86

Reaction conditions: Succinimide **1** (1 mmol), NaBH<sub>4</sub> (3 mmol), MeOH (5 mL).

These results clearly show a considerable influence of substituent effect in the succinimide ring in the rate of opening or closing ring.

When the succinimide has an electron-donating group, the equilibrium in the reaction media is displaced to the oxy-anion **A** and gives the corresponding *N*-substituted-5-hydroxy-2-pyrrolidinones **2** as unique product, even when the reduction reaction is carried out at room temperature and at longer reaction times.<sup>23</sup> On the other hand when the succinimide has an electron-withdrawing group, the equilibrium in the reaction media shifts to the amide-aldehyde **B**, which is reduced to the amide-alcohol derivative (**3**), by the presence of sodium borohydride in the reaction (Scheme 1).

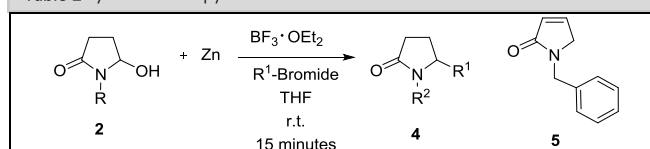


**Scheme 1** Formation of amide-alcohol **3c**.

The partial reduction of **1c** in mg scale using 2.0 mmol NaBH<sub>4</sub> in THF:methanol at -50° C, has been previously reported in moderate yield.<sup>24</sup> However, when the reaction is carried out in gram scale, a mixture of the succinamidal **2c** in 24% yield along with over-reduction product **3c** in 30% yield are obtained. Fortunately, we found that using NaBH<sub>4</sub> (9 mmol) in methanol at -78° C and employing a 5M HCl solution, the product **2c** was obtained as unique product in 86% yield (based on 20% the recovered starting material, this material was recycled until total consumption). This result was attributed to the low temperature in which the reaction is carried out, since under these reaction conditions **1c** becomes partially insoluble offering a slower and therefore more selective reduction reaction. Additionally, according to the report by D'Ulivo,<sup>22</sup> under acid conditions NaBH<sub>4</sub> is in equilibrium with hydroboron species, which could be catalyzing the reduction reaction. This result was reproducible and significant variations in the yield were not detected when the reaction was performed on gram scale (5.0 g).

With the optimized methodology to obtain the succinamidal **2**, we evaluated the key coupling reaction of the Refortmasky reagents derivatives with *N*-acyliminium ions to obtain 2-pyrrolidinone-5-substituted derivatives. We commenced our study by using the *N*-benzylsuccinamidal **2a** as a model to evaluate this coupling reaction with Refortmasky reactants. When a solution of 1.0 equiv of **2a**, 1.0 equiv of TiCl<sub>4</sub> and 5.0 equiv of allyl bromide in THF at room temperature was treated with 5.0 equiv of Zn, after 10 min a mixture of the allyl pyrrolidinone **4a** in 11% yield along with the *N*-benzyl dihydropyrrolone **5** in 50% yield was obtained. The latter compound is suggested to arise as a consequence of a protoelimination reaction of the corresponding *N*-acyliminium ion, following prototopic [1,3] rearrangement, an important and common side reaction in cyclic *N*-acyliminium ion chemistry.<sup>23</sup> A range of experimental approaches were investigated, including Lewis acid, equiv of allyl bromide and equiv of Zn, as well as careful control of the reaction conditions. An improved yield of **4a** (57%) was achieved, when to a mixture of 1.0 equiv of the succinamidal **2** and 3.0 equiv of Zn in THF, were added simultaneously 1.0 equiv of BF<sub>3</sub>·diethyletherate and 3.0 equiv of allyl bromide at room temperature (Entry 1, Table 2).

**Table 2** Synthesis of 2-pyrrolidinone-5-substituted derivatives.<sup>a,b</sup>

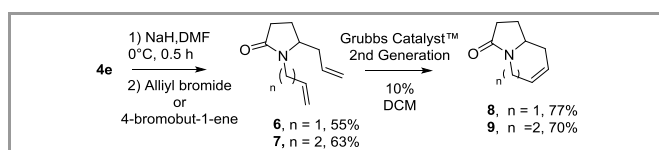


entry	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>4</b>	(%)
1	PhCH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	<b>a</b>	57
2	PhCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	<b>b</b>	50
3	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	<b>c</b>	38
4	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	PhCH <sub>2</sub> -	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> -	<b>d</b>	53
5	Boc	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> -	H	<b>e</b>	25
6	Boc	PhCH <sub>2</sub> -	H	<b>f</b>	34

<sup>a</sup> Reaction conditions: Succinamidal **2** (1 mmol), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (1 mmol), Zn (3 mmol), allyl or benzyl bromide (3 mmol), THF (1 mL), rt

With these reaction conditions, this methodology was extended to *N*-substituted succinimidal derivatives **2a-c**, using benzyl and allyl bromide as precursors Refortmasky-reagents. (entries 2-6, Table 2). Under these conditions 2-pyrrolidinone-5-substituted **4b-d** were obtained in moderate yields when the succinimide has an electron-donating group (entries 2-4). However, yields were lower when the substituent is Boc (entries 5 and 6). Interestingly the protecting group is eliminated under these conditions to give directly the NH-5-substituted pyrrolidinone. These findings are important because this methodology is the first report about the coupling of organozinc reagents and cyclic *N*-acyliminium ions.

To show the utility of the allyl pyrrolidinone **4e** obtained through of this methodology, we decided carry out the synthesis of the core indolizidine **8** and pyrroloazepinolizidine **9** through the sequence alkenylation reaction – RCM. (Scheme 2)



**Scheme 2** Alkenylation reaction – RCM for the synthesis of core indolizidine **8** and pyrroloazepinolizidine **9**.

To meet this purpose, the pyrrolidinone **4e** was reacted with allyl bromide and 4-bromobut-1-ene under conditions reported by Boto<sup>25</sup> to give **6** and **7** in 55 % and 63 % yield respectively. Lastly, these compounds were reacted with Grubbs catalyst under conditions of RCM proposed by Groaning<sup>3b</sup> to obtain in good yields (70%– 77%) the desired azabicyclic systems **8** and **9**.

In summary, we have reported an efficient and simple procedure to carry out the partial reduction of the *N*-substituted succinimides **1a**, **1b** and **1c**. These precursors of *N*-acyliminium ions were coupled in a satisfactory way with Refortmasky reagents to get 2-pyrrolidinone-5-substituted derivatives **4a-f**. Lastly, pyrrolidinone **4e** was transformed into core indolizidine **8** and pyrroloazepinolizidine **9** in good yields.

## Acknowledgment

The Consejo Nacional de Ciencia y Tecnologia is gratefully acknowledged for providing a M.Sc. fellowship to Zaira A. Santos (CONACyT 642259). The authors wish to thank María de las Nieves Zavala Segovia, M.Sc. (CCIQS UNAM-UAEM) for obtaining NMR spectra and M. Sc. Lizbeth Triana Cruz for obtaining mass spectra.

## Supporting Information

YES (this text will be updated with links prior to publication)

## Primary Data

NO (this text will be deleted prior to publication)

## References and Notes

- (1) (a) Gellert, E. *The indolizidine alkaloids*, **1982**, 45, 50. (b) Aniszewski, T. *Alkaloids: Chemistry, biology, ecology and applications*, **2015**, 2, 139.
- (2) (a) Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Mason, J. M.; Tyler, P. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2131. And references cited therein. (b) Groaning, M.; Meyers, A. *Chem. Comm.* **2000**, 1027.
- (3) (a) Pilli, R. A.; Ferreira de Oliveira M. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 117. (b) Torssel S.; Wangreen, E.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4246.
- (4) Michael, J.P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139.
- (5) Atmuri, P. N. D.; Lubell D.W. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4904.
- (6) (a) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F.M.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7808. (b) Boisson, J.; Thomasset, A.; Racine, E.; Cividino, P.; Banchelin Sainte-Luce, T.; Poisson, J.; Behr, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3662
- (7) Burtoloso, A.C.B.; Dias, M.P.R.; Bernardim, B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 921.
- (8) Baluenga, J.; Mateos, C.; Aznar, F.; Valdés, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7114.
- (9) (a) Hanessian, S.; Chattopadhyay, A.K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 232. (b) Saikia, A. K.; Indukuri, K.; Das, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7026.
- (10) Chevallier, F.; Le Grogne, E.; Beaudet, I.; Fliegel, F.; Evain, M.; Quintard, J.P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3128.
- (11) (a) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367. (b) Comins, D.L.; Stroud, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1869. (c) Kawakami, T.; Ohtake, H.; Arakawa, H.; Okachi, T.; Imada, Y.; Murahashi, S. I. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 107. (d) Ollero, L.; Mentink, G.; Rutjes, F. P.; Speckamp, W. N. Hiemstra, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1331. (e) Boto, A.; Hernandez, R.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930. (f) Santos, L. S.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6999. (g) Pilli, R. A.; Zanotto, P. A.; Bockelmann, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7003. (h) Garcia, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10368. (i) Vinogradov, M.G.; Turova, O.V.; Zlotin, S.G. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, *86*, 1. (j) Wu, P.; Nielsen, T.E. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7811.
- (12) (a) Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *The Alkaloids* **1988**, *32*, 271. (b) Li, C.; Li, X.; Hong, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 18, 4036. (c) Michael, J.P. *The Alkaloids: Chemistry and Biology* **2011**, *55*, 91.
- (13) (a) Gramain, J. C.; Remuson, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 327. (b) Polniaszek, R.P.; Stephen, E.; Belmont, S.E.; Alvarez, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 215. (c) Quiroz, T.; Corona, D.; Covarrubias, A.; Avila-Zarraga, J. G.; Romero-Ortega, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1571. (d) Muratore, M. E.; Holloway, C.A.; Pilling, A.W.; Storer, R.I.; Trevir, G.; Dixon, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10796-10797. (e) Koley, D.; Srinivas, K.; Krishna, Y.; Gupta, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 3934.
- (14) (a) Collado, M. I.; Manteca, I.; Sotomayor, N.; Villa, M. J.; Lete, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2080. (b) Koseki, Y.; Sato, H.; Watanabe, Y.; Nagasaka, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 885. (c) Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J.; Maryanoff, C.A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431.
- (15) (a) Brown H.C.; Kim S.C.; Krishnamurthy S.; *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1. (b) Nicolau, K.C.; Fylaktakidou, K.C.; Monenschein, H.; Li, Y.; Weyershausen, B.; Mitchell H.J.; Wei, H.G.; Guntupalli, P.; Hepworth, D.; Sugita, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15433. (c) Szemes, F.; Fousse, A.; Othman, R. B.; Bousquet, T.; Othman M; Dalla, V. *Synthesis* **2006**, 875. (d) Ogawa, S.; Urabe, D.; Yokokura, Y.; Arai, H.; Arita, M.; Inoue, M.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3602.
- (16) Goto, T.; Konno, M.; Saito, M.; Sato, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1205.
- (17) Molinaro, C.; Gauvreau, D.; Hughes, G.; Lau, S.; Lauzon, S.; Angelaud, R.; O'Shea, P. D.; Janey, J.; Palucki, M.; Hoemer, S. R.; Raab, C. E. Sidler, R. R.; Belley, M.; Han, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6863.
- (18) (a) Hubert, J. C.; Steege, W.; Speckamp, W. N.; Huisman, H. O. *Synth. Commun.* **1971**, *1*, 103. (b) Hubert, J. C.; Steege, W.; Speckamp, W. N.; Huisman, H. O. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *44*, 4493. (c) Hubert, J. C.; Wijnberg, J. B.; Speckamp, W. N.

- Tetrahedron* **1975**, 31, 1437. (d) Hucher, N.; Decroix, B.; Daich, A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4695.
- (19) Altman, K. H.; Freier, S. M.; Pieleas, U.; Winkler, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1654.
- (20) Collado, I.; Ezquerro, J.; Pedregal, C. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5011-5015.
- (21) Wistrand, L.; Skrinjar, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1775.
- (22) Guzman, A.; Romero, M.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 791.
- (23) (a) D'Ulivo, A.; Onor, M.; Pitzalis, E. *Anal. Chem.* **2004**, 76, 6342-6352. (b) D'Ulivo, A. *Spechtrochimica Acta Parte B*, **2010**, 65, 360.
- (24) (a) Wijnberg, J. B. P. A.; Boer, J. J.; Speckamp, W. N. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1978**, 97, 227. (b) Schoemaker, H. E.; Boer-Terpstra, Tj.; Dijkink, J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron* **1980**, 36, 143. (c) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, 41, 4367.
- (25) Boto A.; De León A.; Gallardo J.A.; Hernández R.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3461.
- (26) **1-tert-Butoxycarbonyl-5-hydroxypyrrolidin-2-one (2c)**  
To a solution of *N*-tert-butoxycarbonyl succinimide **1c** (1.0 g, 5.0 mmol) in methanol (40.0 mL) at -78°C was added sodium borohydride (9 portions of 0.20 g, 5.0 mmol, 1 portion each 40 min), after each addition sodium borohydride a solution 5 M of hydrochloric acid until pH 2-3 was reached (0.4 mL). After 6 hours the reaction mixture was quenched by the addition of ice-water crushing and the product was extracted efficiently with DCM (5 X 50.0 mL), the extract was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure, the product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 6:4). Yield: 640 mg (86%) based on 270 mg (20%) the recovered starting material; white solid; crystallization (hexanes-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); mp 78-79 °C.  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.67 (dt, 1H, *J*<sub>1</sub> = 21.4, *J*<sub>2</sub> = 6.3 Hz); 4.03(br, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H); 2.40-2.31 (qd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 3.5 Hz); 2.21- 2.08 (m, 1H); 1.91 (qd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 13.4, *J*<sub>2</sub> = 9.6); 1.49 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.07, 150.59, 83.91, 82.13, 30.50, 28.05, 26.43.
- (27) **2-Pyrrolidinone-5-substituted derivatives 4a-f; General procedure**  
To a suspension of 5-hydroxypyrrolidinone *N*- substituted (1.0 mmol) and Zn (3.0 mmol) to room temperature in THF (1.0 mL), was added at the same time and drop wise BF<sub>3</sub>·EtO<sub>2</sub> (1.0 mmol) and alkyl bromide (3.0 mmol) and was stirring for 15 min. The reaction was quenched by adding of a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (5.0 mL) the mixture was filtered over celite, the filtrate was washed with EtOAc (3 X 15.0 mL) and the product was extracted with EtOAc (3 X 10.0 mL), the extract was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated at reduced pressure the product was purified by flash column chromatography using hexanes- EtOAc as the eluting solvent.
- 1-Benzyl-5-allylpyrrolidin-2-one (4a)**  
From **2a** (191 mg, 1.0 mmol), **4a** was obtained after purification by flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 6:4). **4a** was obtained as pale yellow oil (120 mg) in 57% yield.  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.32 - 7.22 (m, 5H); 5.65 - 5.59 (ddt, *J*<sub>1</sub> = 3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10 Hz, *J*<sub>3</sub> = 17.5 Hz, 1H); 5.11-5.08 (m, 2H); 5.01 (d, *J* = 15 Hz, 1H); 3.97(d, *J* = 15 Hz, 1H); 3.52-3.48 (m, 1H); 2.51-2.44 (m, 1H); 2.41-2.34 (m, 1H); 2.20-2.14 (m, 1H); 2.08-2.00 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H).  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.2, 136.6, 132.6, 128.6, 127.9, 127.4, 118.7, 56.2, 44.1, 37.1, 30.0, 23.2.
- 1-Benzyl-5-benzylpyrrolidin-2-one. (4b)**  
From **2a** (191 mg, 1.0 mmol), **4b** was obtained after purification by flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 7:3). **4b** was obtained as pale yellow oil (132 mg) in 50% yield.  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26-6.96 (m, 10H), 5.04 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.96-2.90 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13.5 Hz, 1H), 2.52-2.45 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub> = 8.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13.5 Hz, 1H), 2.19 (t, 2H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H).  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.3, 137.0, 136.6, 129.1, 128.6, 128.5, 128.0, 127.5, 126.7, 58.0, 44.4, 39.1, 29.7, 23.7.
- 1-Butyl-5-allylpyrrolidin-2-one (4c)**  
From **2b** (157 mg, 1.0 mmol), **4c** was obtained after purification by flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 7:3). **4c** was obtained as yellow oil (68 mg) in 38% yield.  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.78-5.62 (ddt, *J*<sub>1</sub> = 3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10 Hz, *J*<sub>3</sub> = 17 Hz, 1H), 5.16-5.10 (m, 2H), 3.70-3.59 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.43-2.29 (m, 3H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.9, 132.8, 118.7, 56.8, 40.0, 37.4, 30.2, 29.4, 23.4, 20.1, 13.8.
- 1-Butyl-5-benzylpyrrolidin-2-one (4d)**  
From **2b** (157 mg, 1.0 mmol), **4d** was obtained after purification by flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 7:3). **4d** was obtained as yellow oil (123 mg) in 53% yield.  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26-7.07 (m, 5H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 2.98-2.84 (dd, *J*<sub>1</sub> = 4.2 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13.5 Hz, 1H), 2.55-2.48 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8.7 Hz, *J*<sub>2</sub> = 13.5 Hz, 1H), 2.15-2.07 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.31-1.18 (m, 2H), 0.89 (t, 3H).  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.0, 137.0, 129.2, 128.6, 126.7, 58.5, 40.2, 39.3, 29.9, 29.5, 23.7, 20.1, 13.8.
- 5-benzylpyrrolidin-2-one (4e)**  
From **2c** (200 mg, 1.0 mmol), **4e** was obtained after purification by flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 7:3). **4e** was obtained as pale yellow oil (60 mg) in 34% yield.  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.26-7.09 (m, 5H), 6.04 (s, 1H), 3.88-3.79 (m, 1H), 2.80-2.63 (qd, *J*<sub>1</sub> = 7.8 Hz, *J*<sub>2</sub> = 5.7 Hz, *J*<sub>3</sub> = 13.5 Hz, 2H), 2.26-2.13 (m, 3H), 1.82-1.71 (m, 1H).  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.0, 137.4, 129.0, 128.7, 126.8, 55.7, 42.9, 30.1, 26.8.
- 5-allylpyrrolidin-2-one (4f)**  
From **2c** (200 mg, 1.0 mmol), **4f** was obtained after purification by flash column chromatography (silica gel, hexanes-EtOAc 1:9). **4f** was obtained as pale yellow oil (60 mg) in 25% yield.  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.09 (br, 1H), 5.84-5.70 (ddt, *J*<sub>1</sub> = 3.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 10.2 Hz, *J*<sub>3</sub> = 17.1 Hz, 1H), 5.15-5.10 (m, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 2.36-2.19 (m, 5H), 1.82-1.69 (m, 1H).  
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.3, 133.5, 118.1, 53.8, 40.8, 30.1, 26.3.