



**UNIVERSIDAD MICHOCANA
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

T E S I S

**AMINACIÓN REDUCTIVA DE γ -HIDROXICETONAS Y γ -
CETOÁCIDOS COMO UNA ALTERNATIVA EN LA OBTENCIÓN
DE ANÁLOGOS AROMÁTICOS DEL ÁCIDO γ -AMINOBUTÍRICO
(GABA).**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

PRESENTA

Q.F.B. ADRIANA RIOS ALEGRE

DIRECTORA

D.C. JUDIT ARACELI AVIÑA VERDUZCO

CODIRECTOR

M.C. RAMÓN GUZMÁN MEJÍA

MORELIA, MICH., DICIEMBRE DE 2021

El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo bajo la dirección de la D. C. Judit Araceli Aviña Verduzco y el M. C. Ramón Guzmán Mejía con financiamiento del proyecto de la Coordinación de la Investigación Científica (CIC) y el proyecto de infraestructura No. 269863 aprobado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). Parte de este trabajo se presentó en los siguientes congresos y eventos académicos:

- **“ β -arilación de cetonas α,β -insaturadas catalizada con $\text{PdCl}_2\text{-(Gli)}_2$ ”.** En el marco del 14° Congreso Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación y 8° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, organizado por el Instituto de Ciencia, Tecnología e Innovación. Morelia, Mich. Celebrado el 29 y 30 de octubre de 2019.
- **“Síntesis de análogos aromáticos del GABA”.** En el marco del 15° Congreso Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación y 9° Encuentro de Jóvenes Investigadores del Estado de Michoacán, organizado por el Instituto de Ciencia, Tecnología e Innovación. Morelia, Mich. Celebrado del 28 al 30 de octubre de 2020.
- **“Obtención de iminas a partir de aril-cetoácidos”.** En el marco del IV Foro del Posgrado en Ciencias Químicas, organizado por la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo a través del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas. Morelia, Mich. Celebrado del 18 al 22 de enero de 2021 en modalidad virtual.

- **“Evaluación del complejo L -Pro-PdCl₂ como agente inductor de asimetría en reacciones de reducción de aril-imino ácidos”**. En el marco del V Foro del Posgrado en Ciencias Químicas, organizado por la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo a través del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas. Morelia, Mich. Celebrado del 26 al 30 de julio de 2021 en modalidad virtual.
- **“Obtención de análogos de 4-ipomeanol a partir de 2,3-dihidrofurano”**. En el marco de la 16a Reunión Internacional de Investigadores en Productos Naturales, Dra. Ma. Yolanda Ríos Gómez, organizado por la Asociación Mexicana de Investigación en Productos Naturales (AMIPRONAT). Zacatecas, Zac. Llevado a cabo del 19 al 21 de mayo de 2021 en modalidad virtual.
- **“Síntesis de N -(4-anisil)-succinimida asistida por radiación de microondas”**. En el marco del 11er Congreso Internacional “La Investigación en el Posgrado”, organizado por la Universidad Autónoma de Aguascalientes. Aguascalientes, Ags. Llevado a cabo del 13 al 15 de octubre de 2021 en modalidad virtual.

DEDICATORIA

A mi familia, por todo el apoyo incondicional que me han brindado.

Porque son una parte importante en mi motivación para continuar avanzando.

A mis compañeros y asesores: todos ustedes contribuyeron con la formación de este proyecto de muchas maneras.

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por darme la oportunidad de conocer personas que me permitieron descubrir mi gusto por la ciencia. Ante las circunstancias adversas, en especial por la pandemia COVID-19 vivida durante la mayor parte del desarrollo del proyecto siempre mantuvo mi mente en claridad.

A mis padres:

Por su esfuerzo para hacer de este proyecto mi prioridad durante todo mi trayecto por el instituto. Infinitamente gracias por sus consejos, paciencia y apoyo incondicional. Por mantenerme perseverante aun cuando dudaba de lo que hacía.

A mis hermanos:

Que siempre tienen tiempo para escucharme y mostrarme su incondicional apoyo cada vez que lo necesito. Sus palabras siempre logran centrarme por eso con todo mi corazón gracias. Siempre serán una parte vital para mí.

A mis amigos:

A mis viejos amigos que siempre me han motivado a continuar haciendo las cosas que me gustan, a mis nuevos amigos (mis compañeros de generación y compañeros del laboratorio) a todos ustedes que nos hemos apoyado mutuamente a pesar de las circunstancias de aislamiento; siempre buscamos la manera de apoyarnos y sobrellevar nuestros malos momentos en el laboratorio, así como el alegrarnos por los buenos.

Gracias por brindarme su apoyo y conocimientos.

A mi directora la D. C. Judit Aviña Verduzco y codirector de tesis el M. C. Ramón Guzmán Mejía:

Gracias por invitarme a formar parte de este gran grupo de trabajo, por la confianza puesta en mí y la oportunidad de trabajar con excelentes personas.

Durante todo mi trayecto siempre estuvieron enriqueciendo el presente trabajo, apoyándome en cuestiones experimentales. Por su paciencia para encontrar soluciones cuando algo no resultaba como se planeó, gracias por esas charlas donde surgían consejos, propuestas y palabras de ánimo.

Por su esfuerzo y dedicación prestado durante todo este proceso.

A mis sinodales de tesis el D. C. Juan Diego Hernández Hernández, el D. C. Hugo A. García Gutiérrez y la D. C. Yliana López Castro:

Gracias por la atención prestada a este trabajo, porque todas las indicaciones, sugerencias o cuestionamientos nos brindaron cada semestre nuevas perspectivas para abordar y enriquecer el trabajo.

Porque sus valiosos aportes permitieron el desarrollo de este proyecto.

Al Instituto de Investigaciones Químico Biológicas:

A la D.C. Concepción Armenta Salinas y al Q.F.B. José Manuel Zaragoza Ríos por su apoyo en la obtención de los espectros de RMN, al M.C. Ramón Guzmán Mejía, por todo su apoyo en la obtención y resolución de estructuras cristalográficas, al M. C. José Luis Salvador Hernández por la obtención de los espectros de masas, así como a todo el personal que han contribuido con este proyecto.

¡Gracias a ustedes!

RESUMEN

La síntesis de aminoácidos, en especial los no proteinogénicos, ha sido un área de mucha exploración en la síntesis química, esto debido al potencial que moléculas derivadas del ácido γ -aminobutírico (GABA) muestran al tener efectos farmacológicos sobre diversas enfermedades asociadas a desordenes del Sistema Nervioso Central (SNC).

Sin embargo, uno de los mayores retos que se presentan en la síntesis de estos compuestos es el favorecer la formación de un solo enantiómero, la búsqueda de metodologías sintéticas que permitan generar excesos enantioméricos significativos es continua. En consecuencia, en el presente trabajo se hizo la síntesis de aril γ -aminoácidos derivados del GABA empleando metodologías de aminación reductiva y reducción catalítica donde se probó el catalizador PdCl_2 -*L*-Pro como agente inductor de asimetría, los derivados obtenidos se evaluaron mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) para medir el exceso enantiomérico generado.

Palabras clave: Aminación reductiva, Reducción asimétrica, *L*-prolina, GABA y HPLC.

ABSTRACT

The synthesis of amino acids, especially non-proteinogenic ones, has been an area of much exploration in chemical synthesis, due to the potential that molecules derived from γ -aminobutyric acid (GABA) show to have pharmacological effects on various diseases associated with disorders of the Central Nervous System (CNS).

However, one of the greatest challenges that arise in the synthesis of these compounds is to favor the formation of a single enantiomer, the search for synthetic methodologies that will generate significant enantiomeric excesses is continuous. Consequently, in the present work the synthesis of aryl γ -amino acids derived from GABA was made using reductive amination and catalytic reduction methodologies where the catalyst PdCl_2 -*L*-Pro was tested as an inducing agent of asymmetry, the derivatives obtained were evaluated using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) to measure the enantiomeric excess generated.

Keywords: Reductive amination, Asymmetric reduction, *L*-proline, GABA and HPLC.

ÍNDICE

1. ABREVIACIONES, FÓRMULAS Y ACRÓNIMOS	3
2. INTRODUCCIÓN	6
2.1. Aminoácidos	6
2.2. Síntesis asimétrica	10
3. ANTECEDENTES	13
3.1. Síntesis asimétrica de aminas	13
3.2. γ -Aminoácidos	18
3.3. Rearreglo de Beckmann	23
4. JUSTIFICACIÓN	28
5. OBJETIVOS	29
5.1. General	29
5.2. Específicos	29
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	30
6.1 Obtención de los catalizadores $\text{PdCl}_2\text{-Gli}_2$ (1) y $\text{PdCl}_2\text{-L-Pro}$ (2)	30
6.2 Síntesis de aril- γ -hidroxicetonas	34
6.3 Aminación reductiva de aril-cetonas	41
6.4 Síntesis de las iminas proquirales derivadas del ácido 4-(metoxifenil)-4-oxobutanoico (6) y evaluación del catalizador quiral 2 en reacciones de hidrogenación catalítica	49
6.5 Síntesis de la <i>N</i> -(4-anisil)-succinimida (12).	66
7. CONCLUSIONES	75
8. PARTE EXPERIMENTAL	76
8.1 Generalidades	76
8.2 Procedimiento general para la formación de los complejos de Pd(II) 1 y 2	77
8.2.1 $\text{PdCl}_2\text{-Gli}_2$ (1)	77
8.2.2 $\text{PdCl}_2\text{-L-Pro}$ (2)	77
8.3 Procedimiento para la formación de 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona (3) y 4-hidroxi-1,4-bis-(4-metoxifenil)butan-1-ona (4)	78
8.4 Procedimiento para la formación del 4-(bencilamino)-4-(4-metoxifenil)butan-1-ol (5)	79
8.5 Procedimiento para la formación del ácido 4-(bencilimino)-4-(4-metoxifenil)butanoico (8)	80

8.6 Procedimiento para la formación del ácido 4-imino-4-(4-metoxifenil)butanoico (9)	80
8.7 Procedimiento para la formación del ácido 4-(bencilamino)-4-(4-metoxifenil)butanoico (7)	81
8.8 Procedimiento para la formación del ácido 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butanoico (10)	82
8.9 Procedimiento para la formación del ácido 4-amino-4-(4-metoxifenil)butanoico (11)	83
8.10 Procedimiento general para la formación de la <i>N</i> -(4-anisil)-succinimida (12)	84
8.10.1 Procedimiento para la formación del metil 4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoato (13)	85
9. BIBLIOGRAFÍA	87
10. ANEXOS	93

1. ABREVIACIONES, FÓRMULAS Y ACRÓNIMOS

°C	Grados Celsius
aa	Aminoácido
AcOEt	Acetato de etilo
AgOTf	Triflato de plata
Al(O^{<i>i</i>}Pr)₃	Isopropóxido de aluminio
AlCl₃	Cloruro de aluminio
Al-MCM-41	Tamiz molecular mesoporoso
Al-SBA-15	Tamiz molecular mesoporoso
BDPP	2,4-Bis-(difenilfosfin)-pentano
BINAP	2,2'-Bis-(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo
CD₃OD	Metanol deuterado
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₂Cl₂	Cloruro de metileno
CH₃CN	Acetonitrilo
COD	Cicloocta-1,5-dieno
COSY	Espectroscopia de correlación homonuclear
d	Señal doble
D₂O	Óxido de deuterio
dd	Señal doble de dobles
DIEA	Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDS	Espectroscopia de energías dispersivas
ee	Exceso enantiomérico
Eq.	Equivalente químico
EtOH	Etanol
g	Gramo
GABA	Acido γ -aminobutírico

GABOB	Ácido γ -amino- β -hidroxibutírico
GAD	Enzima descarboxilasa del ácido glutámico
Gli	Glicina
h	horas
H₂	Hidrógeno gas
H₂O	Agua
H₂SO₄	Ácido sulfúrico
HCl	Ácido clorhídrico
HETCOR	Espectroscopia de correlación heteronuclear
Hex	Hexano
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución
Hz	Hertz
InBr₃	Bromuro de indio
J	Constante de acoplamiento
K₂CO₃	Carbonato de potasio.
L-Pro	L-Prolina
m	Señal múltiple
MO	Radiación de Microondas
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
M⁺	Ion molecular
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
min	Minutos
mmol	Milimol
Mol	Mol
NR	No reacciona
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
NaBH₃CN	Cianoborohidruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio

NH₄OH·HCl	Clorhidrato de hidroxilamina
NOESY	Espectroscopia de efecto nuclear Overhauser en dos dimensiones
ODCB	<i>orto</i> -diclorobenceno/1,2-diclororobenceno
p.f.	Punto de fusión
<i>p</i>-TsOH	Ácido <i>p</i> -Toluensulfónico
PCl₅	Pentacloruro de fósforo
Pd	Paladio
Pd/C	Paladio sobre carbono
PdCl₂	Cloruro de Paladio
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
<i>R_f</i>	Factor de retención
<i>R</i>-FEA	<i>R</i> -Feniletilamina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rto.	Porcentaje de rendimiento
s	Señal simple
SD	Sin disolvente
SNC	Sistema Nervios Central
t. a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrurofurano
Ti(OEt)₄	Tetraetóxido de titanio
Ti(O^{<i>i</i>}Pro)₄	Isopropóxido de titanio
W	Watts
δ	Desplazamiento químico

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Aminoácidos

Los aminoácidos son moléculas fundamentales ampliamente distribuidas en la naturaleza, siendo constituyentes de todos los organismos, ya que poseen una diversidad funcional, conferida a sus estructuras y su doble funcionalidad molecular; al estar constituidos por un grupo carboxilo, un grupo amino, una cadena lateral R y un hidrógeno, unidos a un mismo átomo de carbono (carbono α). Al contener esta sustitución en un mismo átomo los aminoácidos poseen una estereoquímica definida, *D* o *L*, de acuerdo con la posición del grupo amino (Figura 1), lo que les permite no solo formar proteínas, sino que también participar en la regulación metabólica a través de las enzimas, formando parte de hormonas y anticuerpos dentro de los organismos vivos.^{1, 2}

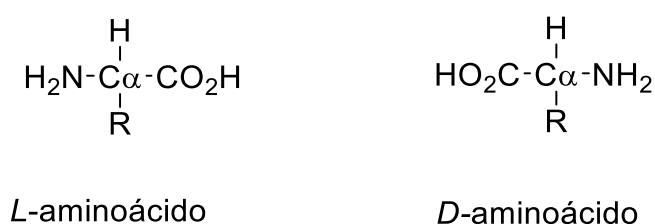


Figura 1. Formas isoméricas de los aminoácidos.

Debido a la importancia que estas moléculas tienen se han establecido diversas clasificaciones, una de ellas es en base a la ubicación del grupo amino respecto al grupo carboxilo, siendo así que los α -aminoácidos (bloques de construcción para la mayoría de las proteínas y péptidos), tienen el grupo amino ubicado en el átomo de carbono 2 de la cadena; en los β -aminoácidos este grupo se ubica en el carbono 3, mientras que para los γ -aminoácidos se encuentra ubicado hasta el carbono 4 (Figura 2).

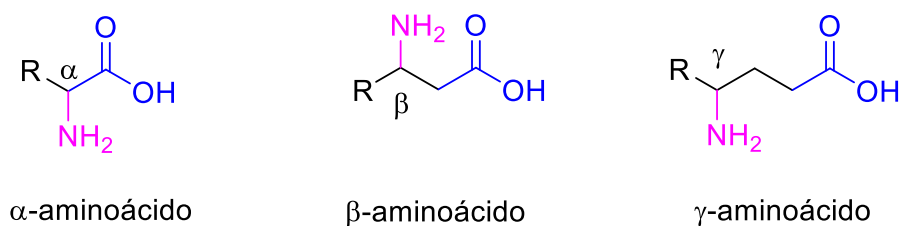
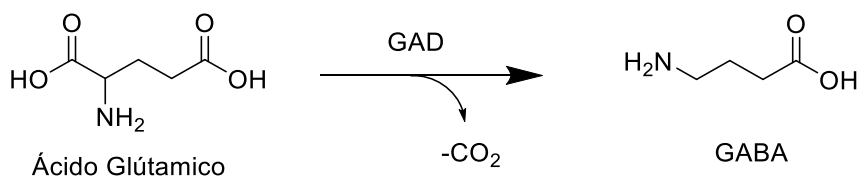


Figura 2. Clasificación respecto a la ubicación del grupo amino.

Entre los aminoácidos no proteínogénicos se encuentran los β -aminoácidos, el más común la β -alanina forma parte del ácido pantoténico y la Coenzima A,³ los cuales están presentes como péptidos en productos naturales y en estado libre estos muestran efectos farmacológicos.

Por su parte, los γ -aminoácidos no forman parte de bloques de construcción dentro de las proteínas, pero sus derivados son de vital importancia, como es el caso del ácido γ -aminobutírico (GABA), principal y más abundante neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central (SNC) en mamíferos, se encuentra presente en la mayoría de las neuronas.^{4,5} Su deficiencia causa trastornos cerebrales como la epilepsia, ansiedad, dolor neuropático, Alzheimer y Parkinson, entre otros.

Su biosíntesis proviene del principal neurotransmisor excitador, el ácido glutámico, el cual a través de la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) se convierte al GABA (Esquema 1).



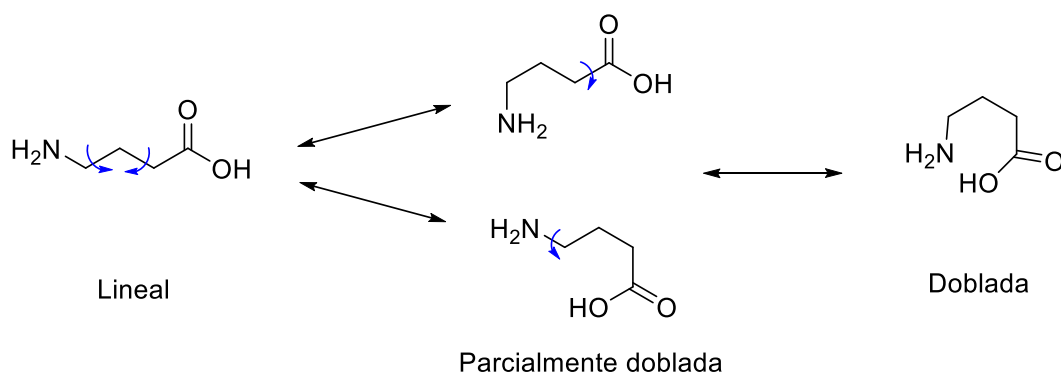
Esquema 1. Síntesis del GABA.

Este aminoácido muestra una excelente solubilidad en agua, a pH fisiológico se encuentra como un ion híbrido o switterion (Figura 3), y al igual que el resto de los aminoácidos, posee un carácter anfótero.



Figura 3. Carácter anfótero del GABA.

Debido a su sencillez estructural presenta una alta flexibilidad torsional (Esquema 2); que resulta en la existencia de una cantidad de confórmers de baja energía lo cual le proporciona versatilidad y selectividad en los procesos biológicos donde interviene, teniendo la posibilidad de que las diferentes conformaciones del GABA interactúen con distintas enzimas, receptores y transportadores.⁶



Esquema 2. Conformaciones del GABA.

El GABA es utilizado como fármaco regulador en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, ya que presenta propiedades antihipertensivas y tranquilizantes, atribuidas principalmente a su similitud estructural con los agentes nootrópicos, heterociclos de 5 miembros tipo lactamas (Figura 4).^{7,8}

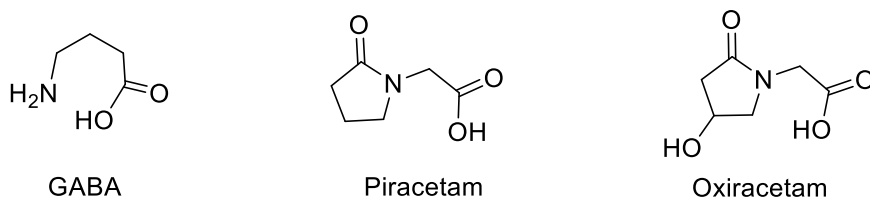


Figura 4. Relación estructural entre el GABA y agentes nootrópicos.

De igual manera se encuentran presentes en la naturaleza análogos del GABA biológicamente activos como el ácido γ -amino- β -hidroxi-butírico (GABOB) usado en el tratamiento de desórdenes de personalidad, indicado para tratar la epilepsia y esquizofrenia.⁹ La *L*-Carnitina que posee un importante papel dentro de la ruta bioquímica oxidativa de los ácidos grasos, también es empleada en el tratamiento de miopatías.¹⁰ La estatina componente clave de la pepstatina¹¹ y la homo-isoserina que muestra actividad antitumoral¹² (Figura 5).

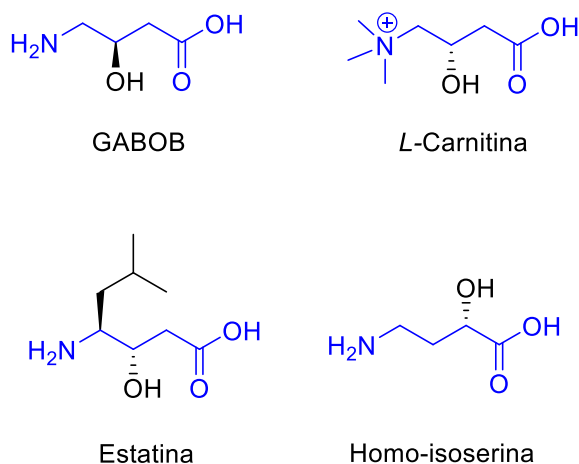


Figura 5. Análogos naturales del GABA.

Debido a la baja lipofilicidad del GABA y su dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica,¹³ raramente puede usarse como fármaco y para aumentar su potencial terapéutico se han desarrollado análogos con mejores características farmacológicas. Algunos medicamentos derivados del GABA son la (*S*)-Pregabalina (Lyrica®) utilizada en el tratamiento de epilepsia, dolor neuropático, fibromialgia, así como en desordenes de ansiedad¹⁴ y el (*R*)-Baclofeno

(Lioresal®)¹⁵ el cual ha sido utilizado como relajante muscular y agente antiespásmico. El (*R*)-fenibut¹⁶ es utilizado como psicotrópico, antidepresivo y anticonvulsivo (Figura 6).

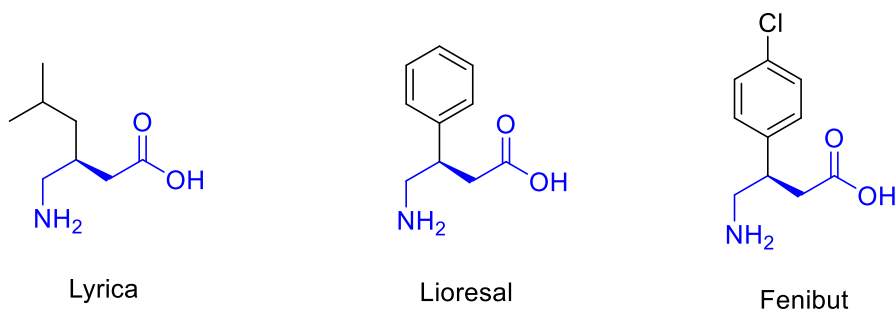


Figura 6. Fármacos derivados del GABA.

En este contexto, los γ -aminoácidos como el ácido isoaminobutírico y el ácido 4-aminociclopent-2-enocarboxílico han tenido utilidad en la síntesis de nanotubos peptídicos principalmente en el campo de la bioquímica, como antibacterianos o canales iónicos incorporados en bicapas lipídicas.¹⁷

Con base en lo anterior, el enfoque a la investigación y síntesis de γ -aminoácidos adquiere gran importancia, ya que debido a sus potenciales propiedades farmacológicas, valiéndose de sus características peptidomiméticas, se introducen al desarrollo de nuevas moléculas como potenciales candidatos a fármacos, además de que sus propiedades estructurales los hacen útiles en la síntesis de polímeros, en el área de alimentos y recientemente en los sectores de ganadería y plástico.¹⁸

2.2. Síntesis asimétrica

La mayoría de las moléculas que encontramos en la naturaleza son compuestos ópticamente activos (quirales), los sistemas biológicos son capaces de reconocer la pareja de enantiómeros como sustancias diferentes. De hecho, cada uno de los enantiómeros de numerosos productos naturales y compuestos sintéticos quirales presenta diferente actividad biológica; estas implicaciones

conlleven a sintetizar materiales quirales ópticamente puros.¹⁹ En este sentido, se han descrito ampliamente tres estrategias sintéticas:

1. Síntesis y resolución de racematos. Se deben resolver los enantiómeros mediante métodos de separación como la cristalización o bien por resolución cinética.
2. Por medio de una biblioteca de compuestos quirales (chiral pool).
3. A partir de compuestos proquirales por medio de una síntesis asimétrica usando un auxiliar quiral, un catalizador quiral o un reactivo quiral.

Como ya se mencionó una de las estrategias sintéticas utilizadas para lograr obtener compuestos ópticamente puros es mediante una síntesis asimétrica, que de acuerdo con Marckwald *“Son reacciones que producen sustancias quirales, no racémicas, a partir de compuestos simétricos por medio de un agente quiral; sin importar su naturaleza”*.²⁰

Años más tarde, Morrison y Mosher definieron a la síntesis asimétrica como *“Una reacción en la que una unidad aquiral en un conjunto de moléculas de sustrato se convierte en una unidad quiral de tal manera que los productos estereoisoméricos se producen cantidades desiguales”*.²¹

Para llevar a cabo una síntesis asimétrica exitosamente es necesario tomar en cuenta los siguientes criterios:

- Debe ser altamente estereoselectiva.
- Cuando se utilice un catalizador quiral, se prefieren cargas de catalizador bajas y este debe ser fácilmente separable del producto.
- Con un auxiliar quiral, debe ser removible sin comprometer el nuevo centro estereogénico, se debe recuperar en buen rendimiento y sin racemización.
- El catalizador o auxiliar quiral debe estar disponible de manera fácil y económica.

A partir de compuestos proquirales por medio de una síntesis asimétrica usando un auxiliar quiral, un catalizador quiral o un reactivo quiral.

Dentro de las tres estrategias metodológicas para llevar a cabo una síntesis asimétrica, uso de catalizadores quirales constituye el método de mayor interés, ya que con una mínima cantidad de catalizador quiral se pueden generar grandes cantidades de un producto deseado enantioméricamente puro. Dentro de este campo es posible emplear tres tipos de catalizadores.¹⁹

1. Biocatalizadores
2. Complejos metálicos
3. Organocatalizadores

Bajo este contexto, la síntesis asimétrica de aminas es importante en la obtención de productos farmacéuticos y agroquímicos, ya que estas moléculas no solo sirven como bloques de construcción de intermediarios clave en la síntesis de compuestos biológicamente activos,²² también son utilizados como ligandos quirales o catalizadores.^{23,24}

Uno de los métodos para obtener aminas quirales con mayor éxito, por su simplicidad y economía atómica, se basa en la hidrogenación catalítica directa a alta presión y por transferencia, sobre iminas y enaminas proquirales.^{25,26} Sin embargo, al ser reacciones catalizadas por metales la parte más extenuante es precisamente la optimización de la estructura del catalizador y las condiciones de su funcionamiento, implicando una exploración y cribado extenso, porque se desea un exceso enantiomérico (ee) en el producto superior al 90%.

Otra metodología menos explorada en el campo de la síntesis asimétrica es la aminación reductiva, la cual consiste en la conversión en un solo paso de una cetona a una amina, a través del uso de un agente reductor.²⁷ El desarrollo de este tipo de reacciones es limitado debido principalmente a la incompatibilidad que los catalizadores quirales pueden presentar con los hidruros, ya que se puede generar la formación de un alcohol como subproducto; otro factor a considerar es la posibilidad de que la amina resultante se coordine con el catalizador afectando su eficiencia.²⁸

3. ANTECEDENTES

3.1. Síntesis asimétrica de aminas

En la literatura se encuentran variedad de ejemplos en los que una amina se obtiene directamente de la reducción de diversos grupos funcionales como azidas, nitrilos, iminas, grupos nitro o carboxiamidas (Figura 7).

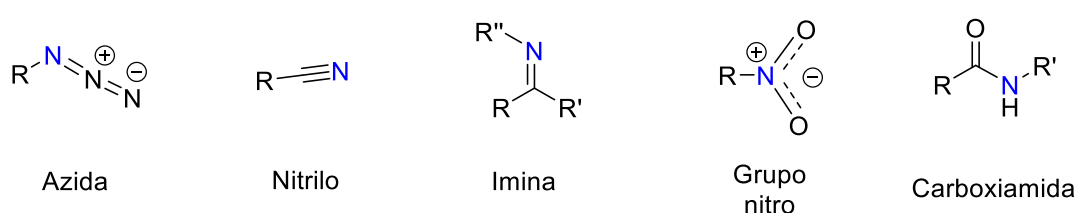
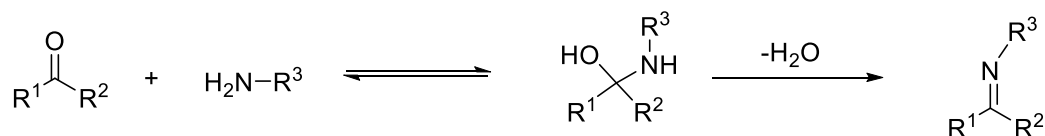


Figura 7. Grupos de obtención de aminas.

En este sentido, las iminas han recibido más atención como sustratos para la hidrogenación asimétrica, en especial cuando sus estructuras contienen sustituyentes alquilo y arilo.

La síntesis de iminas originalmente reportada por Hugo Schiff en 1864, implica la condensación de un compuesto carbonílico (cetona o aldehído) con una amina.²⁹ Esta reacción procede mediante una adición nucleofílica de la amina para dar un intermediario hemiaminal que, tras la eliminación de agua, genera la imina correspondiente (Esquema 3).



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}, \text{ aril}, \text{ alquil}$

$\text{R}^3 = \text{H}, \text{ aril}, \text{ alquil}$

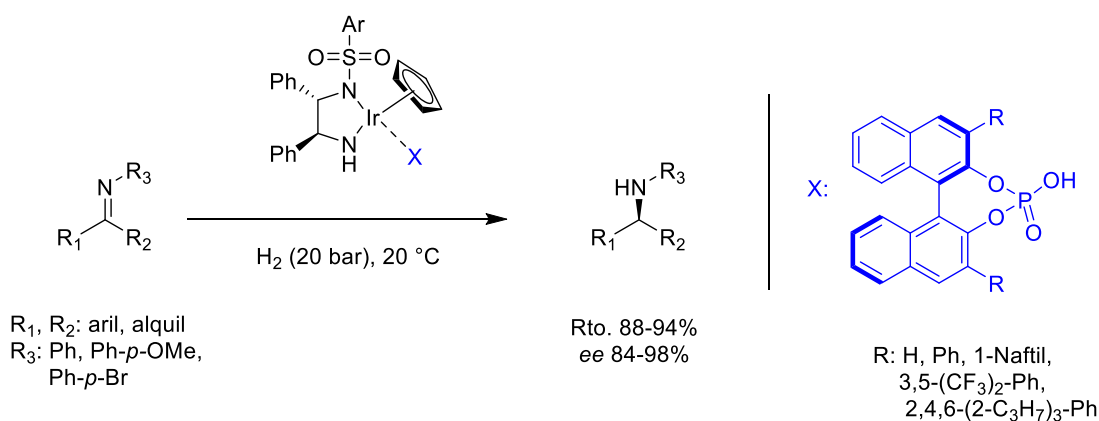
Esquema 3. Formación de iminas reportada por Schiff.²⁹

El equilibrio imina-carbonilo está determinado por factores como la concentración, los efectos estéricos y electrónicos, el pH, la temperatura y el disolvente empleado. Por lo que las condensaciones son llevadas a cabo en presencia ácidos de Lewis como catalizadores promoviendo el ataque nucleofílico de la amina y facilitando la eliminación de agua en el paso final.

En la literatura se encuentra gran variedad de métodos para la síntesis de iminas, dentro de los que destacan aquellos que hacen uso de energía de microondas (MO) como una manera rápida y eficiente de obtener estos compuestos.

La síntesis enantioselectiva de aminas a partir de iminas proquirales, tiene como objetivo generar moléculas enantioméricamente puras. La hidrogenación catalítica enantioselectiva de iminas, ha mostrado un gran progreso al utilizar complejos quirales de titanio, rutenio, rodio, iridio o paladio como catalizadores,^{28b} destacando la eficiencia de los complejos de iridio como catalizadores en las hidrogenaciones asimétricas, requiriendo cargas catalíticas de 0,1 mol% a 4 mol%, obteniendo excelentes rendimientos además una buena enantioselectividad.^{30,31}

En este contexto, Li C. *et al.*³² utilizan como catalizador un complejo de iridio (III) coordinado con una diamina quiral y un fosfato quiral en la reducción de aril iminas proquirales, obteniendo las aminas asimétricas con ee de hasta 98%, determinados mediante Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) (Esquema 4).



Esquema 4. Utilización de un catalizador quiral de Ir (III) en la reducción de iminas aromáticas.

Los catalizadores de rutenio (Ru) alcanzaron su cúspide con el catalizador de Noyori, un complejo de Ru con ligandos quirales formados por una aril diamina y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), utilizado ampliamente en la hidrogenación estereoselectiva de una amplia variedad de cetonas alifáticas, aromáticas, heteroaromáticas, olefínicas y otros grupos funcionales como ésteres e iminas.³³ A partir de este complejo se desarrollaron una variedad de catalizadores de Ru buscando con ello reducir dobles enlaces C=N con la misma eficiencia.³⁴ Por su parte, los catalizadores quirales de rodio (Rh) han generado sistemas que ofrecen hasta un 90% de ee, en particular el complejo [Rh(COD)Cl]₂ que en conjunto con el ligando quiral (2*S*,4*S*)-2,4-Bis-(difenilfosfin)-pentano (*S,S*-BDPP) promueve la reducción de enlaces imínicos de manera selectiva (Figura 8).³⁵

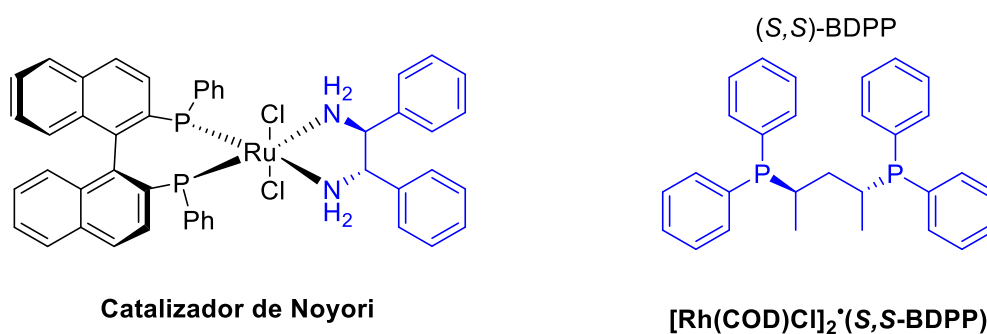
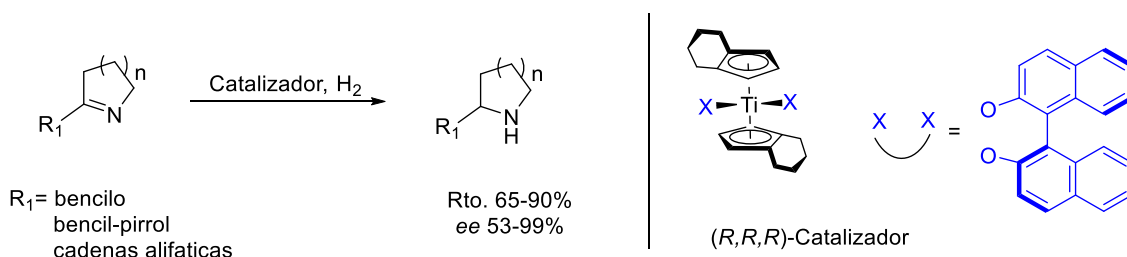


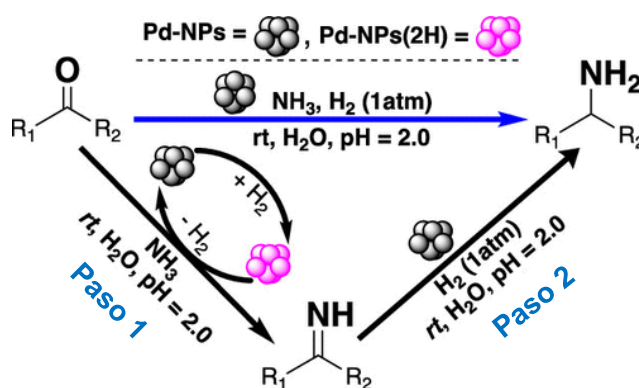
Figura 8. Complejos metálicos utilizados como catalizadores en hidrogenaciones asimétricas de iminas.

Existen muy pocos catalizadores quirales de titanio (Ti) utilizados en la hidrogenación estereoselectiva de iminas. Tal es el caso del catalizador quiral reportado por Willoughby, utilizado con excelentes resultados en la reducción asimétrica catalítica de iminas cíclicas de 5, 6 y 7 miembros mostrando rendimientos de hasta un 90% y excelentes ee (Esquema 5).³⁶



Esquema 5. Reducción asimétrica de iminas cíclicas catalizada por un complejo quiral de Ti.

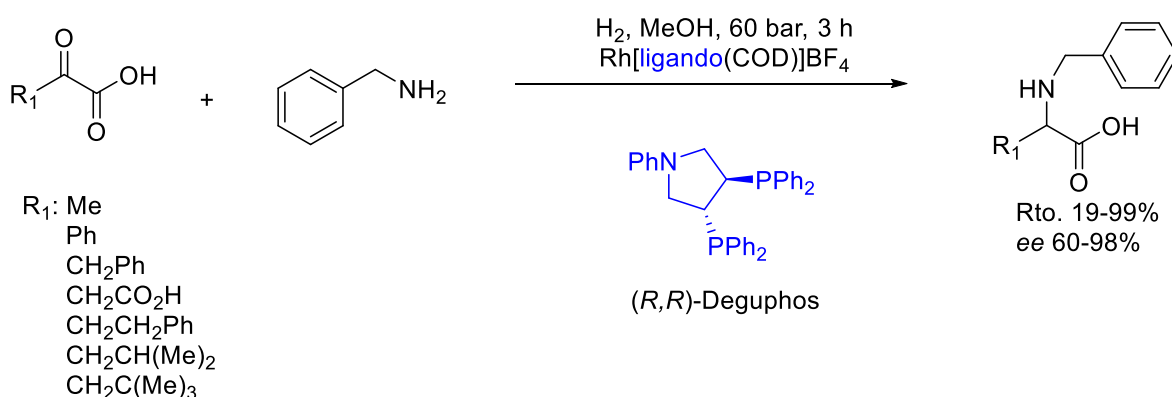
Recientemente se ha documentado el uso de complejos de paladio (Pd) en la reducción de dobles enlaces C=N. Xinchun Jv *et al.*³⁷ reportan el uso de nanopartículas de Pd como catalizadores en la reducción de aril- y alquil-iminas, así como la aminación reductiva de aldehídos y cetonas aril- y alquil-sustituídos bajo condiciones suaves de reacción, obteniendo las aminas secundarias correspondientes en rendimientos cuantitativos en la reducción de iminas y del 60 al 90% en aldehídos y cetonas (Esquema 6).



Esquema 6. Obtención de aminas a partir de iminas y compuestos carbonílicos empleado nanopartículas de Pd.

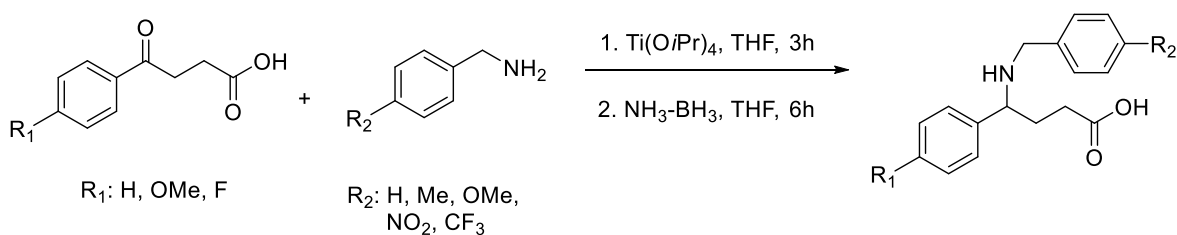
La aminación reductiva enantioselectiva de cetoácidos con alquil y aril aminas se ha utilizado como una vía para la obtención de aminoácidos quirales.

En este contexto, R. Kadyrov *et al.*³⁸ prepararon α -aminoácidos a partir de la aminación enantioselectiva de α -cetoácidos proquirales catalizada por el complejo metálico Rh-(COD)BF₄ el cual contiene (*R,R*)-Deguphos como ligando quiral, alcanzado ee del 60 al 98% y rendimientos del 19 al 99% (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de α -aminoácidos vía aminación reductiva enantioselectiva.

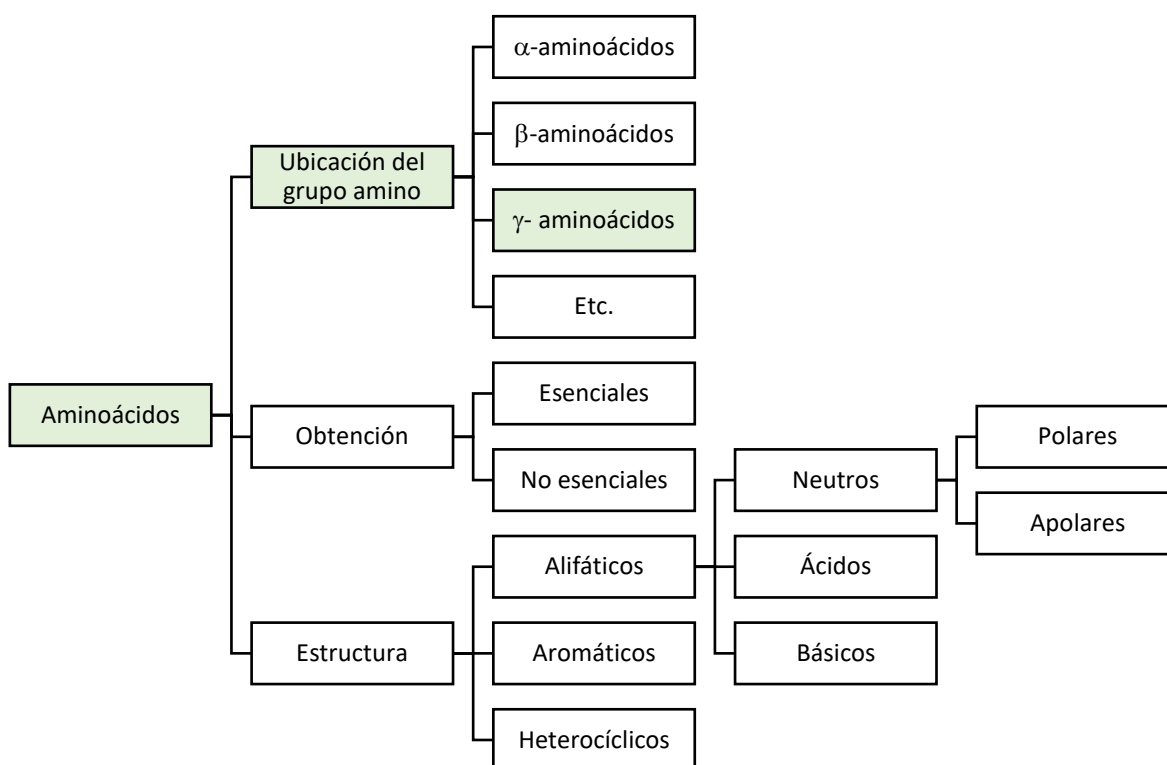
Por otro lado, Ramachandran *et al.*,³⁹ lograron sintetizar ácidos *N*-bencil- γ -fenil- γ -aminobutíricos racémicos a partir de la aminación reductiva de γ -cetoácidos con bencilaminas sustituidas utilizando como agente reductor borano y como catalizador isopropóxido de titanio (Ti(O*i*Pr)₄). La reacción se llevó a cabo bajo condiciones básicas suaves, obteniendo los γ -aminoácidos racémicos en rendimientos del 22 al 59% (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención de γ -aa mediante aminación reductiva de cetoácidos.

3.2. γ -Aminoácidos

Los aminoácidos son uno de los compuestos más abundantes en la naturaleza, de manera aislada se presentan como sólidos cristalinos no volátiles que se funden a elevadas temperaturas, insolubles en disolventes no polares y solubles en agua. La clasificación de estas moléculas puede ser en base a diversos factores como se muestra en el esquema 9.



Esquema 9. Clasificación de los aminoácidos.

En este sentido, si nos enfocamos en la clasificación en base a su grupo amino tenemos que los α -aminoácidos son los más abundantes y se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, además son utilizados en diversas áreas como en la industria alimentaria, la farmacéutica y la química; los β -aminoácidos, muestran una mayor resistencia proteolítica y contenidos dentro de cadenas peptídicas son capaces de mimetizar a los α -péptidos.

Un grupo menos común pero igual de importante, es el constituido por los γ -aminoácidos, especialmente en sus formas lineales, ya que sus conformaciones plegadas pueden generar estructuras secundarias estables en oligómeros, lo que les confiere actividad biológica,⁴⁰ o bien pueden estar incorporados dentro de una estructura cíclica.⁴¹

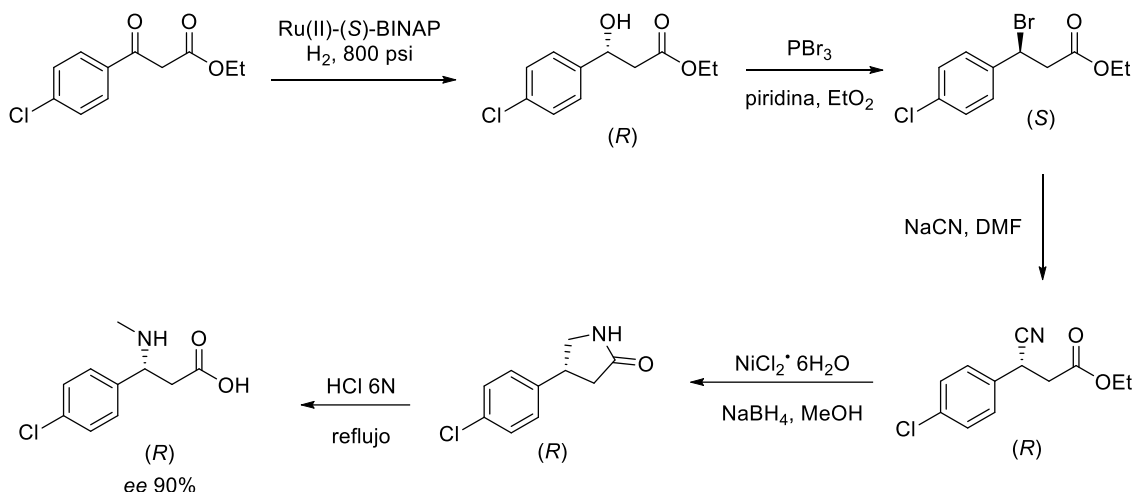
El primer reporte de la síntesis del GABA fue en 1883, por el investigador alemán C. Schotten⁴² quien mediante diferentes técnicas de oxidación de piridinas con ácido nítrico obtuvo el clorhidrato de dicho compuesto al que llamo “piperidinsauere” sin embargo fue hasta 1950 que se identificó como un componente del tejido cerebral.⁴³

Desde ese momento la investigación acerca de su función y actividad dentro del SNC ha sido constante y de gran relevancia, logrando descifrar aspectos que van desde su síntesis biológica hasta el esclarecimiento de su función inhibidora de los receptores neuronales, los cuales se establecen principalmente en la corteza cerebral, el cerebelo y el núcleo estriado, estructuras encargadas de una correcta y eficiente locomoción corporal.⁴⁴

Más tarde al estudiar situaciones de afecciones neurológicas como la epilepsia,⁴⁵ trastornos de retraso mental e incluso algunos síndromes de Down,⁴⁶ se encontró que de manera común había una disfunción en la señalización de sus receptores GABA, volviéndolos muy variables, razón por la cual son susceptibles a la modulación mediante gran variedad de drogas. A partir de los hallazgos anteriores y al desarrollo de la síntesis química se ha permitido la síntesis de estructuras análogas al GABA, funcionalizados con una variedad de farmacóforos, generando una mayor solubilidad de la molécula logrando una mayor biodisponibilidad; elucidando así roles fisiológicos de varios receptores tipo GABA.⁴⁷

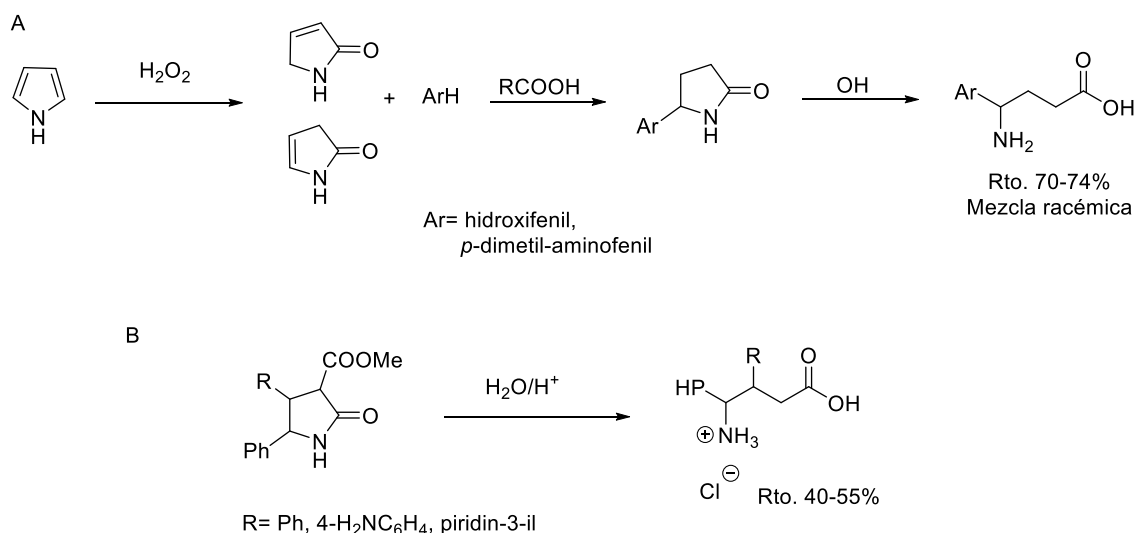
En este sentido, se ha logrado obtener derivados del GABA quirales como es el reportado por Thakur *et al.*⁴⁸ donde se lleva a cabo la síntesis de (*R*)-Baclofeno, un fármaco empleado para tratar desordenes asociados al SNC como la espasticidad y trastornos del dolor por el efecto relajante que produce al inhibir el GABA; mediante el empleo del complejo quiral Ru(II)-(*S*)-BINAP sobre un sustrato proquiral obteniendo el (*R*)- β -hidroxiéster derivado, que al ser bromado

sufre una inversión en su configuración para ser convertido en el β -cianoéster y recuperar su configuración, al ser reducido da lugar a la lactama que al ser hidrolizada genera el (*R*)-Baclofeno con un 90% de ee y un rendimiento del 26% (Esquema 10).



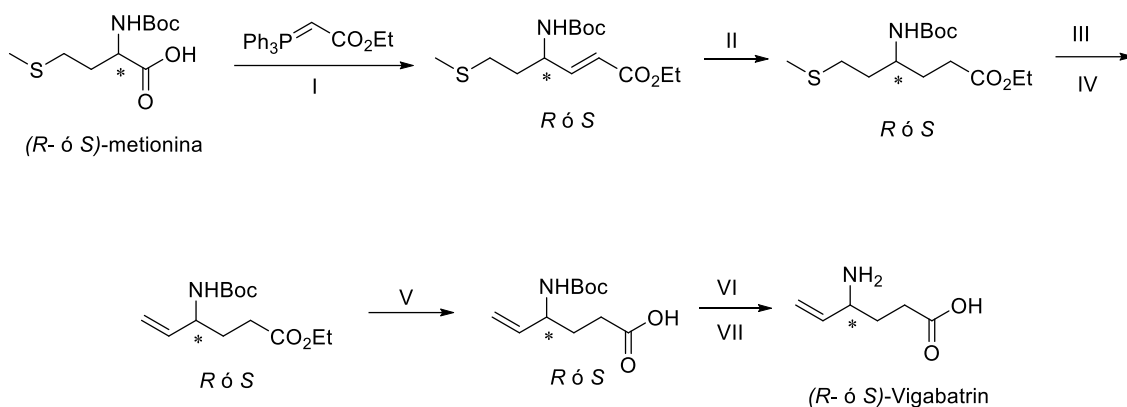
Esquema 10. Síntesis del *R*-Baclofeno.

El uso de heterociclos como pirrolidinas y pirrolidonas ha sido también explorado por Bocchi *et al.*⁴⁹ y Komarovab *et al.*⁵⁰ quienes reportan la síntesis de ácidos γ -butíricos sustituidos por medio de la oxidación de pirrol con peróxido de hidrógeno generando 2-pirrolidonas isoméricas, las cuales son tratadas con nucleófilos aromáticos o heteroaromáticos y posteriormente con NaOH (Esquema 11a), o bien mediante una hidrólisis ácida de ácidos oxo-pirrolidin-carboxílicos, generando la formación de un solo diastereoisómero, esto fue analizado a través del experimento HMQC, donde se apreció solo un juego de señales lo cual es indicativo de la formación de un diastereómero, sin embargo los autores no describen su estereoquímica (Esquema 11b).



Esquema 11. Síntesis de GABA sustituidos a partir de heterociclos.

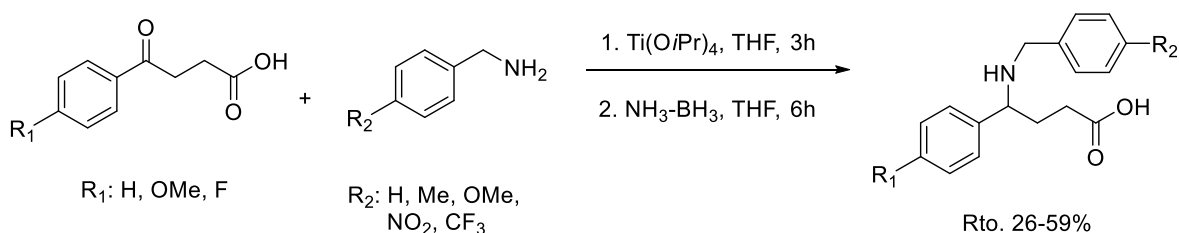
Una alternativa más sencilla para la síntesis de analógos del GABA es vía una reacción de Witting; en este sentido, Jachak *et al.*⁵¹ describieron la síntesis de los dos enantiómeros del Vigabatrin, un agente antiepiléptico, a partir de la *R* y *S*-metionina mediante una reacción de olefinación de Witting generando el éster α,β -insaturado. Posteriormente llevan a cabo la reducción del doble enlace y eliminación oxidativa del azufre por ozonolisis y posterior tratamiento con *orto*-diclorobenceno (ODCB). La desprotección de los grupos carboxilo y amino genera el Vigabatrin con rendimientos de 90% y un ee mayor al 98%, determinado mediante HPLC (Esquema 12).



I: CH_2Cl_2 , 0°C , rt; II: H_2/C 10%. EtOH, 60 psi; III: O_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; IV: CaCO_3 , reflujo;
 V: $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$; VI: 4 M HCl /dioxano; VII: Dowex WX_8 .

Esquema 12. Síntesis de γ -alil-GABA vía una olefinación de Wittig.

Como se mencionó anteriormente (*vide supra*) la síntesis de análogos del GABA también puede llevarse a cabo por medio de la aminación reductiva de γ -cetoácidos con aminas aromáticas utilizando como agente reductor borano en amoníaco y catalizada con isopropóxido de titanio ($\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$) como lo reportan Ramachandran *et al.*³⁹ (Esquema 13). Los ácidos γ -aril- γ -aminobutíricos se obtienen en rendimientos moderados.



Esquema 13. Obtención de γ -aa mediante aminación reductiva.

Recientemente en nuestro grupo de investigación se reportó la síntesis de γ -hidroxicetonas aromáticas a partir del acoplamiento de Heck entre haluros de arilo y el 2,3-dihidrofurano, empleando como catalizador un complejo de $\text{PdCl}_2\text{-Gli}_2$ mediante radiación de microondas como fuente de energía (Esquema 14).⁵²



3.3. Rearreglo de Beckmann

Esquema 15. Rearreglo de Beckmann.

Este rearrreglo juega un papel clave en la obtención de amidas secundarias, siendo una técnica ampliamente utilizada en la síntesis de fármacos como el paracetamol y materiales poliméricos como la caprolactama **a** precursora del Nylon (Figura 9).^{54,55}

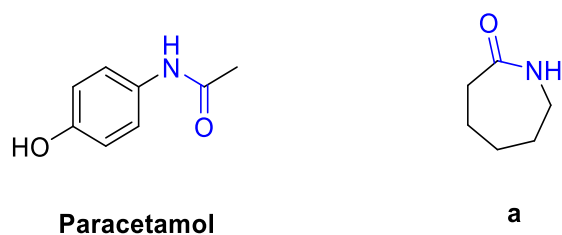


Figura 9. Estructura del paracetamol y la caprolactama a.

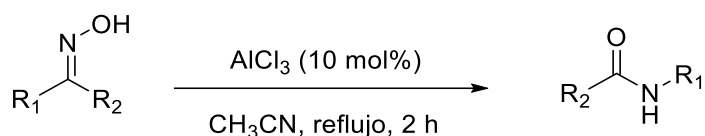
En su forma clásica, este rearrreglo requiere condiciones de reacción que implica altas temperaturas, uso de disolventes volátiles y tóxicos (trifluoroetanol, hexafluoroisopropanol, acetonitrilo y dimetilsulfóxido); además del uso reactivos peligrosos en exceso para promover la activación de la oxima, como son el cloruro cianúrico, anhídrido propilfosfónico, trifosfazeno, sales de ciclopropenio o calcio, derivados del ácido sulfónico, ácidos de Lewis y ácidos borónicos, estos reactivos causan serios problemas de corrosión, peligros ambientales y una gran cantidad de subproductos lo que restringe su aplicabilidad general.⁵⁶

A través de los años se han visto grandes esfuerzos hacia la optimización de esta reacción. Hoy en día, la formación de oximas se realiza mediante el empleo del clorhidrato de hidroxilamina ($\text{NH}_4\text{OH}\cdot\text{HCl}$) y una cetona, resultando en una estrategia eficiente y accesible. Dicho paso resulta crucial ya que la formación de la cetoxima sobre sustratos complejos requiere en ocasiones de condiciones experimentales que no son compatibles para que el rearrreglo ocurra, razón por la cual en muchos casos la oxima debe ser preparada antes de llevarse a cabo el rearrreglo.

En la literatura se encuentra gran cantidad de metodologías que promueven el rearrreglo de Beckmann a partir de cetonas o de cetoximas, brindando un amplio abanico de propuestas para obtener amidas, a continuación, se presentan algunos ejemplos representativos en cada caso:

- Catálisis ácida:

El tricloruro de aluminio (AlCl_3) ha sido ampliamente utilizado como catalizador suave obteniendo rendimientos del hasta el 99% en la conversión de amidas (Esquema 16).⁵⁷

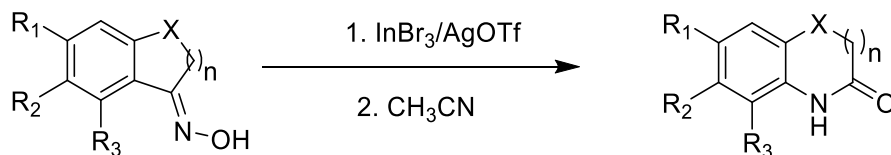


R₁, R₂: arilo, alquilo

20-99 % Rto.

Esquema 16. Uso del AlCl₃ para la obtención de amidas.

Este rearrreglo frecuentemente se usa en la expansión de ciclos, siendo importante en estos casos que el oxígeno de la oxima se encuentre activado para su desplazamiento, esto se logra típicamente mediante el uso de un catalizador ácido o reactivos deshidratantes. En el trabajo de Tandon *et al.*,⁵⁸ reportan que las oximas (*E*)-heterocíclicas pueden sufrir un reordenamiento de Beckmann al ser llevadas a condiciones de reflujo en acetonitrilo, empleando AgOTf/InBr₃ como catalizador, esquema 17.



R₁, R₂, R₃: H, Me, OMe
X: O, S
n: 2 y 3

Rto. 75-89%

Esquema 17. Expansión de ciclos vía rearrreglo de Beckmann.

▪ Catálisis con complejos metálicos:

En los últimos años se han explorado el uso de diversos complejos metálicos como catalizadores, estos complejos poseen dentro de sus estructuras sitios ácidos que promueven el rearrreglo. En este sentido, se han utilizado complejos de niobio soportado en mesoporos de sílice,⁵⁹ complejos de Ru(II) coordinado con *p*-cimeno⁶⁰ y complejos de Pd(II)⁶¹ para transformar aldoximas en amidas (Figura 10).

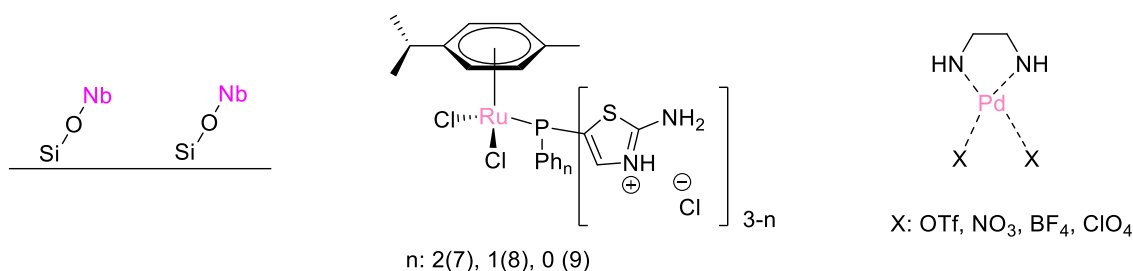
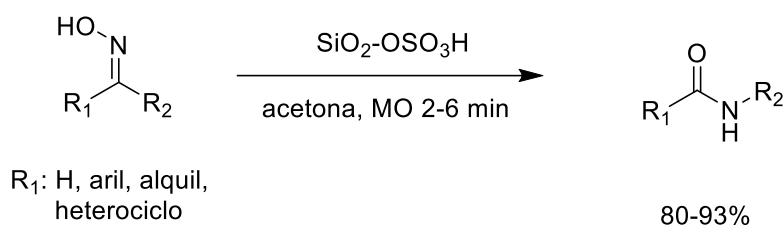


Figura 10. Complejos metálicos utilizados como catalizadores en el rearreglo de Beckmann de oximas.

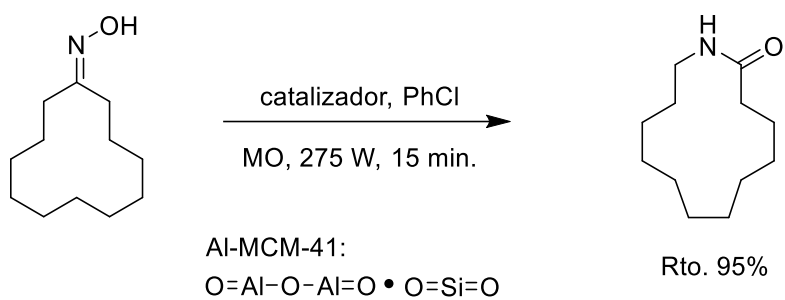
- Uso de energía de microondas

Zheng L. *et al.*, describieron el uso de sulfato de sílice como un catalizador eficaz en la conversión de diversas cetoximas en amidas bajo radiación de MO, (Esquema 18).⁶² El rearreglo se llevó a cabo en buenos rendimientos en un periodo de 2 a 6 minutos de reacción.



Esquema 18. Rearreglo de Beckmann promovido con radiación de MO.

La obtención del monómero del Nylon-12 a partir de una ciclodecanonaoxima se llevó a cabo exitosamente empleando catalizadores mesoporosos de sílice tipo Al-MCM-41 y Al-SBA-15 en condiciones de MO, desencadenando en la producción selectiva y en excelentes rendimientos de la ω-lauro lactama, (Esquema 19).⁶³



Esquema 19. Obtención de la ϵ -lauro lactama, monómero del Nylon-12.

4. JUSTIFICACIÓN

Dada la importancia del ácido γ -aminobutírico y compuestos análogos en sistemas biológicos, principalmente como neurotransmisor inhibidor del SNC y agentes antiepilépticos, antiespasmódicos, antidepresivos, anticonvulsivos, etc. resulta interesante el desarrollo de metodologías para su obtención de manera cada vez más eficientes.

Recientemente, en nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la síntesis de γ -hidroxicetonas en un solo paso, a partir de un acoplamiento cruzado de Heck catalizado por $\text{PdCl}_2\text{-Gli}_2$, seguido de la apertura del heterociclo.

Con base en lo anterior, en el presente trabajo se propone la síntesis de γ -aminoácidos γ -sustituidos quirales a partir del acoplamiento de 2,3-dihidrofurano y halogenuros de arilo generando una γ -hidroxicetona, seguido de una aminación estereoselectiva del carbonilo cetónico y oxidación del grupo hidroxilo.

5. OBJETIVOS

5.1. GENERAL

Sintetizar γ -aminoácidos γ -sustituidos quirales a partir de la aminación reductiva y oxidación de 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona obtenida mediante el acoplamiento de 2,3-dihidrofurano y halogenuros de arilo.

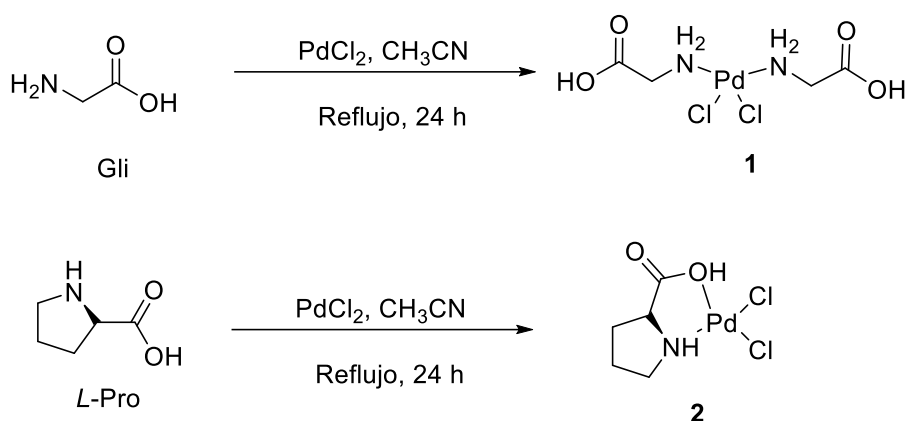
5.2. ESPECÍFICOS

1. Sintetizar una aril- γ -hidroxicetona a partir del 2,3-dihidrofurano, yodoanisol y $\text{PdCl}_2\text{-Gli}_2$ como catalizador.
2. Preparar γ -hidroxiaminas por medio de la aminación reductiva estereoselectiva de 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona.
3. Realizar la aminación reductiva estereoselectiva del ácido 4-(metoxifenil)-4-oxobutanoico derivado de la 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona para obtener γ -aminoácidos γ -aril sustituidos.
4. Medir la estereoselectividad de la aminación reductiva por medio de HPLC.

6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 Obtención de los catalizadores $\text{PdCl}_2\text{-Gli}_2$ (**1**) y $\text{PdCl}_2\text{-L-Pro}$ (**2**)

En este trabajo se comenzó con la preparación de los complejos $\text{PdCl}_2\text{-Gli}_2$ (**1**) y $\text{PdCl}_2\text{-L-Pro}$ (**2**) para ser utilizados posteriormente como catalizadores. Para su obtención se utilizó 1 equivalente molar de PdCl_2 y 2 equivalentes del aminoácido correspondiente (glicina (Gli) para **1** y *L*-prolina (*L*-Pro) para **2**), empleando como disolvente acetonitrilo en condiciones de reflujo como se muestra en el esquema 20. Para el complejo **1** se observó la formación de un precipitado amarillo mientras que para **2** se obtuvo un sólido color naranja, ambos compuestos se purificaron mediante lavados con CH_3CN en caliente para retirar impurezas y materia prima sin reaccionar.



Esquema 20. Obtención de los catalizadores **1** y **2**.

En la tabla 1 se muestra una comparación de las propiedades físicas de **1** con respecto a la Gli. Se observa que ambos son compuestos sólidos, con diferencias significativas en cuanto a color, solubilidad y punto de fusión.

Tabla 1. Propiedades físicas de **1** y Gli.

Características	Gli	1
Estado de la materia	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Amarillo
P. f. (°C)	236-238	168-170
Solubilidad	MeOH, H ₂ O	DMSO, H ₂ O, MeOH

El compuesto fue analizado a través de RMN de ¹H (Figura 11), observando un cambio en el desplazamiento químico de la señal correspondiente a los hidrógenos del metileno, que en la Gli se encuentra en 3.50 ppm mientras que en **1** se desplaza hasta 3.79 ppm, atribuido a la coordinación con el metal de transición.

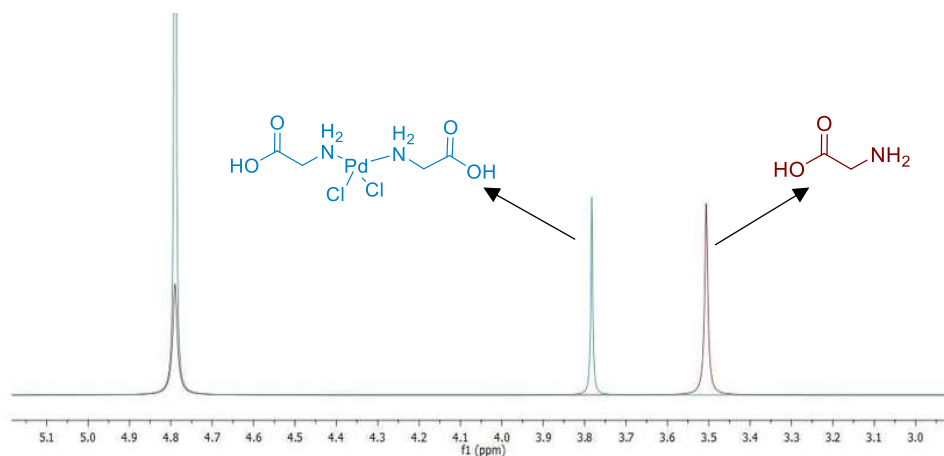


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H en D₂O a 400 MHz de **1** (azul) vs Gli (rojo).

La espectrometría de masas muestra el ión molecular (M⁺) con una relación masa/carga (*m/z*) de 327, con lo cual se corrobora que el Pd se encuentra unido a dos moléculas de Gli (Figura 12).

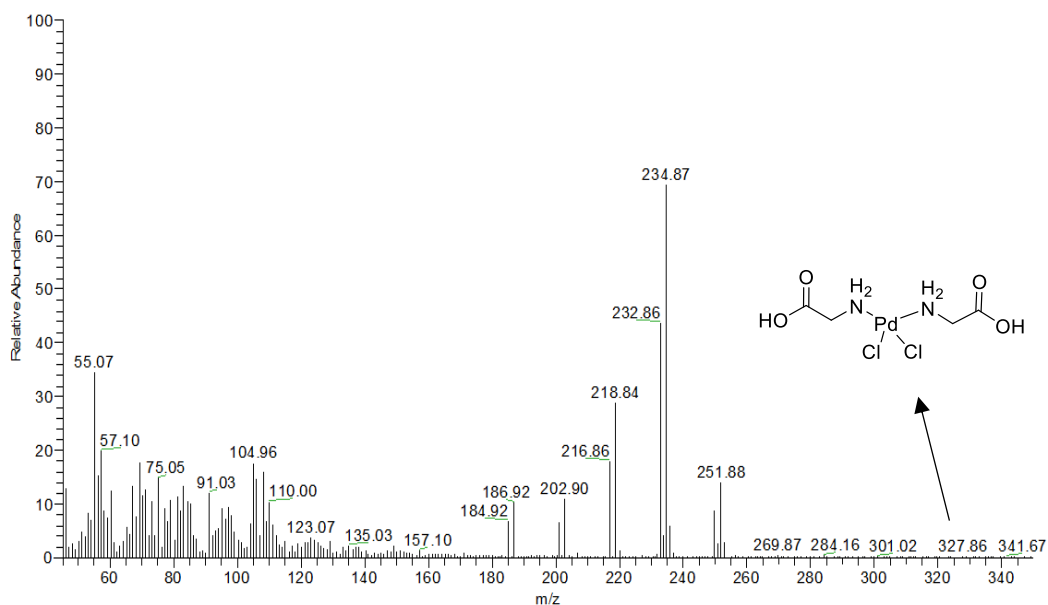


Figura 12. Espectro de masas de **1**.

En la tabla 2 se muestra un comparativo de las propiedades físicas del complejo quiral **2** respecto a la *L*-Pro.

Tabla 2. Propiedades físicas de *L*-Pro y **2**.

Características	<i>L</i> -Pro	2
Estado de la materia	Sólido	Sólido
Color	Blanco	Anaranjado
P. f. (°C)	221-223	186-188
Solubilidad	H ₂ O, DMSO	DMSO, MeOH, EtOH, CH ₃ CN

El compuesto se caracterizó mediante espectroscopia de RMN. En el espectro de RMN ¹H (Figura 13) se muestra un comparativo de las señales correspondientes al complejo **2** (morado) con *L*-Pro (verde). Se destaca el desplazamiento a campo alto de las señales múltiples asignadas a los hidrógenos H-2a y H-2b atribuido a la presencia del Pd presente en el complejo, esto debido a que los metales tienden a desplazar la densidad electrónica de los átomos de carbono con los cuales se coordinan, lo cual afecta también a los protones unidos a ellos.

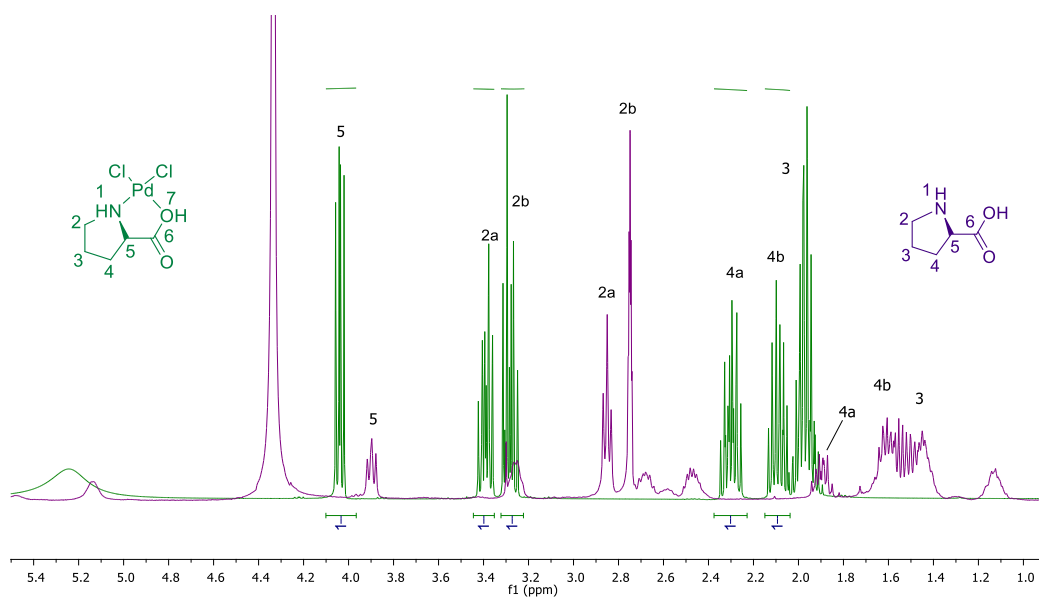


Figura 13. Espectros de RMN de ^1H a 400 MHz en CD_3OD de *L*-Pro (verde) y **2** (morado).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14) se observan las 5 señales características (**2**, morado y *L*-Pro, verde). La principal diferencia se observa en la señal asignada al carbonilo C-6, encontrándose en 174.4 ppm para **2** mientras que para el aa libre se encuentra desplazado a campo alto, en 171.5 ppm esto debido al efecto del metal; con lo cual se infiere que en la molécula hay interacciones tanto con el grupo funcional amino y el carboxílico.

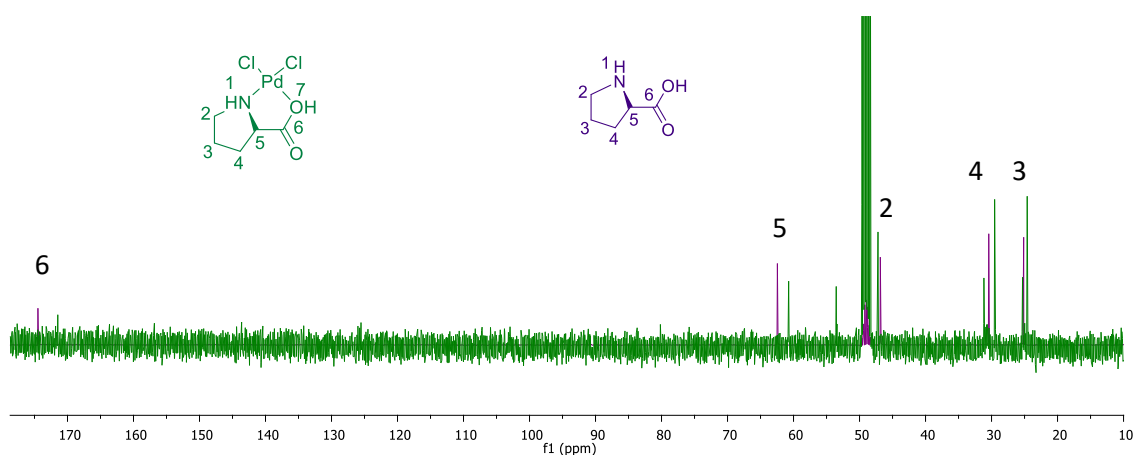


Figura 14. Espectro de RMN de ^{13}C en CD_3OD a 101 MHz de *L*-Pro (verde) vs **2** (morado).

En el espectro de masas de **2** observamos un ión molecular (M^+) con una relación masa/carga (m/z) de 284, con lo cual se corrobora que el Pd se encuentra unido a una molécula de *L*-Pro formando un quelato (Figura 15).

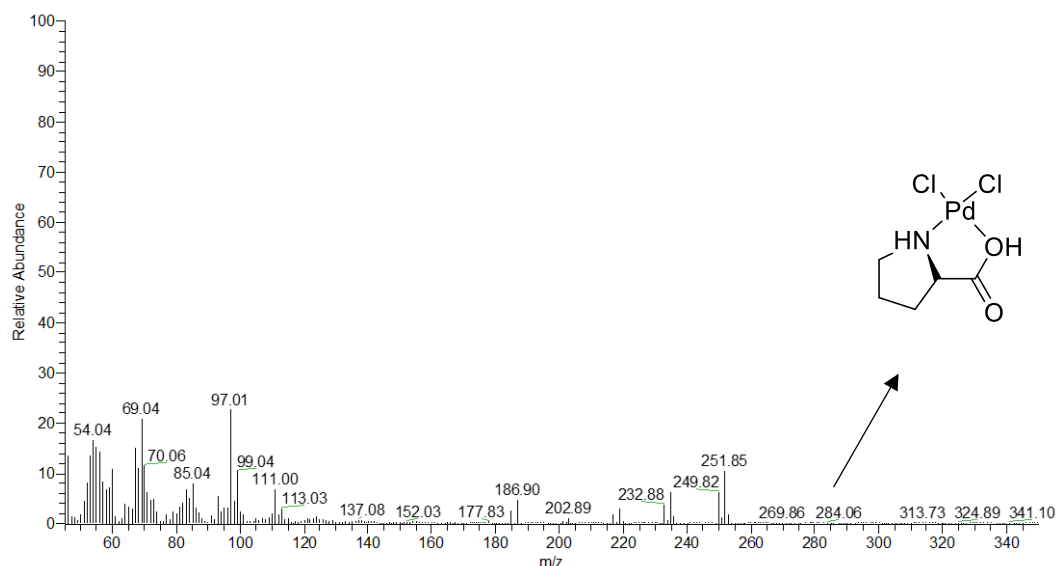
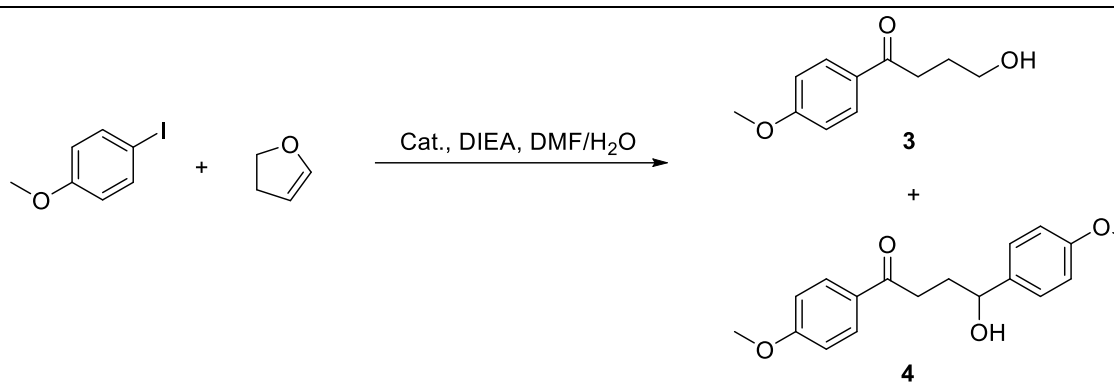


Figura 15. Espectro de masas de **2**.

6.2 Síntesis de aril- γ -hidroxicetonas

Las aril- γ -hidroxicetonas **3** y **4** se sintetizaron a través de un acoplamiento cruzado de Heck de yodoanisol con 2,3-dihidrofurano en medio básico, seguido de la apertura del heterociclo en un solo paso.⁵² La reacción se realizó mediante calentamiento convencional y MO como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. Condiciones de reacción para la preparación de los compuestos **3** y **4**.

					
Ensayo	Fuente de energía	Temperatura/ Potencia	Tiempo	Rto.(%) 3	Rto.(%) 4
1	Calentamiento convencional	88 °C	16 h	72	14
2	MO	100 W	30 min	51	22

Como se puede observar, el mejor resultado se dio al usar calentamiento convencional (ensayo 1). El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de Hexano/AcOEt (7:3), obteniendo la 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona (**3**) en un 72% y la 4-hidroxi-1,4-bis(4-metoxifenil)butan-1-ona (**4**) en 14% de rendimiento.

La aril- γ -hidroxicetona **3** se caracterizó mediante RMN de ^1H (Figura 16), donde se aprecian dos señales dobles en 7.97 ($J = 9.0$ Hz) y 6.93 ($J = 8.9$ Hz) ppm que integran para dos hidrógenos cada una, características de un sistema *p*-disustituido de los hidrógenos H-6, H-6', H-7 y H-7'; la señal simple en 3.87 ppm que integra para los tres protones H-9. A campo alto se aprecia el juego de señales característico para la fracción lineal de la molécula, la señal triple en 3.74 ppm que integra para dos hidrógenos asignada a H-1, así mismo la señal triple en 3.09 ppm que integra para dos hidrógenos se asignó a los H-3, la señal múltiple en 2.01 ppm correspondiente a los hidrógenos H-2, la señal ancha en 2.16 ppm se atribuye al protón del alcohol primario.

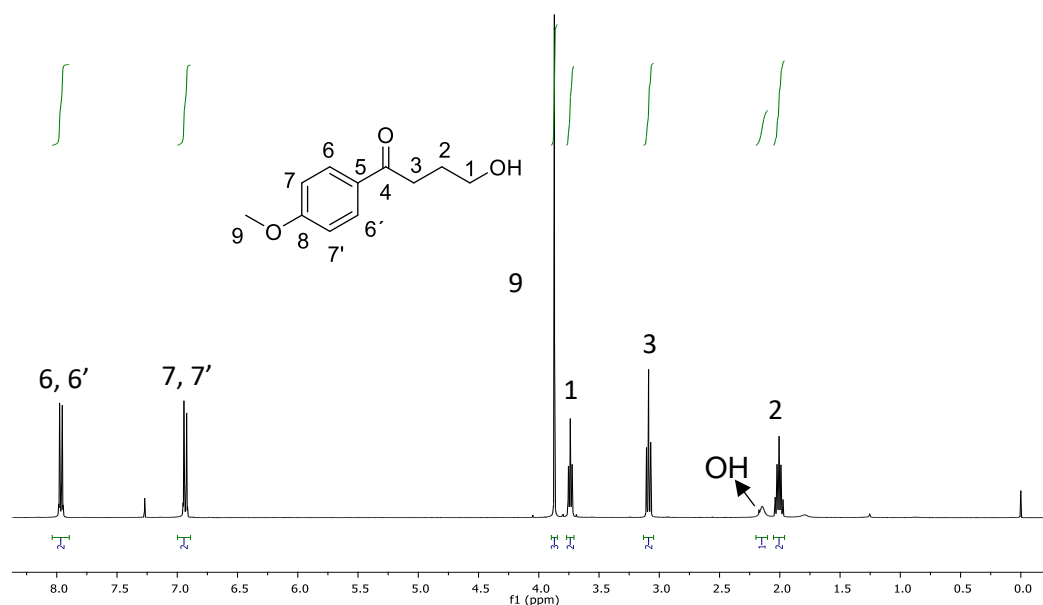


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **3**.

En el espectro de ^{13}C (Figura 17) se observa una señal en 199.2 ppm característica del carbonilo C-4, la señal en 163.5 y 129.9 ppm se asignaron a los carbonos cuaternarios C-8 y C-5, respectivamente. La señal en 130.4 ppm se asignó a los carbonos aromáticos C-6 y C-6', la señal en 113.7 ppm se asignó a los carbonos C-7 y C-7'; mientras que las señales de 62.4, 34.9 y 27.0 ppm se asignaron a los metilenos C-1, C-2 y C-3 respectivamente; finalmente, la señal en 55.4 ppm se asignó al C-9.

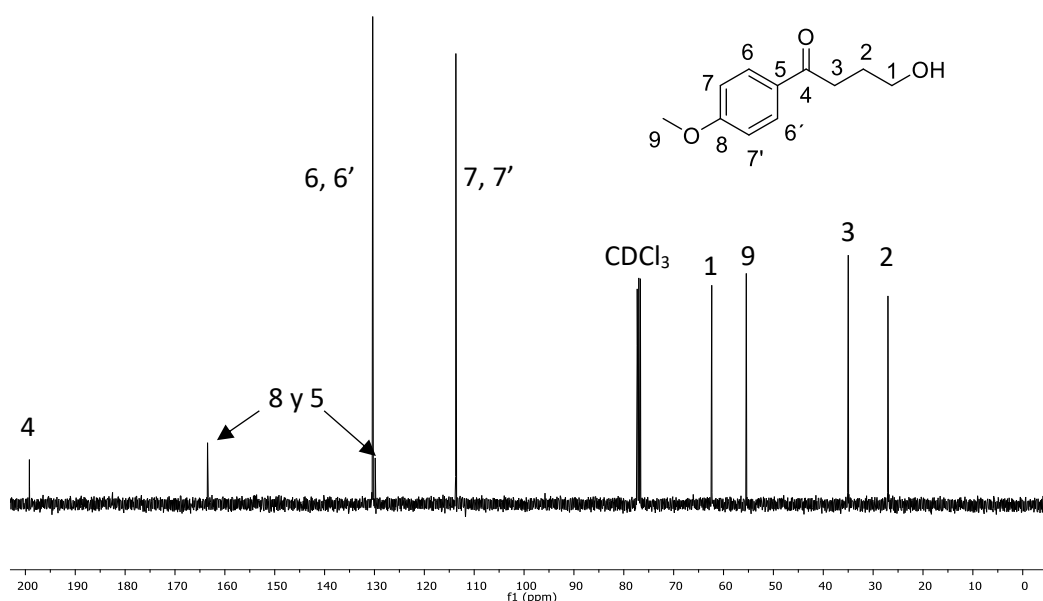


Figura 17. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 101 MHz del compuesto **3**.

Así mismo, en el espectro de RMN de ^1H del compuesto **4** mostrado en la figura 18 se observa a campo bajo el juego de señales característico de los sistemas aromáticos, así en 7.93 ppm se encuentra la señal doble ($J = 9.0$ Hz) que integra para dos protones asignada a los H-4 y H-4', en 7.30 ppm se encuentra otra señal doble ($J = 8.4$ Hz) que integra dos protones asignada a los hidrógenos H-11 y H-11', mientras que en 6.92 ($J = 8.9$ Hz) y 6.89 ($J = 8.7$ Hz) se observan dos señales dobles que integran para cuatro protones asignadas a los hidrógenos 3, 3', 12 y 12'. En 4.77 ppm se encuentra una señal triple que integra para un protón asignada al H-9 debido a que el desplazamiento es causado al ambiente químico aromático y electronegativo que lo rodea, en 3.87 y 3.81 ppm se encuentran dos singuletes que integran para tres protones cada una, asignadas a los hidrógenos de los grupos OMe H-1 y H-14. A campo alto encontramos dos juegos de señales que corresponden a los hidrógenos H-7, cuya señal triple integra para dos hidrógenos en 3.05 ppm; mientras la señal doble de dobles en 2.17 ppm ($J = 6.8$ Hz) se asignó a los H-8.

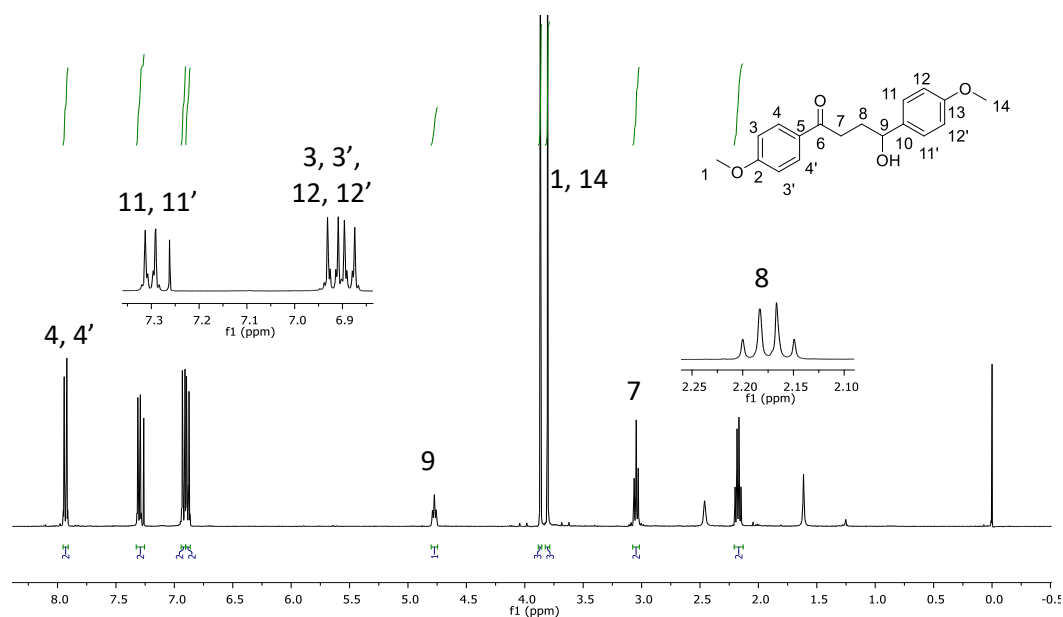


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **4**.

Para la asignación del compuesto **4** se empleó el experimento COSY (Figura 19) en este se aprecia a campo alto la correlación entre la señal en 7.93 ppm se asignó a los hidrógenos H-4, H-4' con las señales en 6.91 ppm que fueron asignadas para H-3, H-3', H-11 y H-11'; así como la correlación de esta señal con la mostrada en 7.30 ppm que fue asignada como H-12 y H-12'; así mismo se aprecia la relación presente entre la señal del H-9 con las señales asignadas a los H-7 e H-8 y las señales asignadas para los protones OMe solo muestran correlación entre ellas mismas.

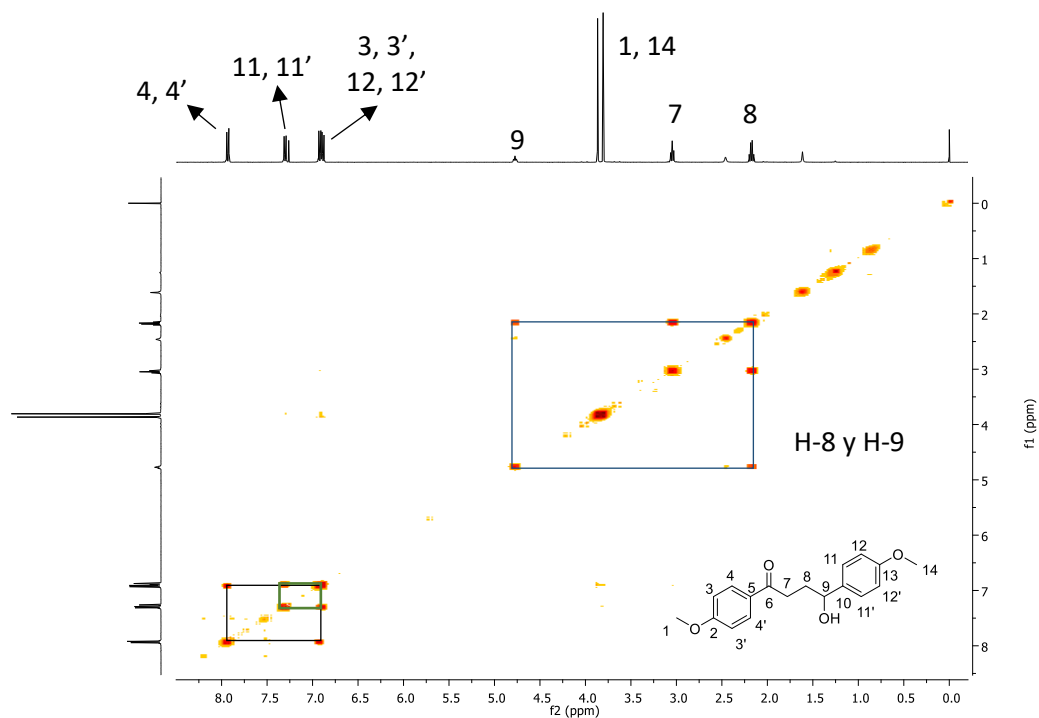


Figura 19. Espectro COSY del compuesto **4**

En el espectro de ^{13}C (Figura 20), se observa a campo alto a 199.2 ppm la señal característica de carbonilo, C-4, la señales para los cuatro carbonos cuaternarios C-2, C-5, C-10 y C-13 se encuentran en 163.5, 158.9, 136.6 y 129.9 ppm; el resto de las señales de los carbonos aromáticos C-3, C-3', C-4, C-4', C-11, C-11', C-12 y C-12' se observan en 130.4, 126.9, 113.8 ppm, respectivamente; la señal en 73.3 ppm se asignó al metino C-9, los carbonos metílicos C-1 y C-14 se aprecian en 55.4 y 55.2 ppm, mientras que a campo bajo se encuentra la señal del C-7 en 34.5 ppm y en 33.2 ppm para el C-8.

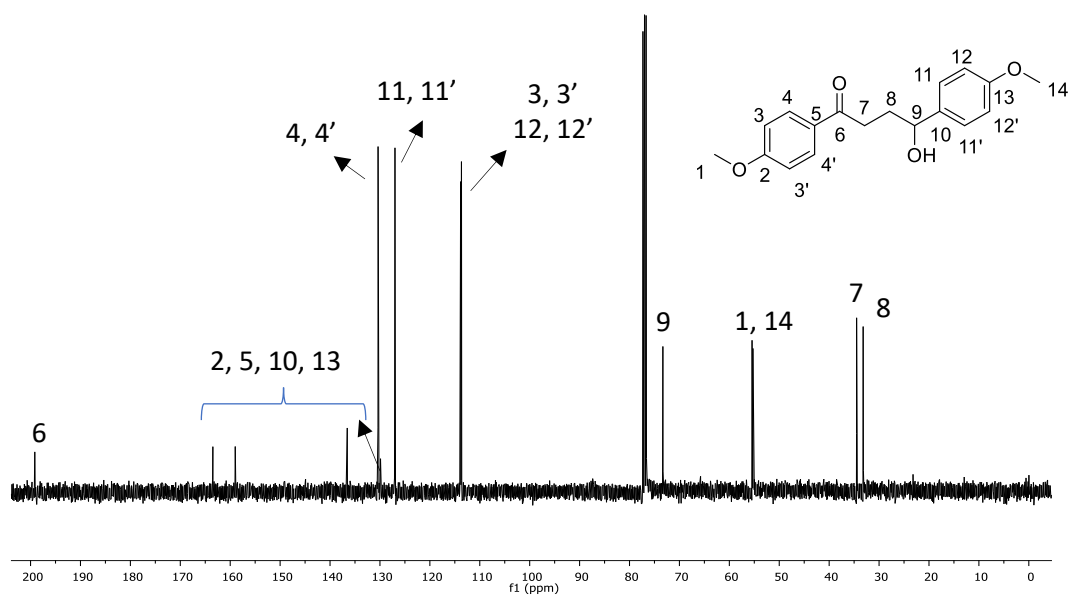


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 101 MHz del compuesto **4**.

Para la asignación anterior se empleó el espectro HETCOR (Figura 21) donde se puede observar la correlación para los aromáticos, donde las señales asignadas para los protones de los dos anillos aromáticos se relacionan con las señales de ^{13}C en 130.4, 126.9, 113.8 ppm, respectivamente. Así mismo, se aprecia la correlación para los carbonos OMe y para el carbono de metino C-9.

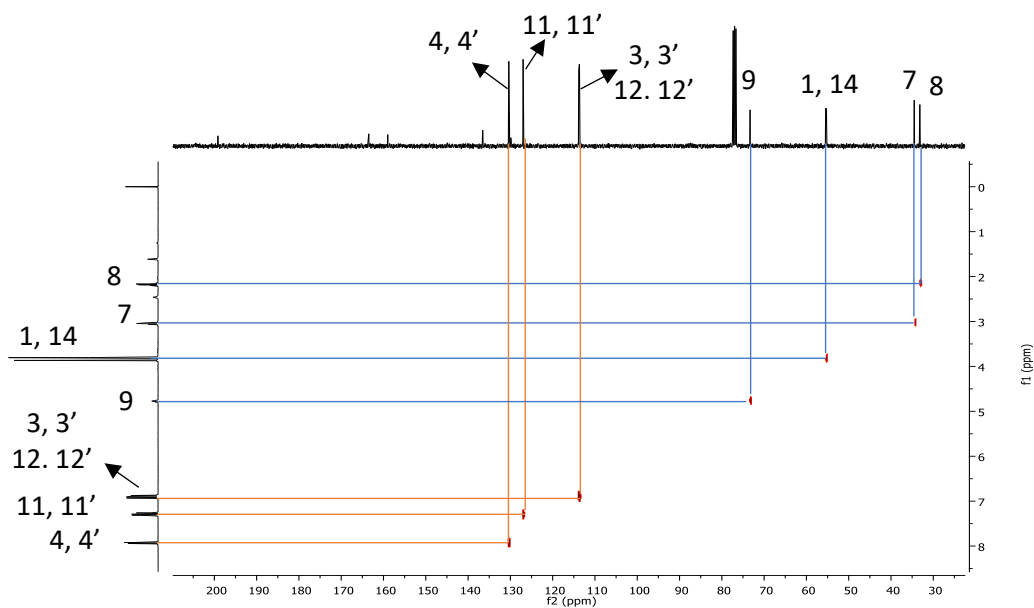
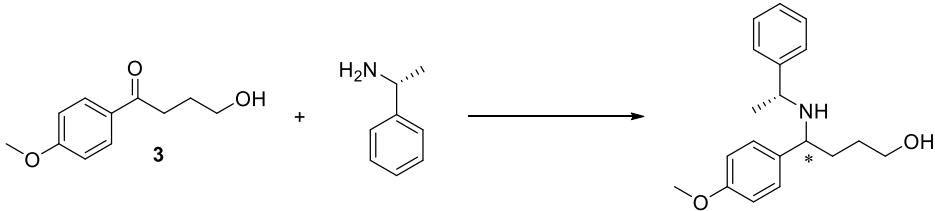


Figura 21. Espectro HETCOR de **4**.

6.3 Aminación reductiva de aril-cetonas

Caracterizada la γ -hidroxicetona **3**, se procedió a establecer las condiciones de reacción para llevar a cabo la aminación reductiva estereoselectiva del carbonilo en **3** empleando un reactivo quiral, para lo cual se utilizó *R*-Feniletilamina (*R*-FEA), una amina quiral y como agente reductor un hidruro selectivo, el cianoborohidruro de sodio (NaBH_3CN) o H_2 , y como catalizadores HCl , Pd/C al 10% (10% w/w) e isopropóxido de titanio ($\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$). Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Condiciones de reacción en la aminación reductiva de **3**.

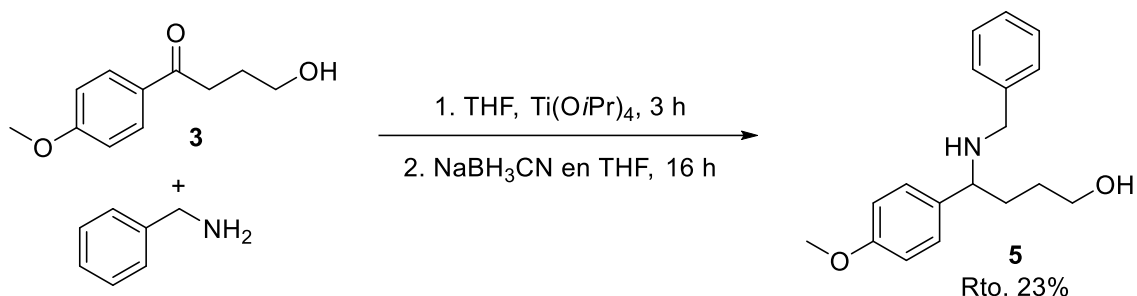
						
Ensayo	Agente reductor	Cat./cocat.	Disolvente	Energía	Tpo. (h)	Rto.
1	NaBH_3CN	HCl 10%	MeOH	MO (100W)	30 min	--- ^a
2	H_2	Pd/C 10%/ HCl 10%	MeOH	Mecánica (agitación)	17	NR^b
3	H_2	Pd/C 10%/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$	THF	Mecánica (agitación)	96	NR^b

^a Mezcla compleja de compuestos, ^b Se recuperó la materia prima.

Los resultados anteriores mostraron que ningún ensayo fue favorable para la síntesis de la γ -hidroxiamina quiral buscada. Por lo que en busca de descartar posibles factores que pudieran impedir que la reacción proceda, como el impedimento estérico de la amina quiral, se decidió seguir la metodología establecida por Ramachandran *et al.*³⁹

En este caso se empleó bencilamina, la cual se hizo reaccionar con **3** en presencia de un equivalente molar de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ en THF anhidro y a temperatura ambiente. Posteriormente se trató con NaBH_3CN por 16 horas (Esquema 21). El

crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (7:3) obteniendo la γ -hidroxiamina **5** como una miel incolora en un 23% de rendimiento.



Esquema 21. Aminación reductiva de la cetona **3**.

El compuesto **5** fue analizado mediante Resonancia Magnética Nuclear de ^1H (Figura 22) donde se observa a 7.25 ppm una señal múltiple que integra para 7 protones asignada a H-6, H-6', H-13, H-13', H-14, H-14' y H-15, la señal doble ($J = 8.6 \text{ Hz}$) en 6.92 ppm que integra para dos protones se asignó a los hidrógenos H-7 y H-7'; la señal simple que integra para tres protones en 3.83 ppm se asignó a H-9; la señal múltiple en 3.60 ppm cuya integral corresponde a cinco protones fue asignada a los hidrógenos H-1, H-4 y H-11; la señal ancha en 2.58 ppm se asignó al protón del grupo amino, a campo bajo se encuentra la señal múltiple que integra para dos protones en 1.79 ppm asignada a H-3, así mismo la señal en 1.65 ppm se asignó a H-2.

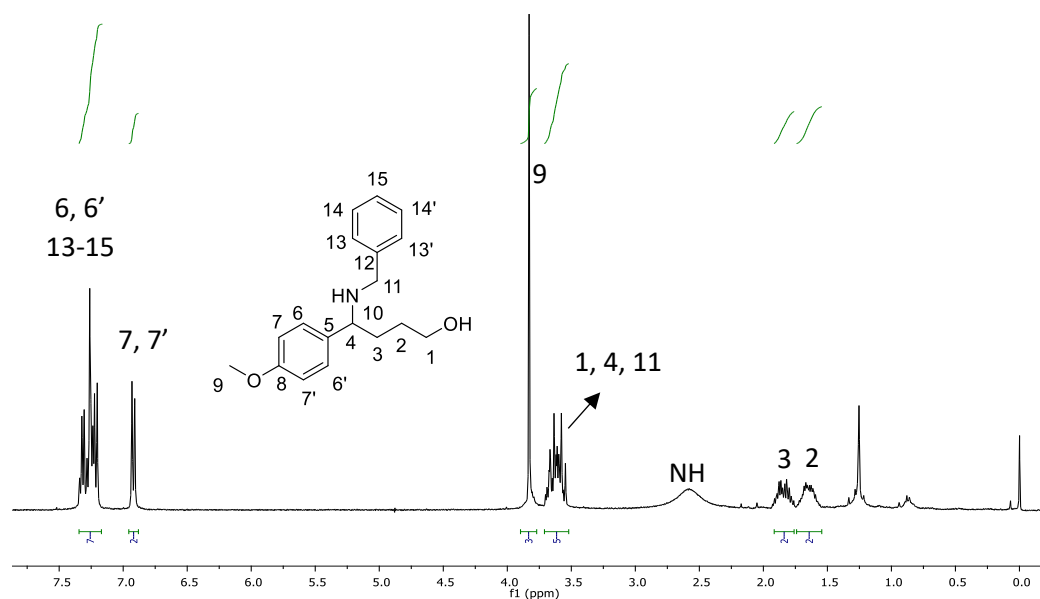


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **5**.

En el espectro de RMN de ^{13}C de **5** (Figura 23) se aprecian las señales en 158.9, 138.1 y 134.5 ppm que se asignaron a los carbonos cuaternarios C-5, C-8 y C-12, las señales en 127.9 y 128.6 ppm se asignaron a los carbonos aromáticos C-13-C-15, C-6 y C-6'; la señal en 114.1 ppm se asignó a los carbonos aromáticos C-7 y C-7'; mientras que a campo alto se establecieron las señales de 62.8, 51.1, 36.4, 30.5 y 29.7 ppm a los metilenos C- 4, C-1, C-11, C-3 y C-2 respectivamente; finalmente la señal en 55.3 ppm se asignó al carbono C-9.

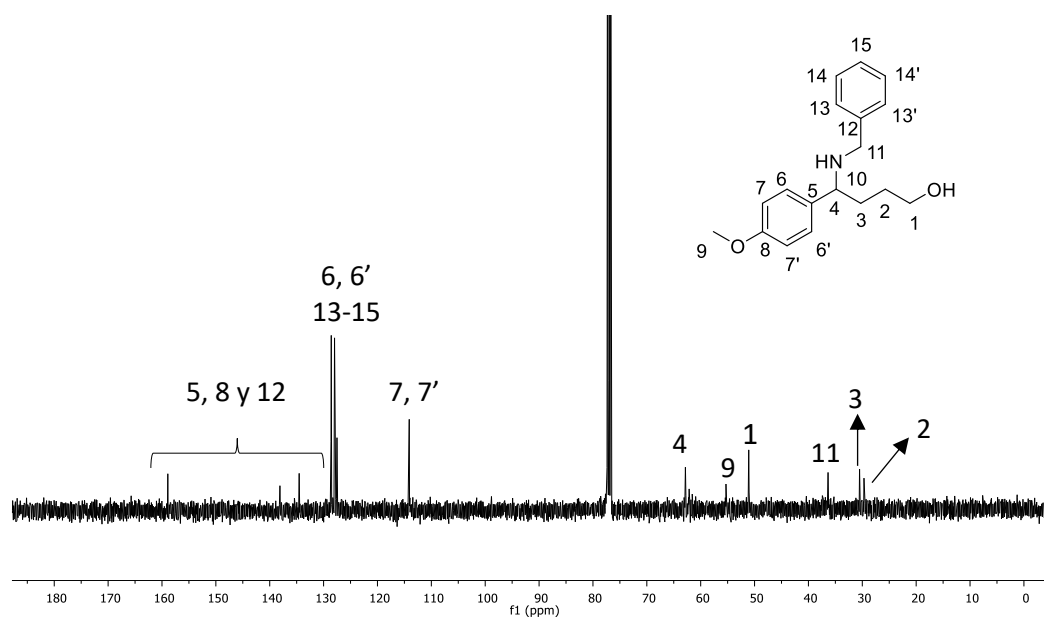
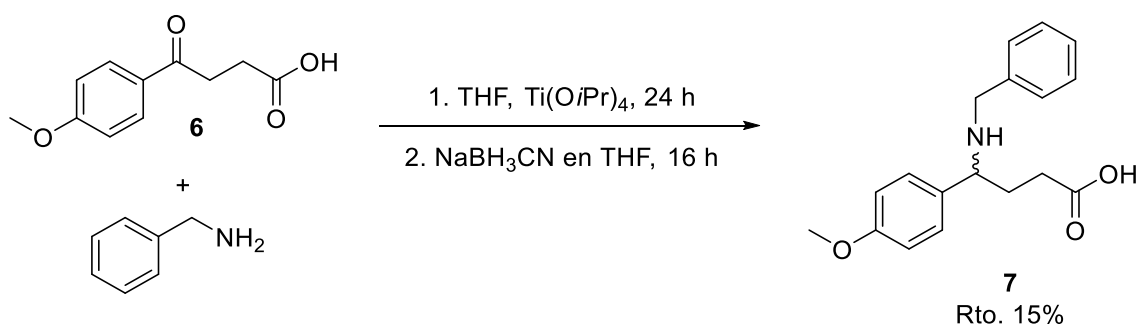


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 101 MHz del compuesto **5**.

Debido al bajo rendimiento en la reducción y a la gran cantidad de subproductos generados se decidió realizar nuevamente la reacción, pero ahora partiendo del cetoácido **6**. En una primera etapa se adicionó bencilamina e $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, en THF anhidro para en una segunda etapa adicionar lentamente el NaBH_3CN con la finalidad de reducir la imina formada *in situ* (Esquema 22). El crudo de reacción fue purificado por medio de cromatografía en columna empleando una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (8:2) y posteriormente cromatografía en placa preparativa con sistema de disolventes 7:3, Hex/AcOEt.



Esquema 22. Aminación reductiva del cetoácido **6**.

El γ -aa **7** se obtuvo como una miel incolora, en 15% de rendimiento y fue caracterizado mediante RMN, obteniendo los datos espectroscópicos reportados en la literatura.³⁹

En la figura 24 se muestra el espectro de RMN de ^1H donde se observa que la señal múltiple en 7.27 ppm integra para los protones aromáticos del sistema *p*-sustituido H-7, H-7' y para el H-15, la señal doble de dobles en 7.07 ppm ($J = 12.3$ Hz) integra para los protones aromáticos H-15', H-16, H-16' e H-17. La señal doble en 6.90 ppm ($J = 8.7$ Hz) integra para los protones aromáticos 8 y 8'. La señal doble en 5.08 ppm ($J = 14.6$ Hz) que integra para un protón se asignó a H-13a, la señal múltiple en 4.35 ppm se asignó al H-5, mientras que la señal simple en 3.83 ppm característica para el grupo OMe se asignó como los H-11, la señal doble en 3.43 ppm ($J = 14.5$ Hz) se asignó al H-13b, a campo alto se observa un juego de cuatro señales múltiples que integran para un protón cada una, asignadas a los hidrógenos H-3 y H-4 respectivamente en 2.64, 2.49, 2.37 y 1.88 ppm.

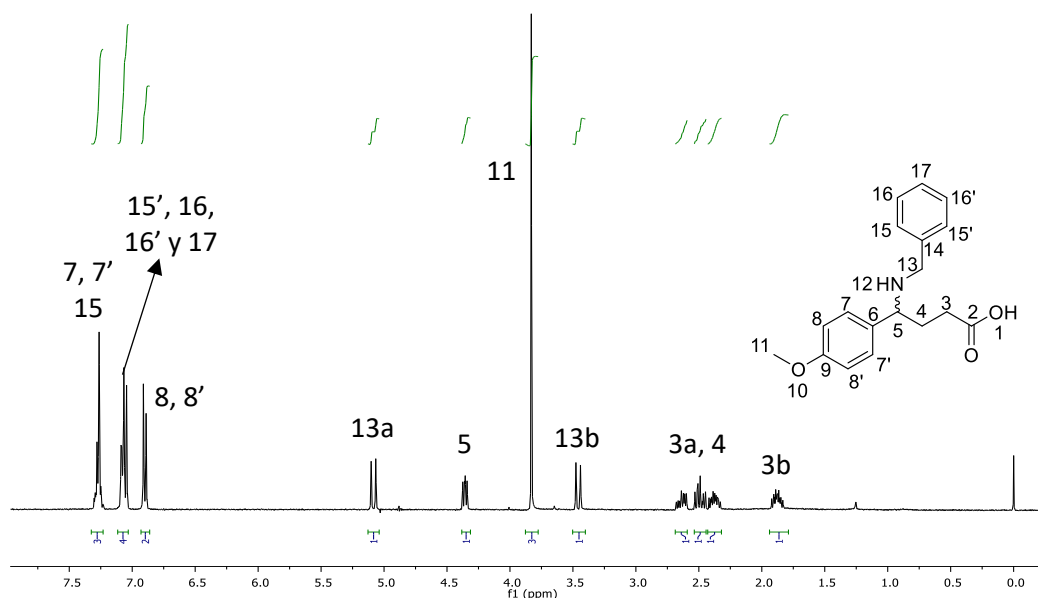


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del γ -aa **7**.

En la figura 25 se muestra el espectro de RMN ^{13}C donde la señal en 175.2 ppm corresponde al carbono carbonílico C-2, mientras que las señales en 159.4, 136.4 y 132.6 ppm, corresponden a los carbonos *ipso* C- 6, C-9 y C-14. Las señales en 128.5, 127.9, 127.4 y 114.3 ppm se asignaron a los carbonos aromáticos C-7, C-7', C-15 al C-17 y C-8, C-8'. A campo bajo, la señal en 60.7 ppm se asignó al C-5, la señal en 55.3 ppm se designó al metilo C-11; las señales en 44.2, 30.4 y 28.3 ppm se designaron a los metilenos C-13, C-4 y C-3, respectivamente.

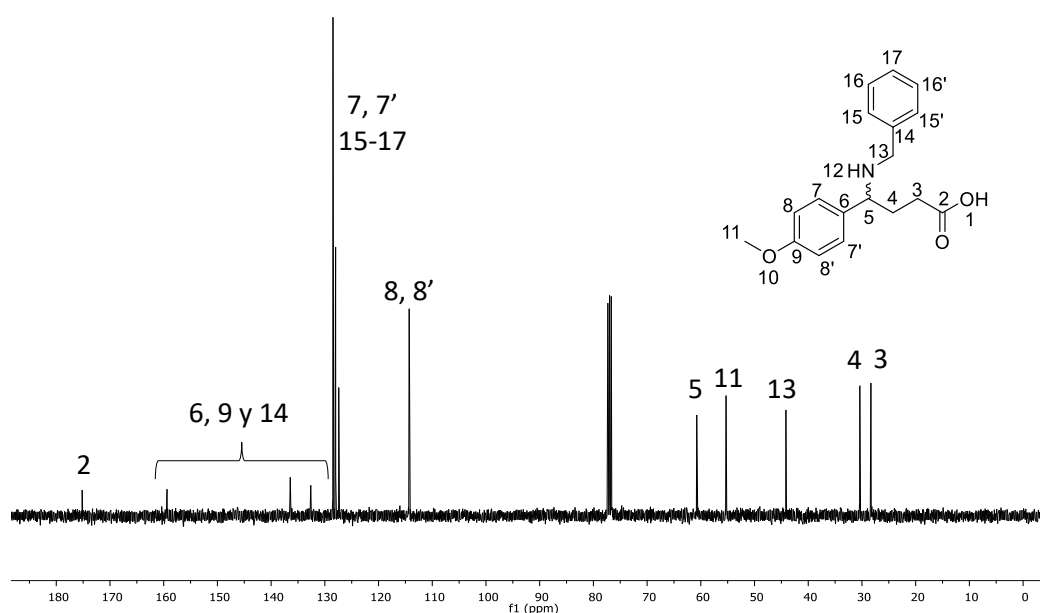
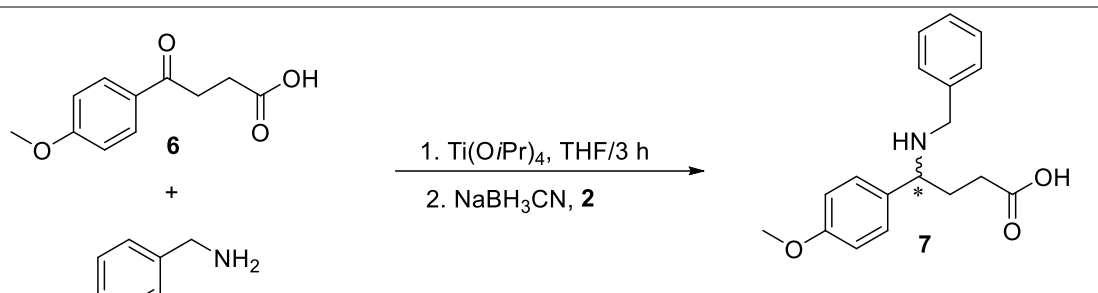


Figura 25. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 101 MHz del γ -aa **7**.

Como se puede observar el aa análogo al GABA se obtuvo en forma de racemato, por lo que el siguiente objetivo fue tratar de obtenerlo enantioméricamente enriquecido para lo que se procedió a buscar las condiciones de reacción tratando además de mejorar el rendimiento de la reacción. Con la finalidad de obtener el γ -aa enantioméricamente enriquecido se llevó a cabo la aminación reductiva del cetoácido **6** catalizada por el complejo de Pd quiral **2**, por medio de la formación de la imina *in situ* y posterior reducción del doble enlace con NaBH_3CN . Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Exploración de condiciones de reacción.

						
Ensayo	Ti(OiPr) ₄ (Eq)	NaBH ₃ CN (Eq)	Cat. 2	Tiempo	% Rto.	% ee*
1	1	1.5	20% mol	16h	9	rac
2	1	1.5	1 eq.	16 h	13	3
3 ^a	1	1.5	20% mol	24h	7	2
4	1	3.0	20% mol	8 días	7	rac
5 ^b	1	1.5	20% mol	8 días	15	rac
6 ^{a,c}	1	1.5	20% mol	8 días	10	rac
7 ^a	1	1.5	20% mol	8 días	15	1
8 ^{a,d}	1	1.5	20% mol	16 h	NR	---

^a Adición de **2** en la primera etapa, ^b Primera etapa de 24 h, ^c Se utilizó THF grado reactivo, ^d Se empleo Al(OiPr)₃, *El ee fue medido en HPLC en columna Chiralpak-AD-H empleando un sistema 95:5 Hex/iPrOH, con un flujo de 1 ml/min.

Con base a los resultados anteriores, se observó que los rendimientos siguen siendo bajos, además de obtener el γ -aa racémico en la mayoría de los casos o bien con ee muy bajos. Debido a estos resultados se decidió realizar el seguimiento de la reacción por medio de RMN de ¹H, utilizando las condiciones descritas en el ensayo 1, realizando un monitoreo a las 16 h y posteriormente cada 24 h por un periodo de 8 días (Figura 26). Los espectros muestran la formación del γ -aa **7** desde las 16 horas de reacción, en un bajo porcentaje respecto a la materia prima, permaneciendo sin cambio aparente durante todo el seguimiento de la reacción (8 días).

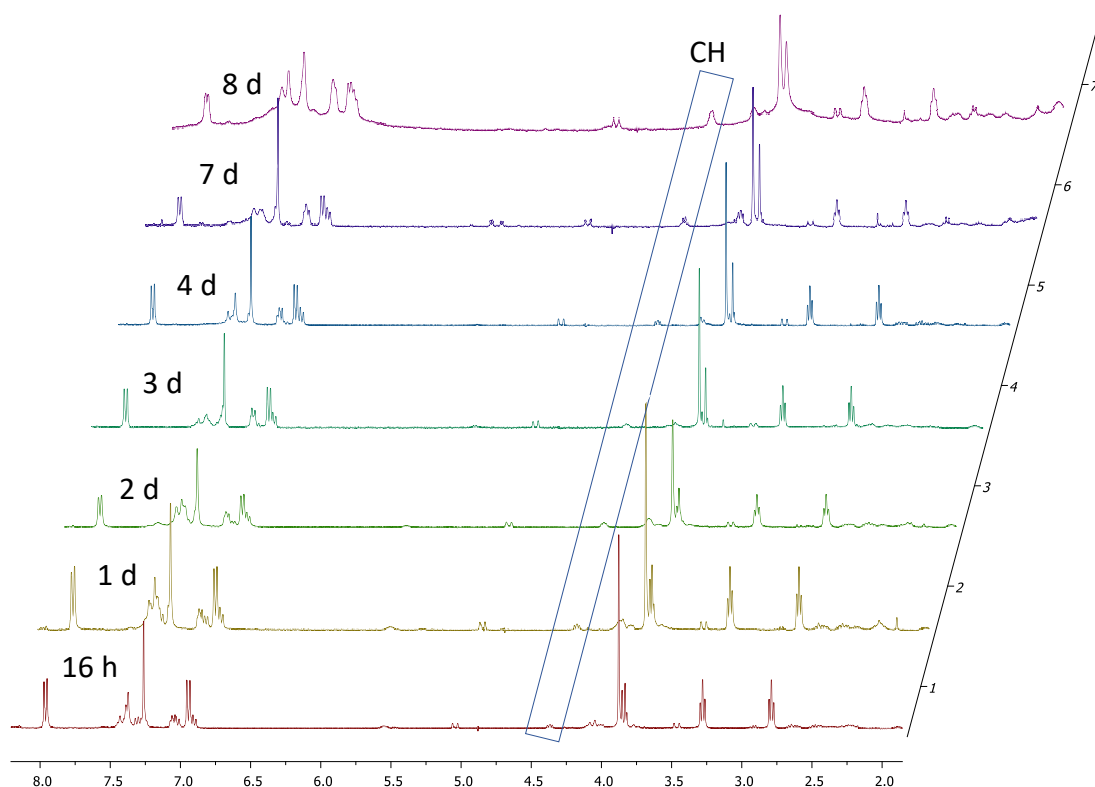


Figura 26. Cinética de reacción de la aminación reductiva de **7** catalizada con **2**.

Por tal motivo se decidió aumentar la cantidad del cocatalizador adicionando ahora 2 equivalentes molares de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$. El comportamiento de la reacción fue monitoreado por medio de RMN de ^1H (Figura 27) observando las señales características del γ -aa **7** aparecen en las primeras 24 horas de reacción, permaneciendo sin cambios aparente después de 8 días, siendo minoritarias en comparación con el sustrato de partida.

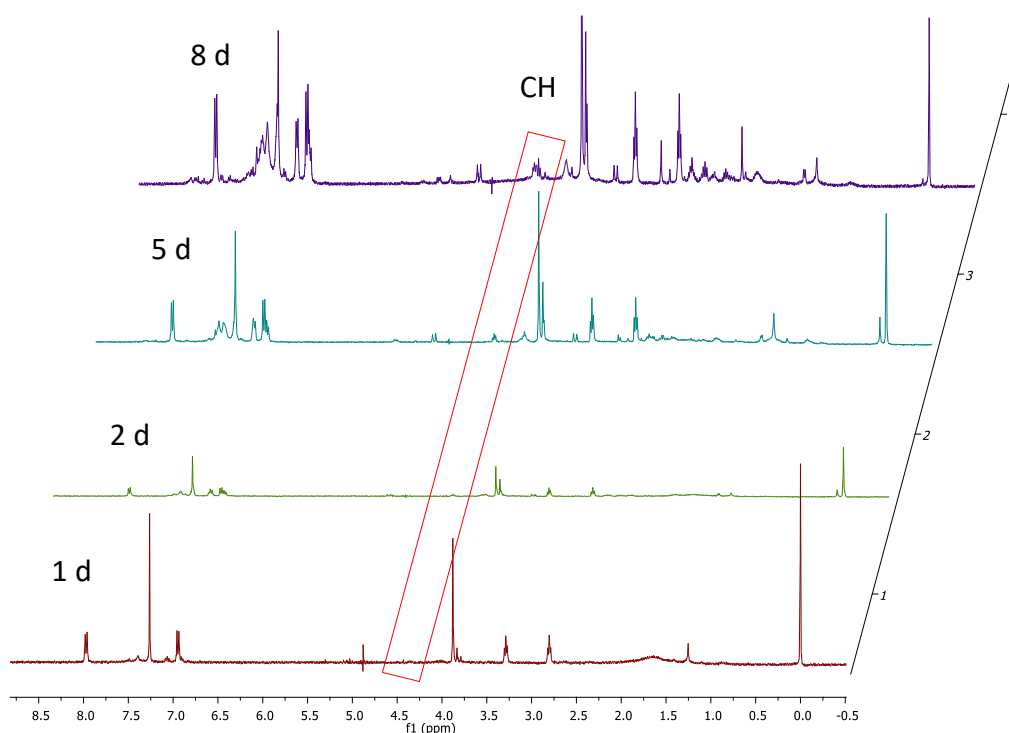


Figura 27. Cinética de reacción de la aminación reductiva de **7** con 2 equivalentes de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$.


Estos resultados son concluyentes y corroboran así que la reacción de formación del compuesto **7** procede con bajo rendimiento y ee, a pesar de los esfuerzos por mejorar la reacción a través de los diferentes ensayos probados.

6.4 Síntesis de las iminas proquirales derivadas del ácido 4-(metoxifenil)-4-oxobutanoico (**6**) y evaluación del catalizador quiral **2** en reacciones de hidrogenación catalítica.

En busca de obtener los GABA derivados en mejores rendimientos, se planteó aislar y caracterizar iminas proquirales formadas a partir de la reacción del γ -cetoácido **6** con aminas, para posteriormente realizar la reducción asimétrica con la finalidad de obtener los γ -aa enantioméricamente enriquecidos.

En este sentido, se llevó a cabo la reacción entre el cetoácido **6** con bencilamina, bajo las condiciones de reacción mostradas en la tabla 6.

Tabla 6. Condiciones de reacción para la formación de la imina **8**.

						
Ensayo	Disolvente	catalizador	Fuente de energía	Temp o Potencia	Tpo.	Rto. (%)
1	Tolueno/ malla molecular	<i>p</i> -TsOH	Manta de calentamiento	100°C	16h	---
2	SD/ malla molecular	Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	MO	70 W	10min	---
3	CH ₂ Cl ₂	<i>p</i> -TsOH	MO	70 W	15min	84

--- Mezcla compleja de productos.

Como se puede observar en la tabla 6, el mejor resultado se obtuvo en el ensayo 3 al utilizar ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) como catalizador en cloruro de metileno como disolvente bajo radiación de MO. El compuesto **8** se purificó mediante lavados con hexano en caliente, obteniendo un sólido café con un punto de fusión de 67-69 °C y un rendimiento de 84%.

En la figura 28 se muestra el espectro de RMN de ¹H de la imina **8**, donde se observa la señal doble en 7.85 ppm (*J* = 8.7 Hz) que integra para dos protones y se asignó a H-7 y H-7', la señal doble en 7.66 ppm (*J* = 7.9 Hz) se asignó a H-15, mientras que la señal múltiple en 7.28 ppm que integra para tres protones se asignó a los hidrógenos H-16, H-16' y H-17. La señal doble en 7.05 ppm (*J* = 7.7 Hz) se asignó a H-15' y la señal doble en 6.85 ppm (*J* = 8.7 Hz) se asignó a H-8 y H-8'. A campo bajo se observan dos señales con desplazamientos muy similares, la señal en 3.89 ppm que integra para dos protones se asignó a H-13, mientras que la señal en 3.82 ppm que integra para tres protones corresponde a H-11. En campo alto se aprecian el juego de dos señales triples en 2.97 y 2.36

ppm asignadas a los H-3 y H-4, respectivamente. La señal del hidrogeno ácido no se observa.

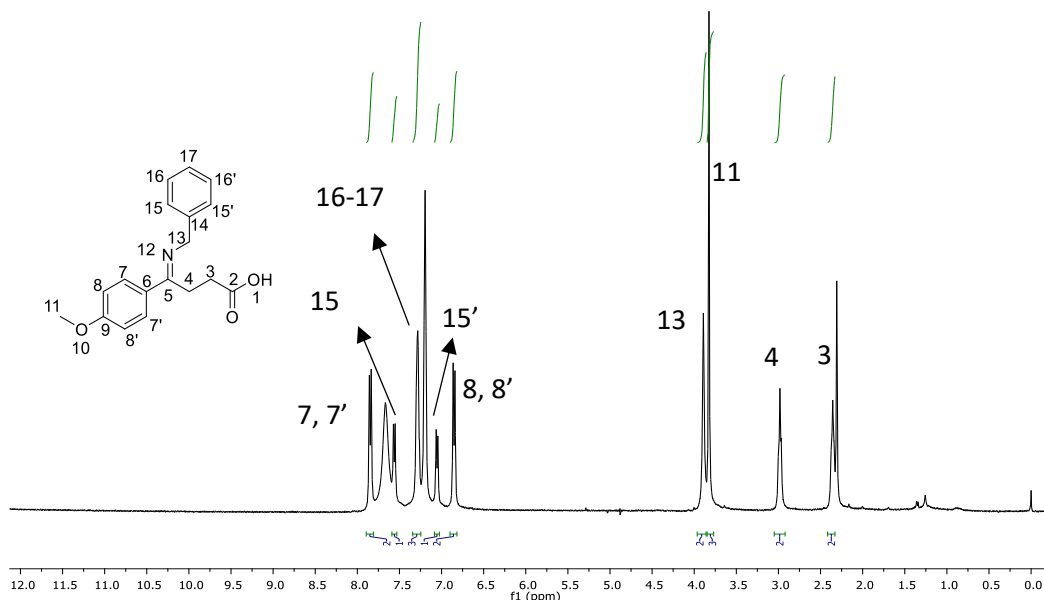


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del compuesto **8**.

En el espectro de ^{13}C , figura 29, se aprecian señales correspondientes al sistema imínico. La señal en 178.9 ppm se asignó al carbonilo C-2, la señal en 163.4 ppm se designó al carbono imínico C-5; las señales en 141.5, 140.2 y 135.5 ppm se asignaron a los carbonos *ipso* C-6, C-9 y C-14, respectivamente. Las señales en el intervalo de 130.3 a 113.6 ppm se designaron para los carbonos aromáticos C-7, C-7', C-8, C-8' y C-15 a C-17. A campo alto la señal en 55.4 ppm se asignó al metileno de C-13, la señal en 43.7 ppm se asignó al metilo C-11, finalmente las señales en 34.3 y 21.3 ppm se asignaron a los metilenos C-3 y C-4 respectivamente.

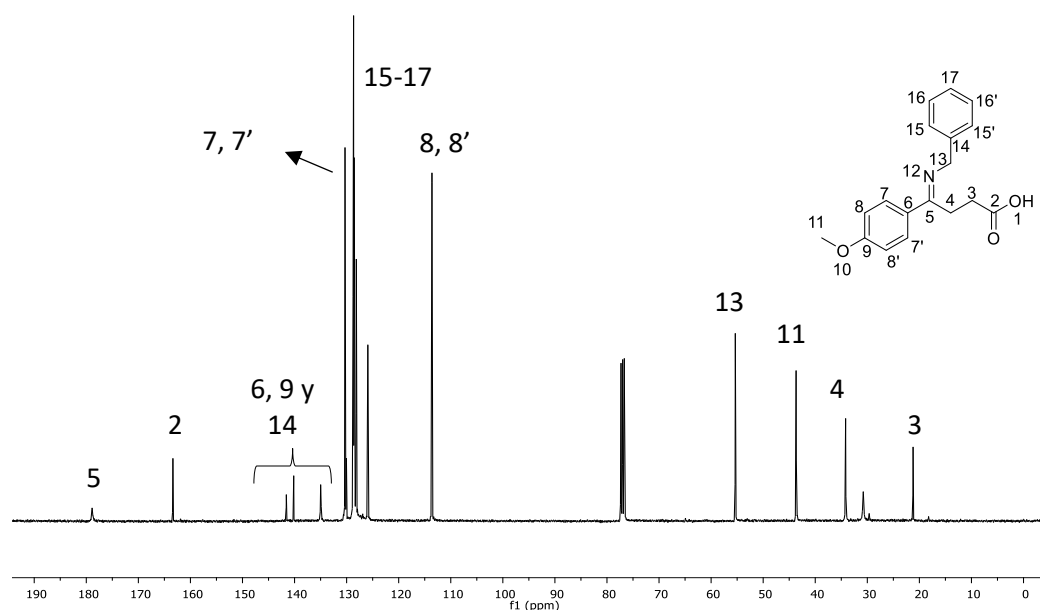
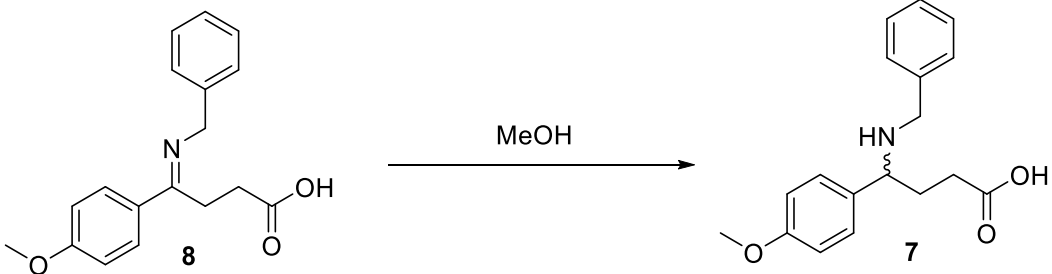


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C a 101 MHz en CDCl_3 de la imina **8**.

Una vez caracterizada esta imina se continuo con la evaluación de condiciones de reacción para la obtención enantioselectiva del γ -aa correspondiente, como se muestra en la tabla 7.

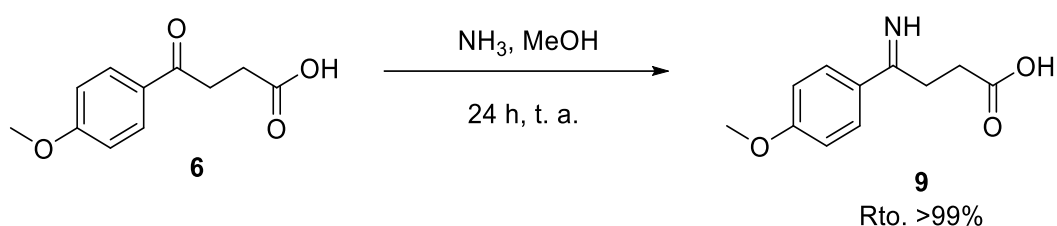
Tabla 7. Exploración de condiciones para reducir la imina **8**.

				
Ensayo	Agente reductor	Temperatura	Tiempo	Rto. (%)
1	1.5 Eq. NaBH_3CN	t. a.	24 h	--- ^a
2 ^c	2 , 20% mol, H_2	t. a.	24 h	NR ^b
3 ^c	2 , 20% mol, H_2	50 °C	24 h	NR ^b
4 ^d	2 , 20% mol, H_2	t. a.	24 h	NR ^b
5 ^d	2 , 20% mol, H_2	50 °C	24 h	NR ^b
6 ^e	2 , 20% mol, H_2	t. a.	24 h	NR ^b

^a Mezcla compleja de productos, ^b recupero el sustrato de partida, ^c presión atmosférica de H_2 , ^d 100 psi, ^e 800 psi.

Como se observa no fue posible de obtener el γ -aa a partir de la imina **8**, aun cuando se llevaron a cabo ensayos en un reactor de alta presión.

Por otra parte, se hizo reaccionar una solución del γ -cetoácido **6** en metanol provisto de malla molecular con amoniaco gaseoso (NH_3). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 48 horas obteniendo la imina **9** en rendimiento cuantitativo, como un producto cristalino incoloro con punto de fusión de 100-102 °C, soluble en MeOH, THF y acetona (Esquema 23).



Esquema 23. Obtención de la imina **9**.

El espectro de RMN de ^1H del compuesto **9** (Figura 30) muestra señales para el sistema *p*-sustituido en 7.97 y 6.98 ppm ($J = 8.9$ Hz) asignados a H-7, H-7', H-8 y H-8', el singulete en 3.90 ppm se asignó a H-1, en campo alto se asignaron las señales triples en 3.24 y 2.61 ppm a H-3 y H-4 respectivamente; sin embargo, no se aprecia la señal del protón de imina, esto se debe al intercambio de protón por el deuterio del disolvente.

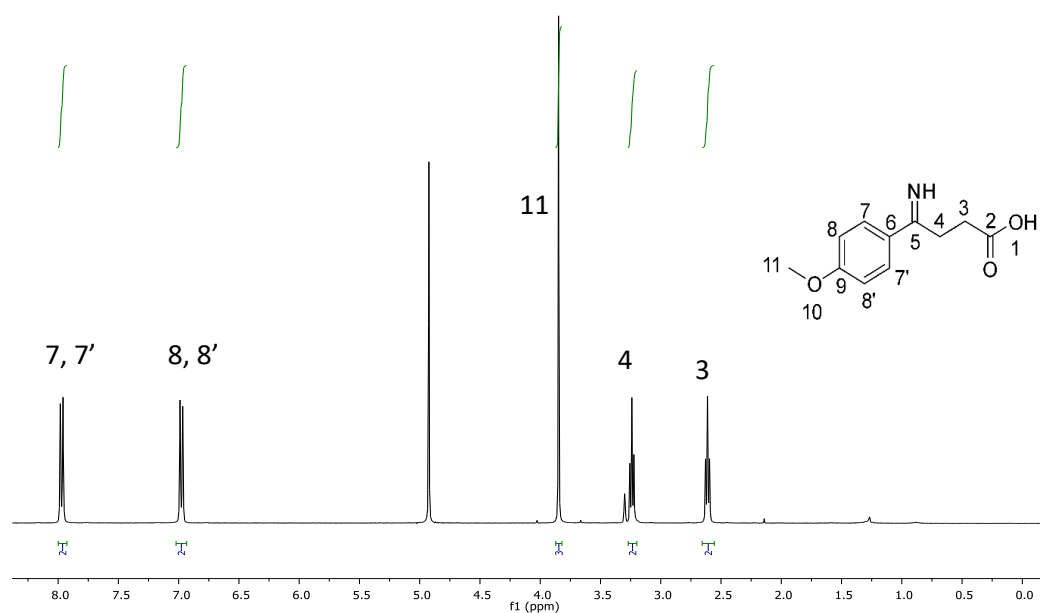


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H en CD_3OD a 400 MHz de **9**.

En el espectro de ^{13}C (Figura 31) podemos constatar la desaparición de la señal característica de cetona (199-200 ppm) y encontramos en 186.8 ppm la señal asignada al carbono de la imina C-5, la señal en 165.6 ppm se asignó al carbonilo C-2; las señales en 152.1 y 118.4 ppm se asignaron a los carbonos ipso C-6 y C-9, en 118.3 y 101.7 ppm encontramos a C-7, C-7', C-8 y C-8'; mientras que en 42.9, 21.7 y 17.6 ppm se encuentran C-11 y los metilenos C-3 y C-4, respectivamente.

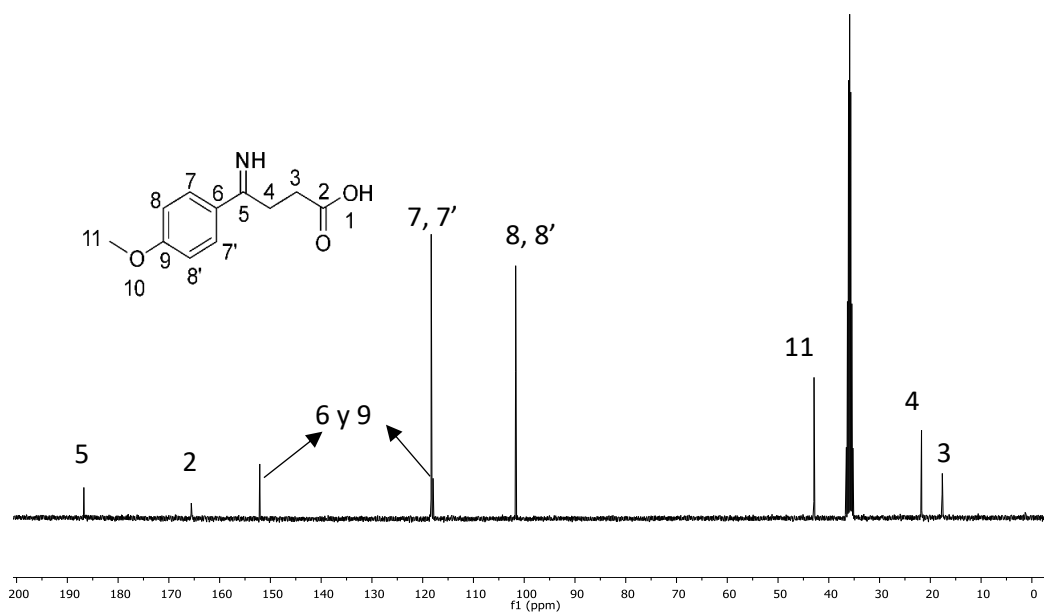
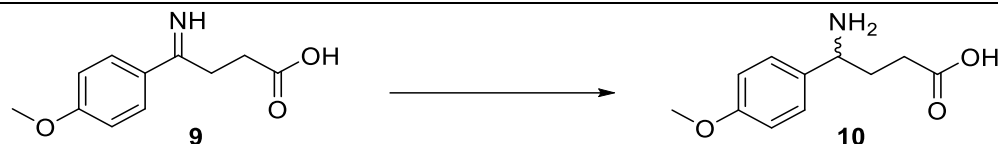


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C en CD_3OD de **9**.

Por otra parte, se llevó a cabo la reducción de la imina **9** con NaBH_3 por medio de una hidrogenación catalizada por Pd/C al 10% (20% w/w) con la finalidad de obtener el γ -aminoácido racémico **10** (ensayos 1 a 3 de la tabla 8) y posteriormente se utilizó el catalizador quiral **2** para obtener el γ -aa enantioméricamente enriquecido (ensayos 4 y 12 de la tabla 8). Para la reducción también se evaluó el efecto del disolvente y la temperatura.

Tabla 8. Exploración de condiciones de reducción de la imina **10**.



Ensayo	Agente reductor	Catalizador	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo	Rto. (%)	ee (%) [*]
1	H ₂	Pd/C al 10% (20% w/w)	MeOH	t. a.	48 h	33	Racémico
2	NaBH ₃ CN (7 Eq)	---	MeOH	t. a.	5 días	73	Racémico
3	NaBH ₄ (3 Eq)	---	MeOH	t. a.	24 h	37	Racémico
4	H ₂	2 , 20% mol	MeOH	t. a.	48h	31	5
5	H ₂	2 , 20% mol	EtOH	t. a.	48h	NR ^a	---
6	H ₂	2 , 20% mol	THF	t. a.	48h	NR ^a	---
7	H ₂	2 , 20% mol	DMSO	t. a.	48h	NR ^a	---
8	H ₂	2 , 20% mol	CH ₃ CN	t. a.	48h	NR ^a	---
9	H ₂	2 , 20% mol	H ₂ O/MeOH	t. a.	48h	trazas	---
10	H ₂	2 , 20% mol	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	t. a.	48h	NR ^b	---
11	H ₂	2 , 20% mol	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O/HCl	t. a.	48h	NR ^b	---
12	H ₂	2 , 20% mol	MeOH	0	8 días	20	6

^{*}el ee fue medido en HPLC en columna Chiralpak-AD-H empleando un sistema 95:5 Hex/*i*PrOH, con un flujo de 1 ml/min; ^arecuperó la materia prima, ^bdescomposición de la materia prima.

Como se observa en la tabla 8 los mejores rendimientos se obtuvieron cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente con 7 equivalentes de NaBH_3CN como agente reductor (73%, ensayo 2). Y para el caso del uso del catalizador quiral solamente se alcanzó un rendimiento del 31% y un ee del 6% (ensayo 12).

El compuesto **10** se purificó mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de disolventes Hex/AcOEt en proporción 8:2, resultando como una miel incolora, la cual se identificó inicialmente como la amina **10** mediante RMN de una y dos dimensiones (Figuras 32 y 34).

El espectro de RMN de ^1H (Figura 32) muestra a campo bajo muestra un juego de señales dobles características de un sistema aromático *p*-sustituido en 7.30 y 6.95 ppm ($J = 8.6$ Hz), los cuales se asignaron a los hidrógenos H-7, H-7', H-8 y H-8'. Posteriormente se observa una señal doble de dobles en 5.48 ppm ($J = 6.5$ y 8.9 Hz) asignada al H-5; en 3.80 ppm se observa un singulete que integra para 3 protones, asignado a H-10. A campo alto se aprecia el juego de señales correspondientes a los 4 protones de la cadena alifática, en 2.64 ppm una señal múltiple que integra para tres protones asignada a H-3 y H-4a mientras que la señal múltiple en 2.19 ppm se asignó al H-4b.

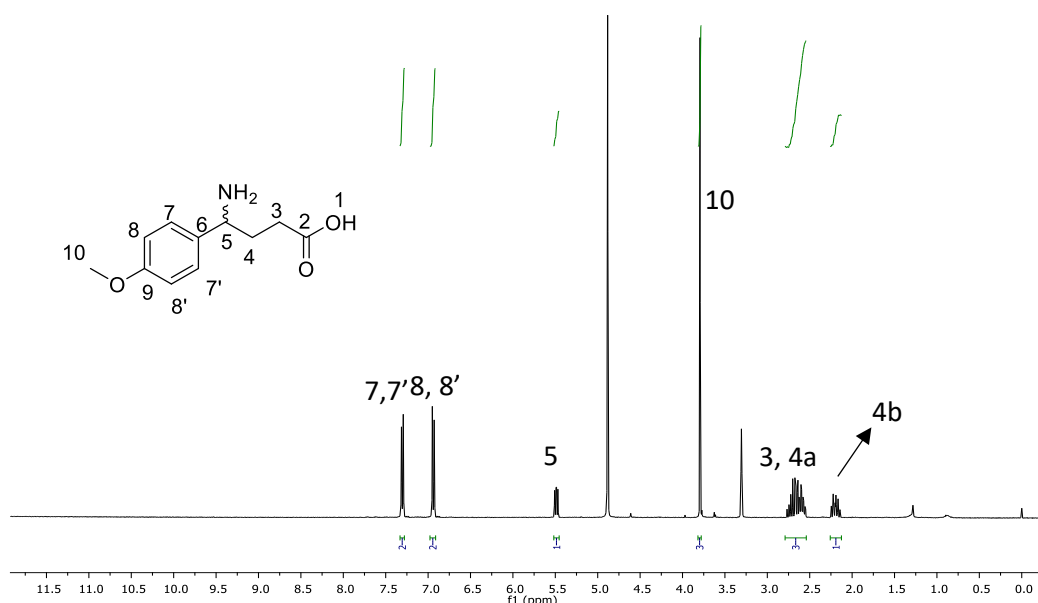


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H en CD_3OD de **10**.

Mediante el experimento COSY (Figura 33) fue posible asignar inequívocamente la totalidad de los hidrógenos presentes en el aa **10**.

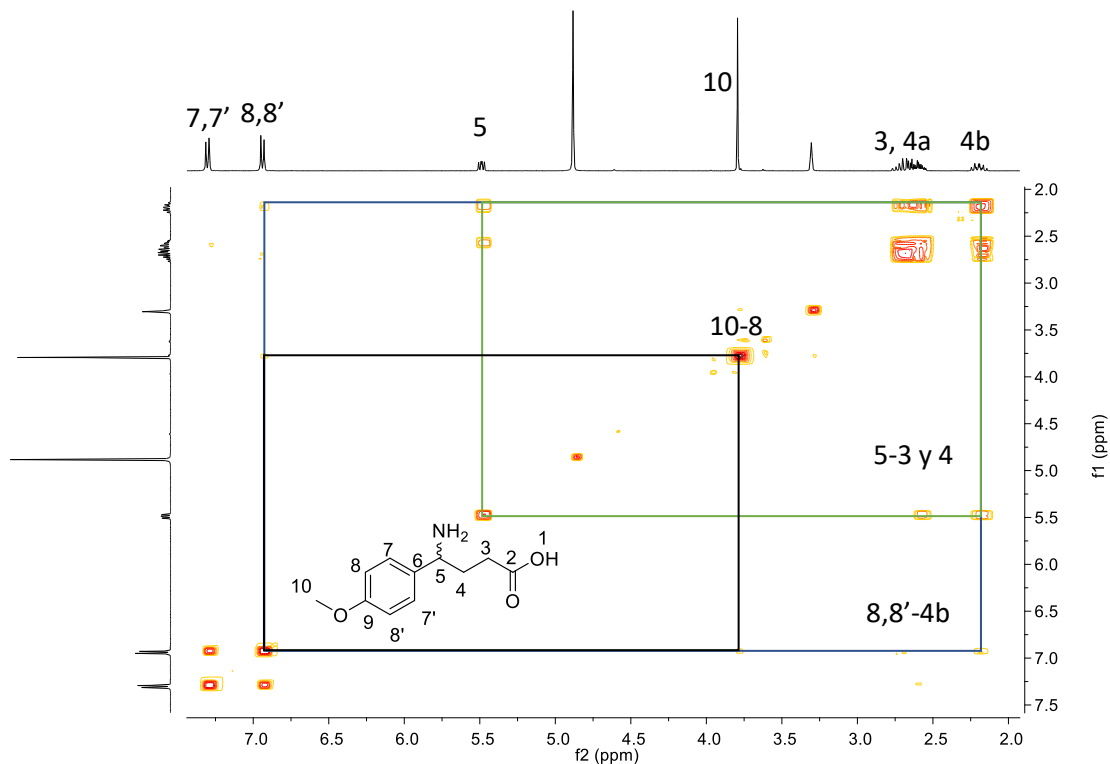


Figura 33. Experimento COSY del compuesto **10**.

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 34) se observa la señal característica del carbonílo en 160 ppm como C-2, en 161.4 y 132.8 ppm se asignaron los carbonos *ipso* C-6 y C-9. Las señales en 128.4 y 115.0 ppm se designaron a los C-7, C-7', C-8 y C-8'; a frecuencias bajas asignamos la señal de 83.6 ppm al metino C-5, y las señales en 55.7, 31.8 y 30.2 ppm se designaron a los carbonos C-10, C-4 y C-3, respectivamente.

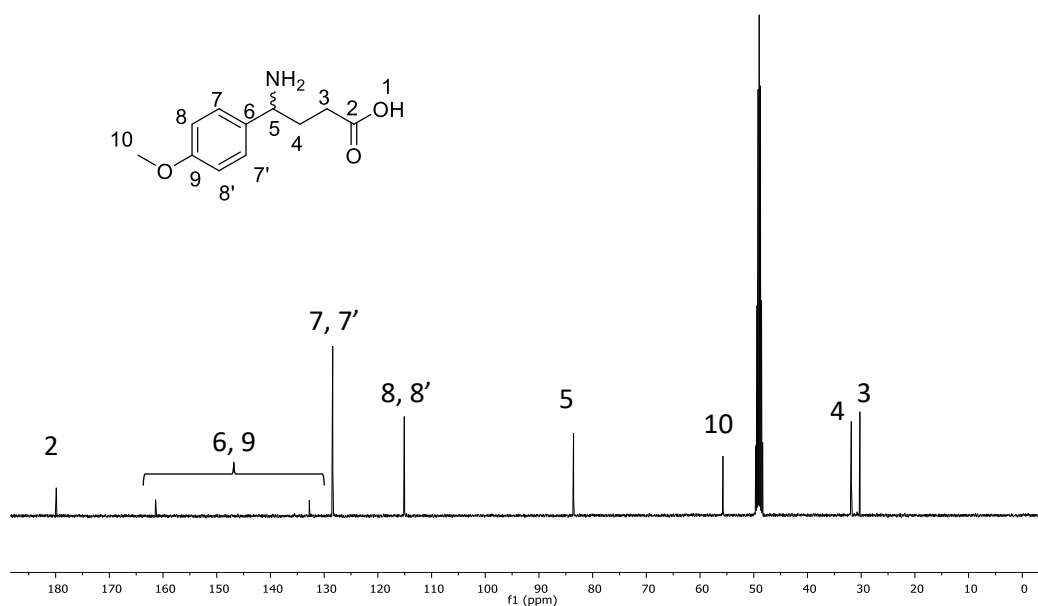


Figura 34. Espectro de RMN de ¹³C en CD₃OD de **10**.

La asignación anterior se corrobora utilizando el experimento HETCOR (Figura 35) donde se aprecia la correlación entre los carbonos aromáticos y las señales en el espectro de ¹³C en 128.4 y 115.0 ppm, así mismo la relación entre las señales asignadas a los H-5 y H-10. La señal del C-4 se encuentra correlacionada con las señales de H-3 y H-4a como para la señal del H-4b, así la señal en 30.2 se asignó al C-3.

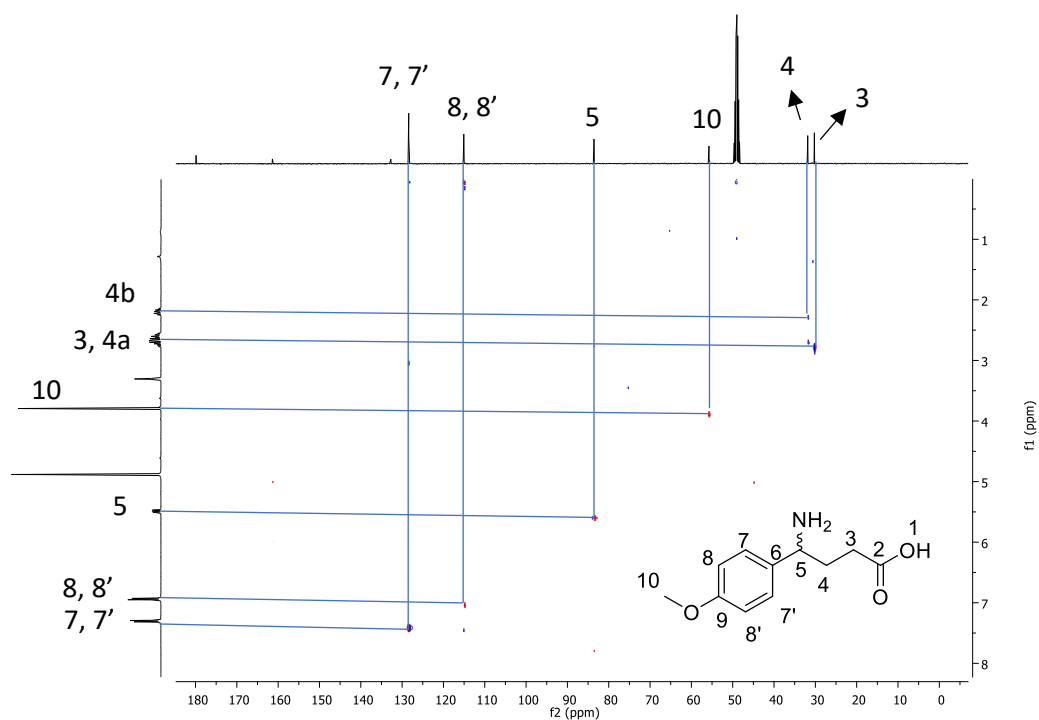
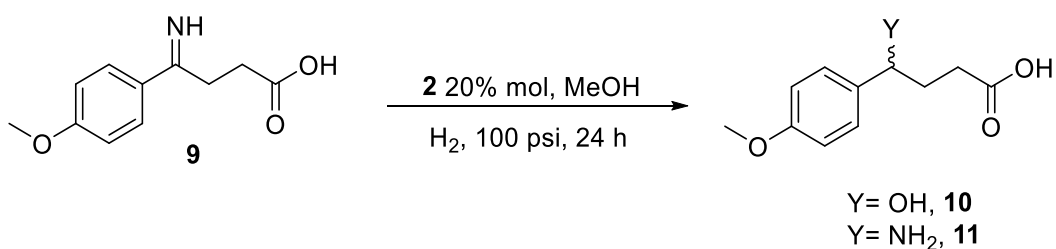


Figura 35. Espectro HETCOR del compuesto **10**.

Con la finalidad de mejorar el rendimiento de la reducción se preparó nuevamente la imina **9** e inmediatamente después se llevó a cabo la reducción bajo las condiciones descritas en el esquema 24. La reacción se monitoreo mediante cromatografía en placa fina (TLC) observando un compuesto con un *R_f* (factor de retención) diferente al ya establecido para el compuesto **10**.



Esquema 24. Reducción de la imina **9** *in situ*.

Al evaluar el producto de esta reacción a través de RMN de ^1H (Figura 36), se observaron cambios significativos en las señales, principalmente en el hidrógeno del carbono estereogénico H-5 que se desplazó hacia campo alto de 5.49 (Figura 32) a 4.60 ppm (Figura 36) y las señales correspondientes al metileno 4 que se desplazaron de 2.64 y 2.19 ppm a 1.98 ppm.

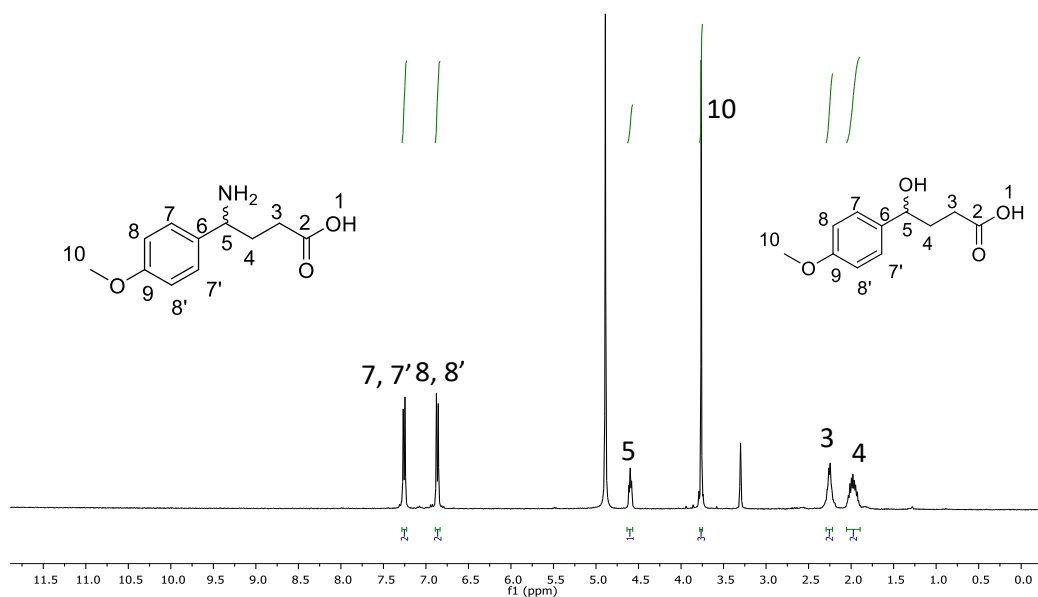
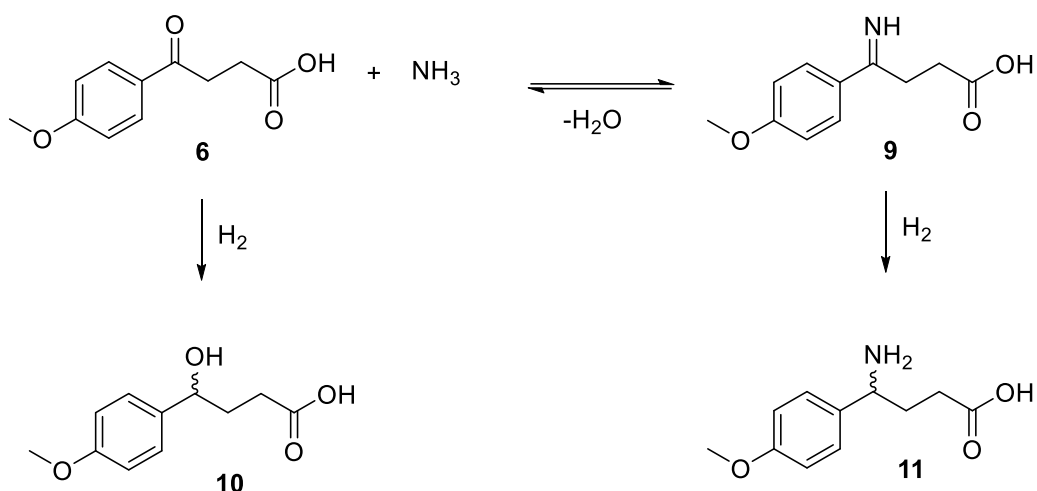


Figura 36. Espectro de RMN en CD_3OD del compuesto obtenido a 100 psi de presión de H_2 .

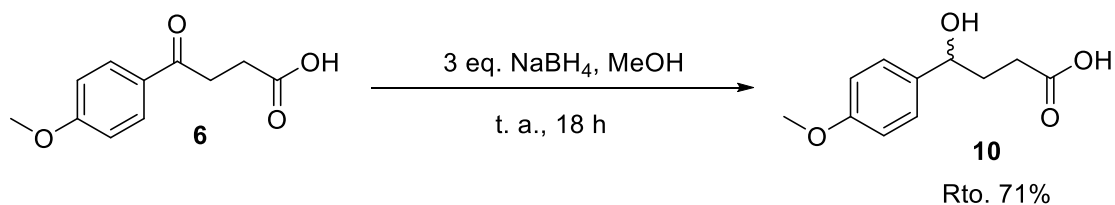
Analizando detenidamente la reacción, podemos decir que la imina **9** es el resultado de la condensación entre la cetona **6** y amoníaco con pérdida de una molécula de agua.²⁹ En esta reacción el equilibrio se ve desplazado hacia la formación de la imina; sin embargo, la imina es inestable descomponiéndose fácilmente y regresando a la cetona de partida **6** (Esquema 25), lo que estaría llevando a la reducción de una cetona y no de una imina, generando el alcohol **10** en lugar de la amina **11**.



Esquema 25. Esquema general de condensación de la cetona **6** para formar la imina **10**.

Por otra parte, la RMN de ^1H no es de utilidad para la diferenciación entre el alcohol **10** y la amina **11** ya que ambos compuestos son solubles únicamente en metanol deuterado, ocasionando el intercambio con los hidrógenos del alcohol y/o el amino por los deuterios del OH del metanol deuterado, haciéndolos imperceptibles por esta técnica espectroscópica.

Con la finalidad de asignar correctamente los productos obtenidos de la reducción descrita en la tabla 8 (**10**) y el esquema 25 (**11**), se llevó a cabo la reducción del cetoácido **6** con NaBH_4 , bajo las condiciones descritas en el esquema 26. El γ -hidroxiácido **10** se obtuvo como una miel incolora, con un rendimiento del 71%.



Esquema 26. Obtención del γ -hidroxiácido **10**.

Al hacer el comparativo de los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **10** y **11** con el γ -hidroxiácido producto de la reducción del cetoácido, se observó que el compuesto **10** corresponde al alcohol, mientras que el compuesto **11** se trata del γ -aminoácido (Figura 37).

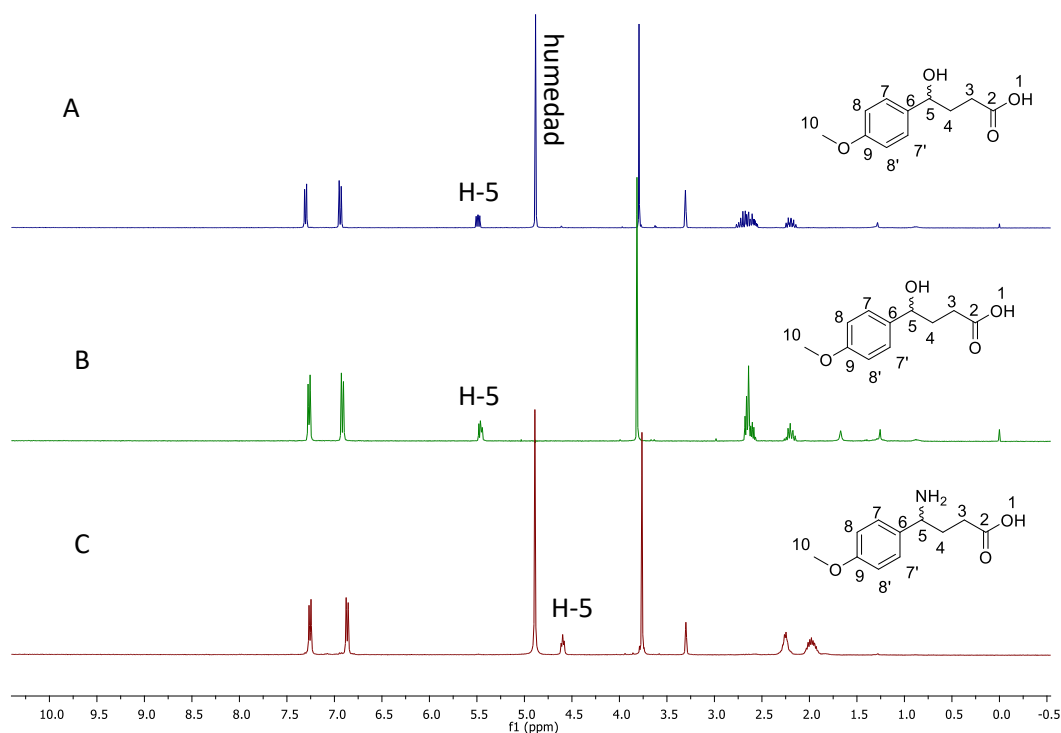
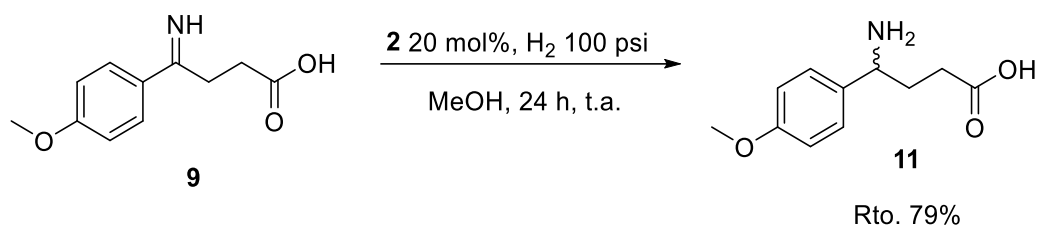


Figura 37. Comparación de espectros de RMN de ^1H de A) compuesto **10**, B) γ -hidroxiácido y C) compuesto obtenido bajo 100 psi de presión.

Como podemos observar el desplazamiento del protón H-5 del compuesto **10** se encuentra en 5.49 ppm mientras que en el γ -aa **11** se ubica en 4.60 ppm.

Con base en los resultados, se realizó nuevamente formación de la imina **9** para inmediatamente después llevar a cabo su reducción asimétrica por medio de una hidrogenación catalizada por el complejo quiral **2**, a una presión de 100 psi, por un tiempo de 24 horas a temperatura ambiente y metanol como disolvente (Esquema 27). Después de la purificación por medio de lavados con cloruro de metileno se obtuvo el γ -aa **11** como una miel de color ligeramente amarillo en un rendimiento de 79%.



Esquema 27. Hidrogenación de la imina **9** catalizada por el complejo quirál **2**.

El espectro de RMN de 1H del γ -aa **11** (Figura 38) muestra dos señales dobles en 7.26 ($J = 8.5$ Hz) y 6.87 ppm ($J = 8.8$ Hz) que integran para dos protones asignados como H-8, H-8', H-7 y H-7'; la señal triple que integra para un protón en 4.60 ppm se designó a H-5 mientras que la señal simple en 3.76 ppm se asignó a H-10. Las señales múltiples a campo alto en 2.25 y 1.98 ppm se asignaron a los metilenos H-4 y H-3 respectivamente.

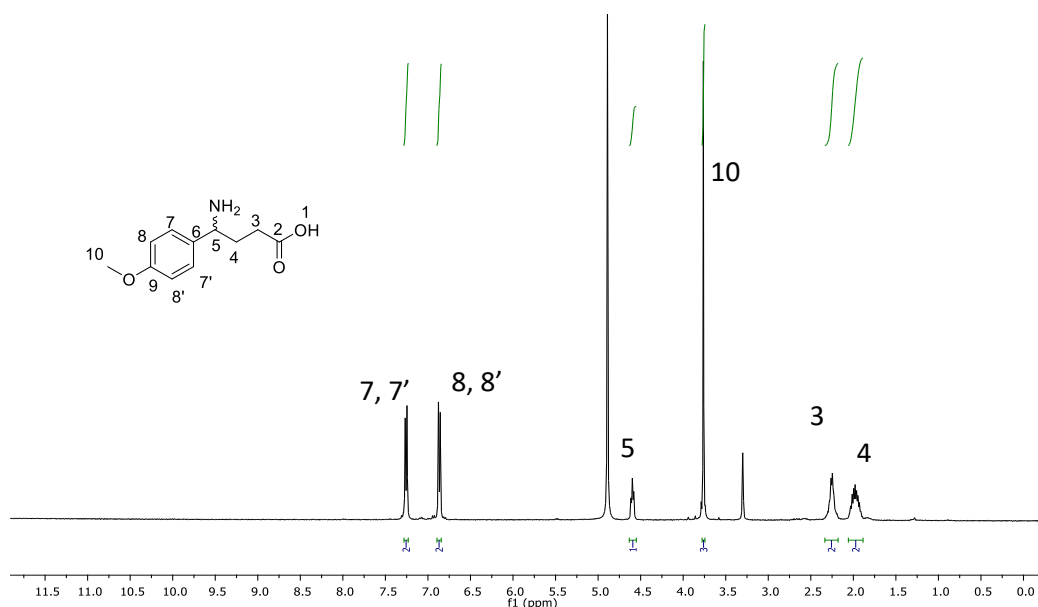


Figura 38. Espectro de RMN de 1H a 400 MHz en $CDCl_3$ de **11**.

Mediante el experimento de correlación COSY (Figura 39) fue posible asignar correctamente cada uno de los hidrógenos presentes en **11**. En el espectro se observa la correlación entre la señal de H-8 y H-8' con la señal asignada a los hidrógenos del OMe (H-10), mientras que los hidrógenos aromáticos H-7 y H-7'

correlacionan con la señal del H-5. Por otra parte, también se observa la correlación entre el H-5 con la señal asignada como H-4.

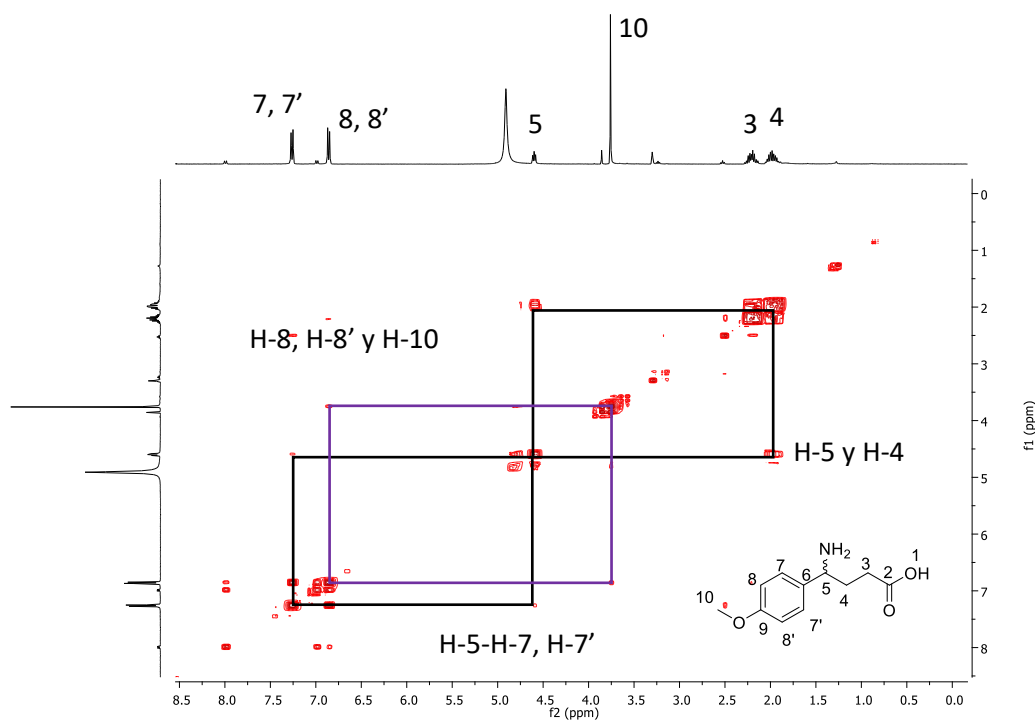


Figura 39. Espectro COSY de 11.

En la figura 40 podemos apreciar el espectro de ¹³C donde la señal 182.7 ppm se asignó al carbono carbonílico C-2, las señales en 160.3, y 131.5 ppm se asignaron a los carbonos *ipso* C-6 y C-9; mientras que en 128.2 y 114.7 ppm se encuentran los carbonos aromáticos C-7, C-7', C-8, y C-8'. Adicionalmente, en 75.0, 55.8, 36.7 y 35.7 se encuentran las señales correspondientes a los carbonos alifáticos C-3, C-4, C-5 y C-10.

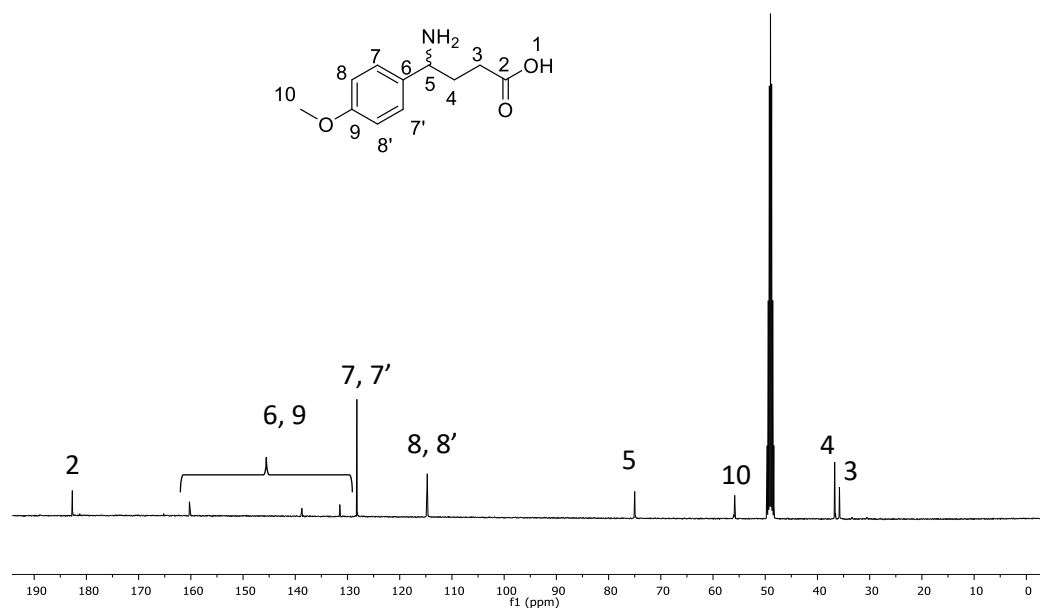
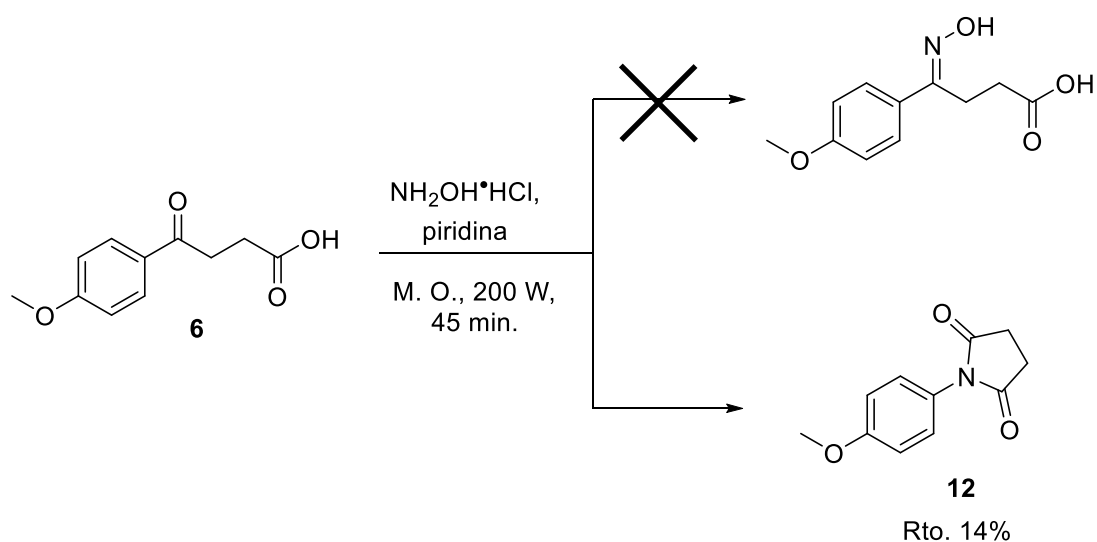


Figura 40. Espectro de ^{13}C a 101MHz en CD_3OD de **11**.

Con base en los resultados anteriores como precedentes, se analizó la estereoselectividad en la reacción mediante HPLC empleando una columna CHIROBIOTIC® V2, con una mezcla de disolventes MeOH/ H_2O en diferentes polaridades, empleando flujos de 1.0 y 0.5 ml/min. Desgraciadamente el catalizador **2** no mostró tener estereoinducción en la reacción, obteniendo los dos posibles enantiómeros en una relación 50:50.

6.5 Síntesis de la *N*-(4-anisil)-succinimida (**12**)

Con la finalidad de ver la reactividad del cetoácido **6** frente a aminas primarias, se llevó a cabo una reacción con clorhidrato de hidroxilamina como se muestra en el esquema 28. La reacción se llevó a cabo en piridina empleando la radiación microondas. El producto de la reacción se purificó por medio de cromatografía en columna, en una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (8:2), logrando aislar un compuesto mayoritario como un sólido cristalino, de color morado, soluble en CH_2Cl_2 , AcOEt y metanol; con un punto de fusión entre 141-143 °C, en un rendimiento del 14%.



Esquema 28. Evaluación del cetoácido **6** frente al clorhidrato de hidroxilamina.

El compuesto fue analizado mediante RMN de ^1H (Figura 41) y muestra que no se trata de la oxima esperada, ya que solamente se observan dos señales dobles en 7.99 ($J = 8.9$ Hz) y 6.98 ppm ($J = 8.9$ Hz) correspondientes a un sistema aromático *p*-sustituido asignados a los H-3, H-3', H-4 e H-4', un singulete en 3.82 ppm que integra para tres hidrógenos del grupo metoxilo H-1 y un segundo singulete en 2.87 ppm que integra para cuatro hidrógenos metilénicos, H-7 e H-7'. Con base a estos datos espectroscópicos se propuso la *N*-(4-anisil)-succinimida (**12**) como producto de reacción.

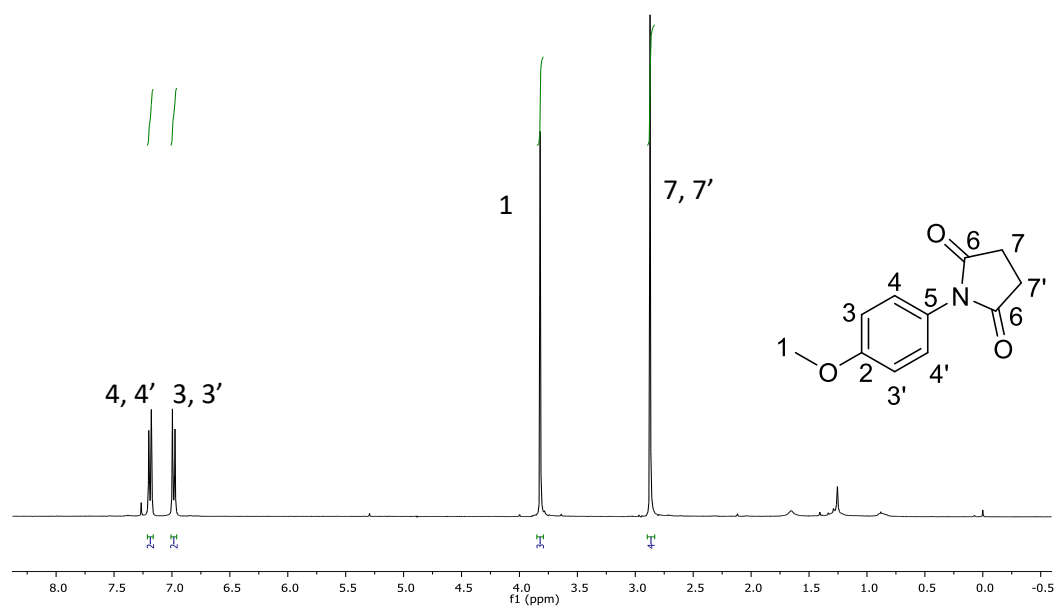


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **12**.

Por su parte el espectro de ^{13}C (Figura 42) muestra un espectro con solo 7 señales, esto debido a la simetría que presenta la molécula, a campo bajo en 176.4 ppm se encuentra la señal asignada a los dos carbonilos, C-6 y C-6'; en 159.4 y 124.4 ppm se encuentran las señales de los carbonos *ipso* C-2 y C-5 mientras que en 127.6 y 114.5 ppm se designaron los carbonos aromáticos C-3, C-3', C-4 y C-4'. A campo alto en 55.4 ppm se encuentra la señal característica del OMe, C-1 y finalmente en 28.3 ppm se encuentra la señal designada a los metilenos C-7 y C-7'.

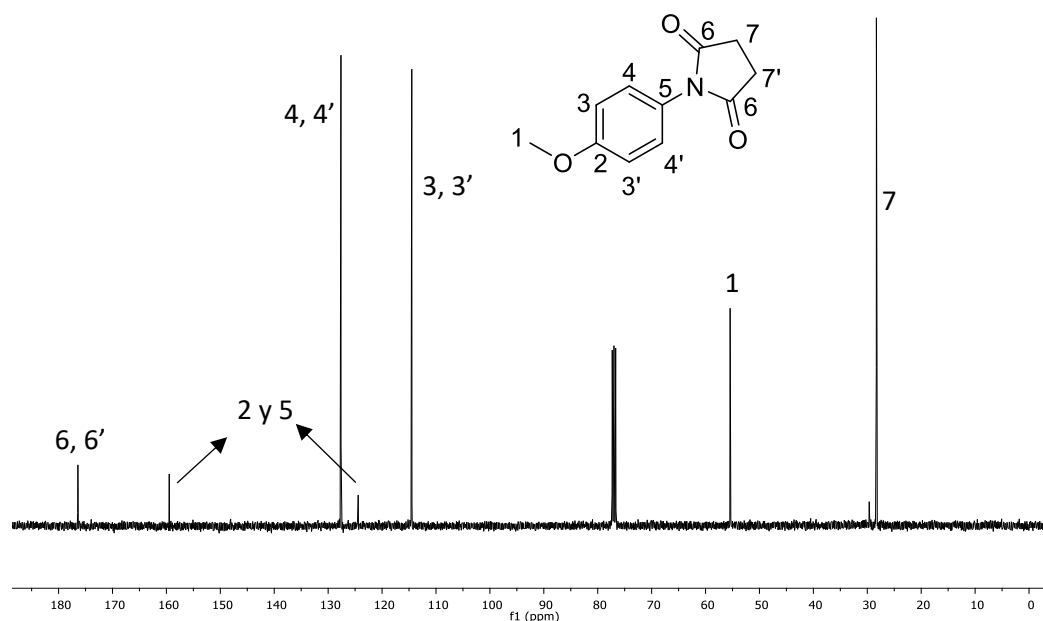


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C a 101 MHz en CDCl_3 de **12**.

La cristalización del compuesto **12** generó cristales adecuados para su análisis estructural por medio de difracción de rayos X de monocristal, corroborando la estructura propuesta (Figura 43).

Estableciendo que se trata de un sistema cristalino monoclinico, con un grupo espacial $\text{P}2_1/\text{n}$, y datos de celda: $a=9.3838 \text{ \AA}$, $\alpha=90^\circ$, $b=6.622 \text{ \AA}$, $\beta=99.950^\circ$, $c=16.0917 \text{ \AA}$ y $\gamma=90^\circ$.

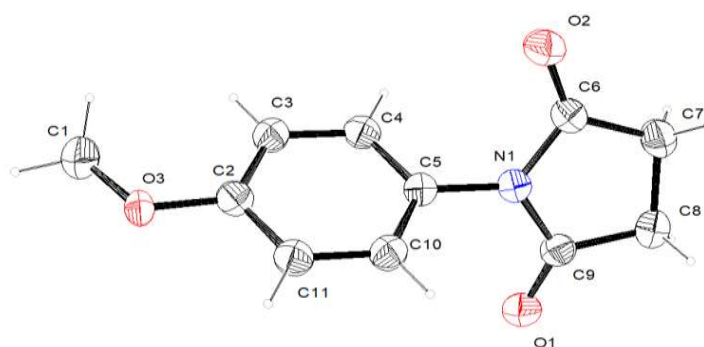
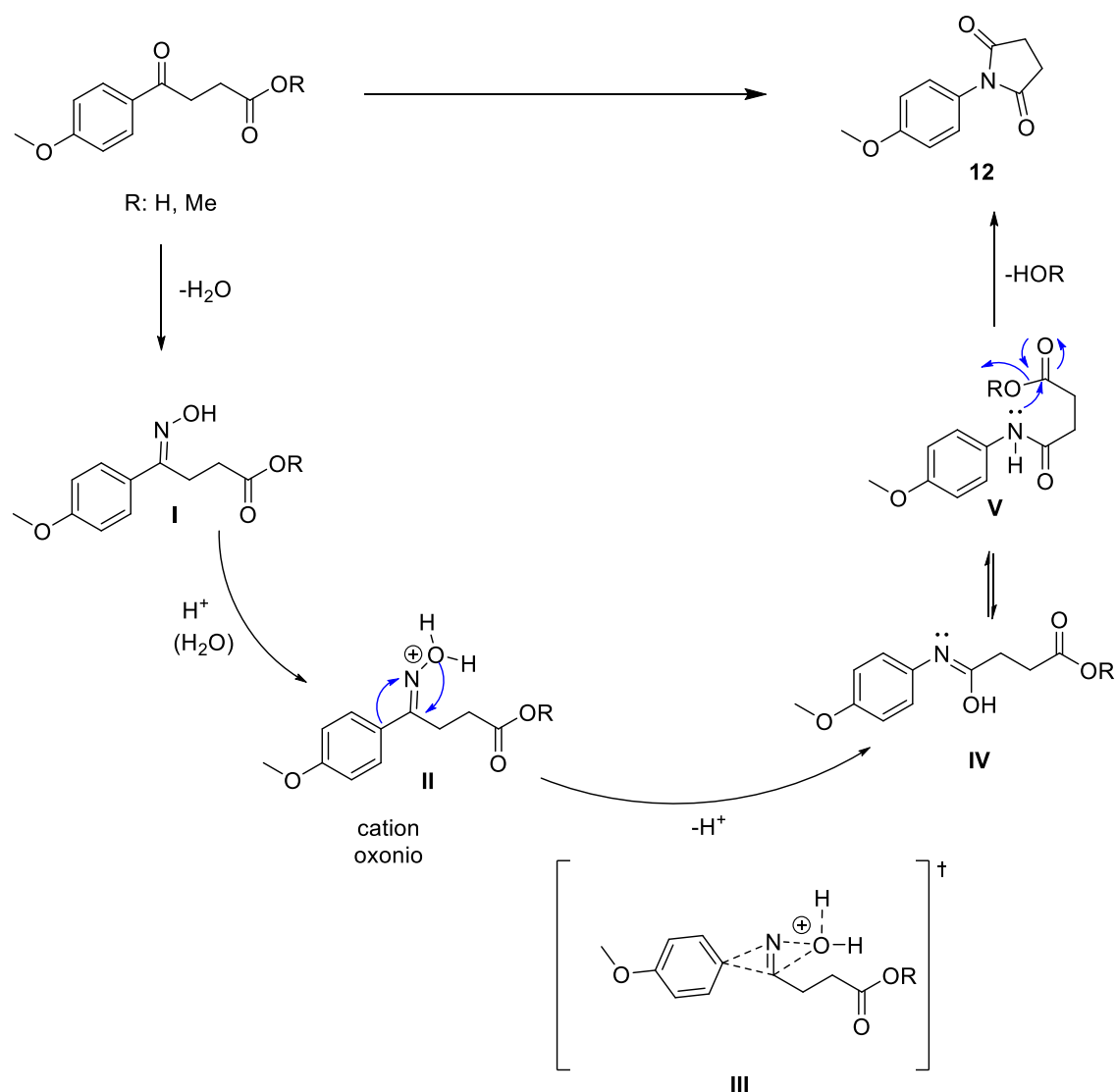


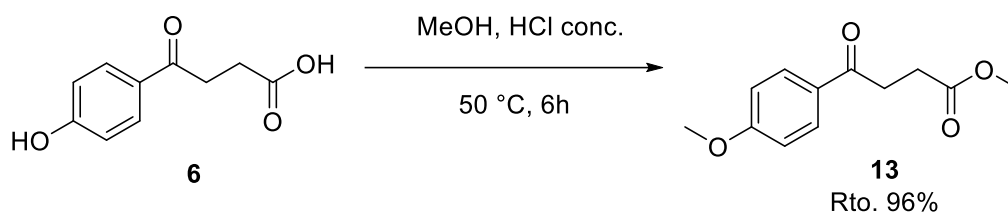
Figura 43. Estructura de rayos X del compuesto **12**.

El análisis estructural del producto de reacción nos permite inferir la obtención de la succinimida por medio del rearreglo de Beckmann de la oxima formada inicialmente. Resulta interesante la formación de **12**, ya que se encuentra ampliamente documentado que para que se lleve a cabo esta transposición es necesario que la oxima sea activada por un agente dador de protones (medio ácido),⁶⁴ mientras que la reacción se lleva a cabo en piridina. En este contexto, el mecanismo reportado para este rearreglo catalizado por un ácido propone la formación inicial de la oxima **I** (Esquema 29), que al ser activada forma un catión reactivo **II** que conduce a que el rearreglo de Beckmann (**III**) mediante la formación de la imida **V**, la cual acorde con la literatura se encuentra en forma tautomérica con **IV**, de tal manera que posteriormente se lleva a cabo una reacción intramolecular que conduciría a la obtención de **12**. Por otra parte, cuando la reacción no es activada por un ácido de Bronster o Lewis se propone un mecanismo por radicales.⁶⁵



Esquema 29. Mecanismo propuesto para el rearrreglo de Beckmann catalizado por ácido.

Para evaluar la influencia que la fracción ácida del compuesto **7** pudiera tener sobre el rearrreglo, se realizó su protección mediante metodología de Fisher, empleando metanol, HCl concentrado, a una temperatura de $50\text{ }^\circ\text{C}$, como se muestra en el esquema 30; obteniendo el éster **13** como un sólido blanco, con punto de fusión de $46\text{-}48\text{ }^\circ\text{C}$ y con un 96% de rendimiento.



Esquema 30. Esterificación del cetoácido **6**.

El compuesto fue analizado mediante RMN de ^1H (Figura 44) observando dos señales dobles en 7.97 ($J = 5.8\text{ Hz}$) y 6.94 ppm ($J = 5.8\text{ Hz}$) que integran para dos hidrógenos cada una, características del sistema *p*-sustituido, correspondientes a los H-8, H-8', H-7 y H-7'. Las señales simples en 3.90 y 3.70 ppm, que integran para 3 protones cada una, son características de los dos grupos -OMe asignadas a H-1 y H-10. En 3.27 y 2.75 ppm se asignaron los hidrógenos H-4 y H-3, respectivamente.

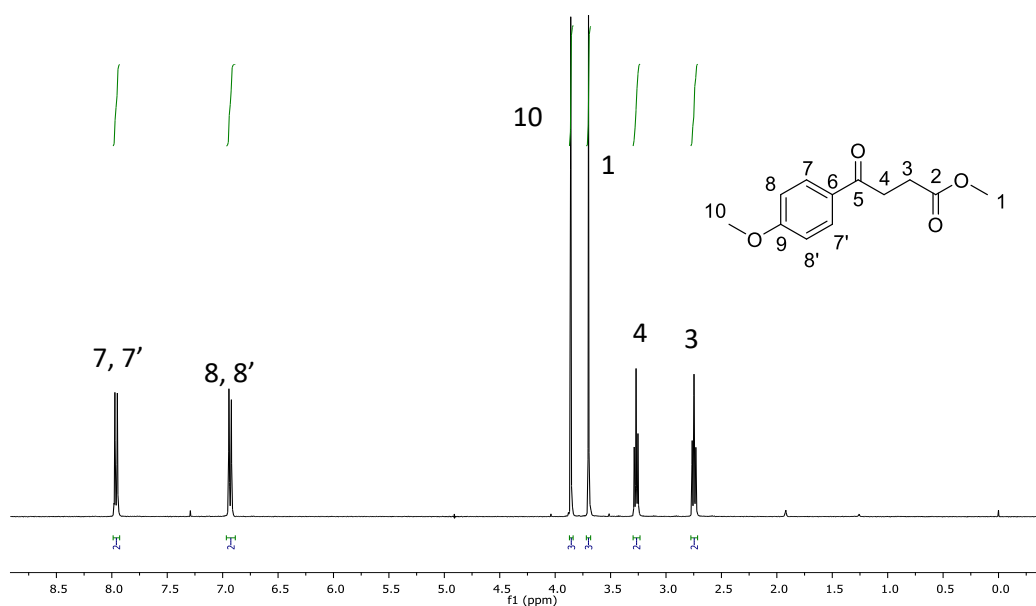


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **13**.

Así mismo en el espectro de ^{13}C (Figura 45) se observan la señal característica del carbonilo C-5 en 196.4 ppm, la señal en 173.3 ppm se asignó al carbonilo C-2 mientras que las señales en 163.4 y 129.3 ppm se asignaron a los carbonos *ipso* C-6 y C-9. Las señales en 130.4 y 114.2 ppm corresponden a C-7, C-7', C-

8 y C-8'. A frecuencias bajas encontramos las señales para los carbonos de los grupos OMe, C-1 y C-10 en 55.32 y 51.63 ppm; por su parte las señales en 32.9 y 28.0 ppm se asignaron a los metilenos C-3 y C-4.

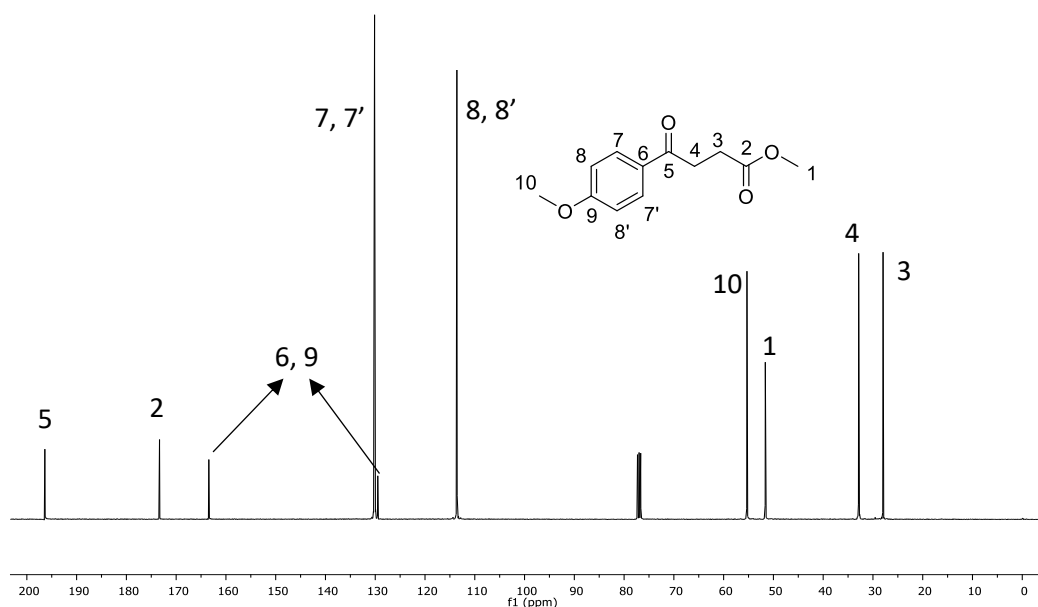
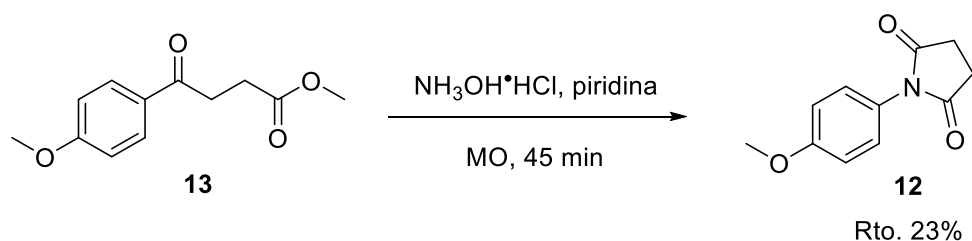


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C a 101 MHz en CDCl_3 de **13**.

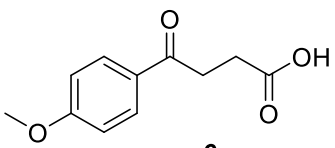
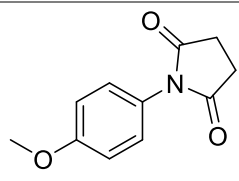
Posteriormente se llevó a cabo la reacción con clorhidrato de hidroxilamina como se muestra en el esquema 31, bajo condiciones de radiación de MO aislando nuevamente como producto de reacción principal al compuesto **12** en un 23% de rendimiento. Con lo que fue posible descartar la influencia del hidrógeno del ácido carboxílico en el reordenamiento de Beckmann.



Esquema 31. Evaluación del compuesto **13** frente al clorhidrato de hidroxilamina.

Con la finalidad de optimizar la reacción de rearreglo, ésta fue realizada a partir del cetoácido **6** y variando el tiempo de reacción, como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Evaluación de la reacción con base al tiempo.

<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>6</p> </div> <div style="margin: 0 20px; text-align: center;"> $\xrightarrow[\text{MO, 200 W}]{\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl, piridina}}$ </div> <div style="text-align: center;">  <p>12</p> </div> </div>		
Ensayo	Tiempo (min.)	Rto. (%) 12
1	7	N. R.
2	15	25
3	30	13
4	45	14

Como se puede observar en todos los resultados anteriores ninguno de los ensayos fue posible aislar la cetoxima deseada, se tuvo el mejor rendimiento de **12** se alcanzó a un tiempo de 15 minutos (25%, ensayo 2, tabla 9).

La obtención de este compuesto en todos los casos, aun cuando el grupo ácido se encuentra esterificado; nos permite inferir que la reactividad de la oxima se encuentra desplazada hacia el rearreglo de Beckmann.

7. CONCLUSIONES

Con base en los resultados se concluye que los complejos de PdCl₂ acoplados con aminoácidos (**1** y **2**) son catalizadores eficientes para promover reacciones de acoplamiento como la reacción de Heck así como la reducción de dobles enlaces C-O y C-N bajo condiciones suaves de reacción.

Así mismo el complejo **2** fue evaluado como catalizador quiral en reacciones de aminación reductiva logrando obtener el GABA derivado **7** en rendimientos variables (9-15%), al probar su eficiencia en reacciones de hidrogenación se obtuvo el γ -aa **11** en 79% de rendimiento como un racemato, así mismo también se obtuvo el γ -hidroxialcohol **10** en rendimientos del 20 al 73% con un ee del 6%.

Si bien el catalizador **2** no indujo excesos enantioméricos significativos en los compuestos obtenidos, promovió su formación sin la necesidad de condiciones de reacción fuertes (reflujo, calor, ácidos fuertes, etc.) o el uso de disolventes agresivos con el medio ambiente. Lo cual deja como perspectiva, que el catalizador sea estudiado en otro tipo de reacciones o que incluso se evalué su actividad como un co-catalizador en busca de resultados más exitosos.

Finalmente, se sintetizó la anisil-succinimida **12** dejando como precedente que este tipo de γ -cetoácidos (**6** y **13**) pueden generar *N*-fenil succinimidas, derivados de interés en la industria farmacéutica.

8. PARTE EXPERIMENTAL

8.1 Generalidades

El material de vidrio empleado se lavó, posteriormente se enjuagó con metanol y se secó en estufa por 24 horas a 70 °C. Los reactivos de partida fueron adquiridos de la casa comercial SIGMA-ALDRICH. Los disolventes empleados: AcOEt, hexano, MeOH, etanol, diclorometano, DMF, dimetilsulfóxido y el tolueno empleado fue grado reactivo o en su caso fueron destilados mediante destilación fraccionada.

La purificación de los compuestos se realizó a través de cromatografía en columna usando como fase estacionaria sílica gel 70-230 Mesh, también empleando cromatografía radial y cromatografía en placa preparativa, empleando como sistema eluyente el indicado en cada caso. El monitoreo de las reacciones se hizo en cromatografía en capa fina (CCF) sobre placas de sílica gel 60-F254 y se revelaron utilizando radiación ultravioleta y vapores de yodo. Se empleo un reactor de microondas CEM Discover 201A15, 20 MHz. Los puntos de fusión fueron obtenidos en un equipo Fischer modelo 1237 y no están corregidos.

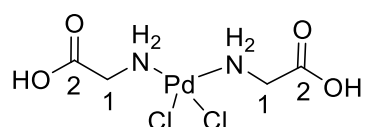
Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN de ^1H) y carbono (RMN de ^{13}C) se realizaron en un espectrofotómetro Varian Mercury plus a 400 MHz y 101 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos están dados en partes por millón (ppm) empleando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Las constantes de acoplamiento (J) se describen en Hertz (Hz), y se emplearon disolventes deuterados como CDCl_3 y CD_3OD .

Los espectros de masas se obtuvieron en un equipo cuadrupolo simple Thermo Scientific ISQ LT, Cromatógrafo de gases Thermo Scientific TRACE Serie 1300, la determinación de excesos enantioméricos se realizó en un Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución Thermo Fisher Scientific, DIONEX; modelo UltiMate 3000 UHPLC⁺ focused, empleando las columnas quirales Astec CHIROBIOTIC® V2 y CHIRALPACK® AD-H utilizando disolventes como Hex, $i\text{PrOH}$, MeOH y agua grado HPLC. Se utilizó un reactor de alta presión PARR modelo K25F01S2863000#232, con un rango de 2500 psi.

8.2 Procedimiento general para la formación de los complejos de Pd(II) 1 y 2

En matraz provisto de agitación magnética se colocaron 100 mg de PdCl₂ suspendidos en 30 mL de CH₃CN grado HPLC, bajo condiciones de reflujo por 2 horas en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente se adicionaron a esta mezcla 2 equivalentes del aminoácido dejando reaccionar por 24 horas bajo reflujo. Transcurrido el tiempo de reacción, el sólido resultante se lavó con CH₃CN caliente y se secó a presión reducida.

8.2.1 PdCl₂-Gli (1)

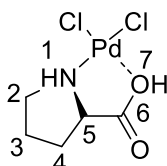


Acorde con el procedimiento, se hicieron reaccionar 124 mg de PdCl₂ (6.99 mmol) con 105 mg de Gli (15.2 mmol). Se obtuvieron 170 mg de un sólido amarillo con rendimiento de 96% y punto de fusión de 169-170 °C.

¹H RMN (400 MHz, D₂O, TMS) δ: ppm 3.78 ppm (s, 2H, H-1).

MS (EI): m/z 327.86.

8.2.2 PdCl₂-L-Pro (2)



Acorde con el procedimiento, se hicieron reaccionar 100 mg de PdCl₂ (5.64 mmol) con 130 mg de L-Pro (11.3 mmol). Se obtuvieron 150 mg de un sólido naranja con rendimiento de 92% y punto de fusión de 186-188 °C.

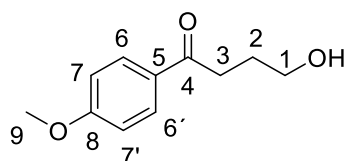
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: ppm 3.90 (m, 1H, H-5), 2.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, H-2a), 2.75 (dt, *J* = 3.2 Hz, 1.6 Hz, 1H, H-2b), 1.91 (m, 1H, H-4a), 1.60 (m, 1H, H-4b), 1.45 (m, 3H, H-3).

¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ: ppm 171.5 (C-6), 60.74 (C-5), 47.2 (C-2), 29.5 (C-4) y 24.6 (C-3)

MS (EI): *m/z* 284.12

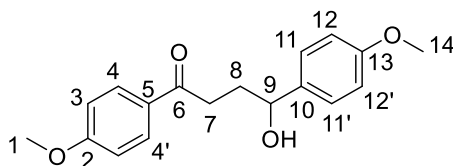
8.3 Procedimiento para la formación de 4-hidroxi-1-(4-metoxifenil)butan-1-ona (**3**) y 4-hidroxi-1,4-bis-(4-metoxifenil)butan-1-ona (**4**)

En un matraz provisto de agitación se colocaron 50 mg (2.1 mmol) de yodoanisol, 74 mg (0.08 mL, 10.5 mmol) de 2,3-dihidrofurano, 81 mg (0.11 mL, 6.3 mmol) de diisopropiletilamina, 10 mg del catalizador PdCl₂-Gli₂ (**1**) (20% mol) en 2 mL de dimetil sulfoxido (DMSO), adicionando 5 gotas de agua destilada. La reacción se dejó en reflujo a 86-88 °C por 16 h. Transcurrido el tiempo se extrajo la reacción adicionando 10 mL de H₂O y haciendo lavados con AcOEt (2X25 mL), las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron en rotavapor. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía radial, empleando una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (8:2) obteniendo el compuesto **3** como una miel incolora en un rendimiento del 72%; y el compuesto **4** como un sólido cristalino en rendimiento del 13% con punto de fusión de 67-69 °C.



¹H RMN 3 (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 7.97 (*d*, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-6 e H-6'), 6.93 (*d*, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-7 e H-7'), 3.87 (*s*, 3H, H-9), 3.74 (*t*, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-1), 3.10 (*t*, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-3), 2.0 (*m*, 2H, H-2), 2.16 (*s*, 1H, -OH).

¹³C RMN 3 (101 MHz, CDCl₃) δ: 199.2 (C-4), 163.5 y 129.9 (C-*ipso*, C-8 y C-5), 130.4 (C-6 y C-6'), 113.7 (C-7 y C-7'), 62.4 (C-1), 55.4 (C-9), 34.9 (C-3), 27 (C-2).

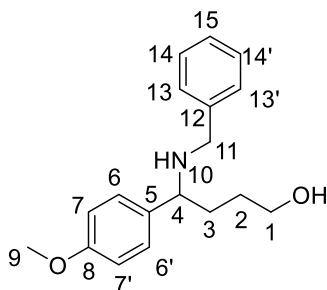


¹H RMN 4 (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 7.93 (*d*, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-4 e H-4'), 7.30 (*d*, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-11 e H-11'), 6.92 (*d*, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-3 y H-3') y 6.89 (*d*, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-12 e H-12'), 4.77 (*t*, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-9), 3.87 (*s*, 3H, H-1), 3.81 (*s*, 3H, H-14), 3.05 (*m*, 2H, H-7), 2.17 (*dd*, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-8).

¹³C RMN 4 (101 MHz, CDCl₃) δ: 199.2 (C-6), 163.5 (C-2), 158.9 (C-13), 136.6 (C-10), 130.4 (C-4 y C-4'), 129.9 (C-5), 126.9 (C-11 y C-11'), 113.8 (C-3 y C-3'), 113.6 (C-12 y C-12'), 73.3 (C-9), 55.5 (C-1), 55.3 (C-14), 34.5 (C-7), 33.2 (C-8).

8.4 Procedimiento para la formación del 4-(bencilamino)-4-(4-metoxifenil)butan-1-ol (5)

En un tubo de ensaye cerrado y provisto de agitación se colocaron 20 mg (1 mmol) de la hidroxiketona **3** se adicionó 1 mL de THF anhidro, a esta solución se adicionaron 11 mg (0.01 mL, 1 mmol) de bencilamina y 29 mg (0.03 mL, 1 mmol) del Ti(OⁱPr)₄. La solución se dejó en agitación por 2 h, posteriormente se adicionaron 10 mg de NaBH₃CN solubilizados en 1 mL de THF anhidro lentamente vía cánula, la reacción procedió a temperatura ambiente por 16 h en atmósfera de N₂. Transcurrido el tiempo de reacción se llevó a cabo una extracción adicionando HCl 10% 1 mL gota a gota, la solución se diluyó en 10 mL de agua destilada y se extrajo con AcOEt (3X20 mL), las fases orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄, el disolvente se evaporó en rotavapor y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna empleando una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (7:3) obteniendo una miel incolora en rendimiento del 23%.

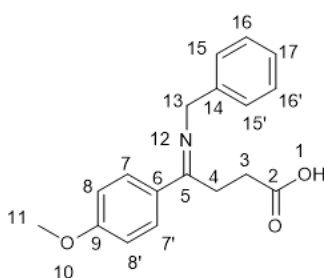


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 7.27 (m, 7H, H-6, H-6', H-12, H-12', H-13, H-13' y H-14), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-7 e H-7'), 3.83 (s, 3H, H-9), 3.60 (m, 5H, H-1, H-4 y H-11), 2.58 (s, NH), 1.79 (m, 2H, H-3), 1.65 (m, 2H, H-2).

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 158.9, 134.5 y 128.6 (C-*ipso*, C-5, C-8 y C-12); 127.9 y 128.6 (C-aromáticos, C-13-15, C-6 y C-6'), 114.1 (C-7 y C-7'), 62.8 (C-4), 55.0 (C-9), 51.1 (C-1), 36.4 (C-11), 31.0 (C-3), 30.5 (C-2).

8.5 Procedimiento para la formación del ácido 4-(bencilimino)-4-(4-metoxifenil)butanoico (8)

En un matraz apto para reactor de microondas provisto de agitación magnética se colocaron 100 mg (4.8 mmol) del ácido 4-(metoxifenil)-4-oxobutanoico, 46 mg (2.4 mmol) de ácido *p*-TsOH y bencilamina (0.063 mL, 5.8 mmol), empleando cloruro de metileno como disolvente llevando a reaccionar en MO, 100 watts de potencia por 15 min. La reacción se trató evaporando el disolvente en rotavapor y haciendo lavados con hexano caliente, obteniendo un sólido café en 190 mg con un rendimiento del 84% y un punto de fusión de 67-69 °C.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 7.85 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-7 y H-7'), 7.66 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-15), 7.28 (*s*, 3H, H-16, H-16' e H-17), 7.05 (*d*, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-15'), 6.85 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-8 e H-8'), 3.89 (*s*, 2H, H-13), 3.82 (*s*, 3H, H-11), 2.97 (*t*, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-4), 2.36 (*t*, *J* = 6.1, 2H, H-3).

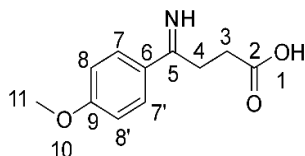
¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 178.9 (C-5), 163.4 (C-2), 141.6 (C-9), 140.2 (C-14), 134.9 (C-6), 130.0 (C-7 y C-7'), 128.8-125.9 (C-15, C-15', C-16, C-16' y C-17), 113.6 (C-8 y C-8'), 55.4 (C-13), 43.7 (C-11), 34.1 (C-4), 21.2 (C-3).

MS (EI): *m/z* 297.32.

8.6 Procedimiento para la formación del ácido 4-imino-4-(4-metoxifenil)butanoico (9)

En un matraz de 10 ml cerrado y provisto de agitación se colocaron 50 mg del ácido 4-(metoxifenil)-4-oxobutanoico **6**, 300 mg de malla molecular y se adicionaron 5 mL de MeOH, se colocaron sobre un baño de hielo húmedo y sal, se hizo burbujear amoníaco gas en la solución vía cánula. La reacción se dejó en agitación por 48 h, posteriormente se filtró al vacío sobre celita, la solución se concentró en rotavapor obteniendo un sólido blanco en rendimiento >99% y un punto de fusión de 100-102 °C.

Para la generación del amoniaco gas: en matraz de dos bocas cerrado y provisto de agitación magnética se colocaron 20 ml de hidróxido de amonio al 30%, sobre este se colocó un embudo de adición con 7 ml de HCl conc., y se conectó vía cánula a la solución con el cetoácido. Lentamente se dejó gotear el ácido sobre en hidróxido de amonio para generar el amoniaco.



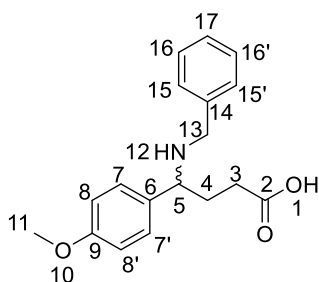
^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , TMS) δ : 7.97 (*d*, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-8 y H-8'), 6.98 (*d*, $J = 9.0$ Hz, 2H, H-7 y H-7'), 3.90 (s, 3H, H-11), 3.24 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-4), 2.61 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H-3).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 186.8 (C-5), 165.6 (C-2), 152.1 (C-9), 118.3 (C-7 y C-7'), 117.9 (C-6), 101.7 (C-8 y C-8'), 42.9 (C-11), 21.7 (C-4), 17.63 (C-3).

MS (EI): m/z 207.99.

8.7 Procedimiento para la formación del ácido 4-(bencilamino)-4-(4-metoxifenil)butanoico (7)

En tubo de ensaye provisto de agitación magnética se colocaron 50 mg (2.4 mmol) del ácido 4-(metoxifenil)-4-oxobutanoico en un sistema cerrado y se adicionó 1 mL de THF anhidro, bencilamina (0.026 mL, 2.4 mmol), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (0.07 mL, 2.4 mmol) dejando en agitación por 3h. Posteriormente, el NaBH_3CN en 1 mL de THF anhidro se adicionó gota a gota vía cánula sobre la mezcla del γ -cetoácido **6** y se dejó reaccionar por 16 h más. Trascurrido el tiempo de reacción se adicionó HCl al 10%, la solución se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt (3X20 mL), las fases orgánicas se lavaron con salmuera y secaron con Na_2SO_4 anhidro, se concentraron en rotavapor para obtener el crudo de reacción, que fue purificado mediante cromatografía en placa preparativa empleando un sistema Hex/AcOEt (6:4), obteniendo el compuesto como una miel incolora en rendimiento del 15%.



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , TMS) δ : 7.27 (m, 3H, H-7, H-7' y H-15), 7.07 (dd, J = 12.3, Hz, 4H, H-15', H-16, H-16' y H-17), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-8 y H-8'), 5.08 (d, J = 14.6 Hz, 1H, H-13a), 4.35 (dd, J = 6 Hz, 1H, H-5), 3.83 (s, 3H, H-11), 3.43 (d, J = 14.5 Hz, 1H, H-13b), 2.49 (m, 3H, H-4 e H-3a), 1.88 (m, 1H, H-3b).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 175.2 (C-2), 159.5 (C-9), 136.5 (C-14), 132.6 (C-6), 128.6, 128.5-127.5 (C-7, C-7', C-15, C-15', C-16, C16' y C-17), 114.4 (C-8 y C-8'), 60.8 (C-5), 55.3 (C-11), 44.2 (C-13), 30.5 (C-4), 28.4 (C-3).

MS (EI): m/z 299.96.

8.8 Procedimiento para la formación del ácido 4-hidroxi-4-(4-metoxifenil)butanoico (**10**)

Método I (racemato):

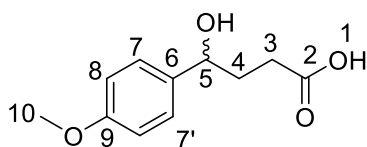
- 1: En un tubo de ensaye provisto de agitación magnética se colocaron 15 mg (0.73 mmol) de la imina **9** y 20% w/w de Pd/C al 10% (3 mg) en 2 mL de MeOH, el sistema se purgo con hidrógeno y se dejó en atmósfera de H_2 por 48 h a temperatura ambiente, transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se filtró a vacío y se concentró en rotavapor, posteriormente se purificó en columna cromatográfica con una mezcla de disolventes Hex:AcOEt (8:2) obteniendo una miel incolora en rendimiento de 33%.

- 2: En un tubo de ensaye provisto de agitación, se colocaron 20 mg (0.96 mmol) de la imina **9** y NaBH_4 (11 mg, 2.9 mmol) en 2 mL de MeOH, el sistema se cerró, purgo y se dejó reaccionar por 24 h a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 50 μL de HCl concentrado, se extrajo con AcOEt (3X20 mL). El crudo se purificó por medio de columna cromatográfica con una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (8:2) obteniendo una miel incolora en rendimiento de 37%.

▪ 3: En un tubo de ensaye provisto de agitación, se colocaron 20 mg (0.96 mmol) de la imina **9** y el NaBH₃CN (30 mg, 4.7 mmol) en 2 mL de MeOH, el sistema se cerró y se dejó reaccionar por 5 días a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 50 µL HCl concentrado, se extrajo con AcOEt (3X20 mL). El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna con una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (8:2) obteniendo una miel incolora en rendimiento de 73%.

▪ Método II (catalizador quiral):

En tubo de ensaye provisto de agitación se colocó la imina **9** (20 mg, 0.96 mmol) y el catalizador **2** (6 mg, 20 mol%) en 2 mL de MeOH, el sistema se purgó y se dejó reaccionar por 48 h bajo atmósfera de H₂. Transcurrido el tiempo de reacción, la solución se filtró al vacío y se concentró a presión reducida en rotavapor. El crudo se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (8:2) obteniendo una miel incolora en un rendimiento del 33% con ee del 5%.



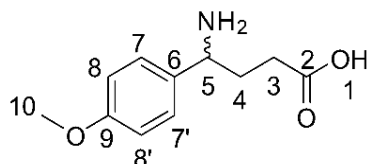
¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, TMS) δ: 7.30 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-7 y H-7'), 6.93 (*d*, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-8 e H-8'), 5.48 (*t*, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-5), 3.86 (*s*, 3H, H-10), 2.7 (*m*, 3H, H-4 e H-3a), 2.2 (*m*, 1H, H-3b).

¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ: 179.9 (C-2), 161.4 (C-9), 132.8 (C-6), 128.4 (C-8 y C-8'), 114.9 (C-7 y C-7'), 83.6 (C-5), 55.7 (C-10), 31.8 (C-4), 30.2 (C-3).

8.9 Procedimiento para la formación del ácido 4-amino-4-(4-metoxifenil)butanoico (**11**)

En un reactor de alta presión provisto de agitación magnética se colocaron 20 mg de la imina **9** (0.96 mmol), 6 mg del catalizador **2** (20 mol%) y 5 ml de MeOH. La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de H₂, a una presión de 100 psi y se dejó reaccionar por 24 h. Posteriormente la reacción se monitoreo por placa TLC, la reacción se filtró al vacío y se evaporó el disolvente a presión reducida en

rotavapor. El análisis de **11** a través de RMN y HPLC se realizó con el compuesto sin purificar. El compuesto **11** se obtuvo como una miel amarilla, con un rendimiento del 79%.



¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, TMS) δ 7.26 (*d*, *J* = 8.5 Hz, 2H, H-8 e H-8'), 6.87 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-7 e H-7'), 4.60 (*t*, *J* = 6.5 Hz, 1H, H-5), 3.76 (*s*, 3H, H-10), 2.25 (*m*, 2H, H-3), 2.98 (*m*, 2H, H-4).

¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 182.7 (C-2), 163.3 y 131.5 (C-*ipso*, C-6 y C-9), 128.2 (C-7 y C-7'), 114.6 (C-8 y C-8'), 75.0 (C-5), 55.8 (C-10), 36.7 (C-4) y 35.7 (C-3).

8.10 Procedimiento general para la formación de la *N*-(4-anisil)-succinimida (**12**)

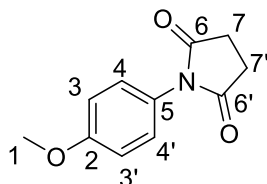
Método I:

En matraz apto para reactor de microondas provisto de agitación magnética se adicionaron 100 mg (4.8 mmol) de ácido 4-(metoxifenil)-4-oxobutanoico **6** y 33 mg (4.8 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 2 mL de piridina, bajo 200 watts de potencia por 45 min. El crudo de reacción se extrajo con AcOEt (20 mL) haciendo lavados con HCl 10% (3X5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor a presión reducida; el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (8:2), obteniendo un sólido cristalino de color morado, en 15% de rendimiento y con punto de fusión 141-143 °C.

Método II:

En matraz apto para reactor de microondas provisto de agitación magnética se adicionaron 50 mg (2.3 mmol) de **13** y 16 mg (2.3 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 2 mL de piridina, en MO a 200 watts de potencia por 45 min. El crudo de reacción se extrajo con AcOEt (20 mL) haciendo lavados con HCl 10%

(3X5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró en rotavapor a presión reducida; el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (8:2), obteniendo un rendimiento del 23%.

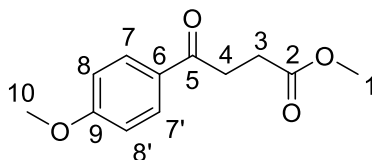


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 7.99 (*d*, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-4 y H-4'), 6.98 (*d*, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-3 e H-3'), 3.82 (s, 3H, H-1), 2.87 (s, 4H, H-7 y H-7').

¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ: 176.4 (C-6 y C-6'), 159.5 y 125.4 (C-2 y C-5), 127.6 (C-4 y C-4'), 114.5 (C-3 y C-3'), 55.4 (C-1), 28.3 (C-7 y C-7').

8.10.1 Procedimiento para la formación del metil 4-(4-metoxifenil)-4-oxobutanoato (13)

En matraz de cuello largo se colocaron 70 mg del ácido 4-(metoxifenil)-4-oxobutanoico en 5 mL de MeOH, lentamente se adicionaron 30 microlitros de HCl conc., se llevó a baño María 50°C por 6 h. Transcurrido el tiempo de reacción la solución se neutralizó adicionando NaHCO₃, el crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica empleando una mezcla de disolventes Hex/AcOEt (8:2) obteniendo un sólido beige en rendimiento de 96% con punto de fusión de 46-48 °C.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, TMS) δ: 7.97 (*d*, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-7 y H-7'), 6.94 (*d*, *J* = 5.8 Hz, 2H, H-8 y H-8'), 3.90 (s, 3H, H-10), 3.70 (s, 3H, H-1), 3.27 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-4), 2.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, H-3).

^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.4 (C-5), 173.3 (C-2), 163.4 y 129.5 (C-*ipso*, C-9 y C-6), 130.1 (C-7 y C-7'), 113.6 (C-8 y C-8'), 55.3 (C-10), 51.6 (C-1), 32.9 (C-4), 27.9 (C-3).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson, D. L., & Cox, M. (2015). *Lehninger: principios de bioquímica*. Omega S. A.
2. Horton, H. R., Moran, L. A., Scrimgeour, K. G., Perry, M. D., & Rawn, J. D. (2008). *Principios de bioquímica*. Pearson Educación.
3. Clark, T. D., Buriak, J. M., Kobayashi, K., Isler, M. P., McRee, D. E., & Ghadiri, M. R. (1998). Cylindrical β -sheet peptide assemblies. *J. Am. Chem. Soc.*, 120(35), 8949-8962.
4. Zuleta, E. B. (2007). *El sistema nervioso: desde las neuronas hasta el cerebro humano*. Editorial universidad de Antioquia. Medellin, Colombia.
5. Patiño, N. M. (2008). *Farmacología médica/Medical Pharmacology*. Editorial Médica Panamericana.
6. Blanco, S., López, J. C., Mata, S., & Alonso, J. (2010). Conformations of γ -aminobutyric acid (GABA): the role of the $n \rightarrow \pi^*$ interaction. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 122(48), 9373-9378.
7. Shimada, M., Hasegawa, T., Nishimura, C., Kan, H., Kanno, T., Nakamura, T., & Matsubayashi, T. (2009). Anti-hypertensive effect of γ -aminobutyric acid (GABA)-rich *Chlorella* on high-normal blood pressure and borderline hypertension in placebo-controlled double blind study. *Clin. Exp. hypertension*, 31(4), 342-354.
8. Nicolaus, B. J. (1982). Chemistry and pharmacology of nootropics. *Drug Dev. Res.*, 2(5), 463-474.
9. Ivšić, T., Dokli, I., Rimac, A., & Hameršak, Z. (2014). Synthesis of GABOB and GABOB-based chiral units possessing distinct protecting groups. *Eur. J. Org. Chem.*, 2014(3), 631-638.
10. Jain, R. P., & Williams, R. M. (2001). Asymmetric synthesis of (S)-(+)-carnitine and analogs. *Tetrahedron*, 57(30), 6505-6509.
11. Gu, L., Yang, B., & Liu, F. (2010). Synthesis and biological activity of novel statine derivatives containing ferrocenyl moiety. *J. Braz. Chem. Soc.*, 21(1), 58-62.
12. Radics, G., Pires, R., Koksche, B., El-Kousy, S. M., & Burger, K (2003). New building blocks for peptide and depsipeptide synthesis:

- hexafluoroacetone protected l-homoisoserine and d, l-homoisocysteine derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 44(5), 1059.
13. Silverman, R. B., Andruszkiewicz, R., Nanavati, S. M., Taylor, C. P., & Vartanian, M. G. (1991). 3-Alkyl-4-aminobutyric acids: the first class of anticonvulsant agents that activates *L*-glutamic acid decarboxylase. *J. Med. Chem.*, 34 (7), 2295-2298.
14. Salazar, M., Peralta, C., & Pastor F. J. (2010). *Tratado de psicofarmacología: bases y aplicación clínica*. 2da. Edición. Editorial Médica Panamericana.
15. Knutsson, E., Lindblom, U. L. F., & Mårtensson, A. (1974). Plasma and cerebrospinal fluid levels of baclofen (Lioresal®) at optimal therapeutic responses in spastic paresis. *J. Neurol. Sci.*, 23 (3), 473-484.
16. Lapin, I. (2001). Phenibut (β -phenyl-GABA): a tranquilizer and nootropic drug. *CNS Drug Rev.*, 7 (4), 471-481.
17. Fandiño, A. J. G. (2017) Tesis de doctorado. Universidad de Santiago de Compostela. Diseño y síntesis de ciclopéptidos que contienen gamma-y/o delta-aminoácido cíclico y estudio de sus propiedades de autoensamblaje: síntesis de nuevos nanotubos peptídicos.
18. Xu, N., Wei, L., & Liu, J. (2017). Biotechnological advances and perspectives of gamma-aminobutyric acid production. *World J. Microbiol. Biotech.*, 33 (3), 64.
19. Domingo, C. N. (2014). Síntesis catalítica asimétrica ¿es posible emular a la naturaleza?, *Anales de la Real Sociedad Española de Química* (No. 1, pp. 11-22).
20. E. L. Eliel, S. H. (1994). *Wilén, Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York.
21. Nasipuri, D. (1994). *Stereochemistry of organic compounds: principles and applications*. New Age International., pp. 404-442.
22. Yin, Q., Shi, Y., Wang, J., & Zhang, X. (2020). Direct catalytic asymmetric synthesis of α -chiral primary amines. *Chem. Soc. Rev.*, 49(17), 6141-6153.
23. Noyori R., & Ohkuma, T. (2001). Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular engineering: practical chemo- and stereoselective hydrogenation of ketones. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 40(1), 40–73.

24. Chen, Y. C. (2008). The development of asymmetric primary amine catalysts based on cinchona alkaloids. *Synlett*, 2008(13), 1919-1930.
25. Blacker, J., & Martin, J. (2010). Scale-up studies in asymmetric transfer hydrogenation. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 2.
26. Hansen, K. B., Hsiao, Y., Xu, F., Rivera, N., Clausen, A., Kubryk, M., ... & Armstrong III, J. D. (2009). Highly efficient asymmetric synthesis of sitagliptin. *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 8798–8804.
27. Gawley, R. E., & Aubé, J. (2012). *Principles of asymmetric synthesis*, Elsevier, pp: 444-463
28. Nugent, T. C. (2010). *Chiral amine synthesis: methods, developments and applications*. John Wiley & Sons, a) pp: 225-243; b) 179-216.
29. Schiff, H. (1864). Mittheilungen aus dem Universitätslaboratorium in Pisa: eine neue Reihe organischer Basen. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 131(1), 118-119.
30. Liu, H., Yuan, J., Tian, Q., Ji, N., & He, W. (2017). An efficient synthesis of enantiomerically pure γ -aminobutyric acid (GABA) derivatives. *J. Mater. Sci. Chem. Eng.*, 5 (08), 25.
31. Xu, L., Wu, X., & Xiao, J. (2011). Stereoselective reduction of imino groups. *Chem. Inform.*, 42(40), 251-309.
32. Li, C., Wang, C., Villa-Marcos, B., & Xiao, J. (2008) *J. Am. Chem. S.*, 130(44), 14450–14451.
33. Noyori, R. & Ohkuma, T. (2001). Asymmetric catalysis by architectural and functional molecular engineering: practical chemo- and stereoselective hydrogenation of ketones. *Ang. Chem. Int. Ed.*, 40(1), 40–73.
34. Barrios-Rivera, J., Xu, Y., Wills, M., & Vyas, V. K. (2020). A diversity of recently reported methodology for asymmetric imine reduction. *Org. Chem. Frontiers*, 7(20), 3312-3342.
35. Bakos, J., Orosz, Á., Heil, B., Laghmari, M., Lhoste, P., & Sinou, D. (1991). Rhodium(I)–sulfonated-bdpp catalysed asymmetric hydrogenation of imines in aqueous–organic two-phase solvent systems. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 23, 1684–1685.
36. Willoughby, C. A., & Buchwald, S. L. (1994). Catalytic asymmetric hydrogenation of imines with a chiral titanocene catalyst: scope and limitations. *J. Am. Chem. Soc.*, 116(20), 8952-8965.

37. Jv, X., Sun, S., Zhang, Q., Du, M., Wang, L., & Wang, B. (2019). Efficient and mild reductive amination of carbonyl compounds catalyzed by dual-function palladium nanoparticles. *ACS Sustain. Chem. Engin.*, 8(3), 1618-1626.
38. Kadyrov, R., Riermeier, T. H., Dingerdissen, U., Tararov, V., & Börner, A. (2003). The first highly enantioselective homogeneously catalyzed asymmetric reductive amination: synthesis of α -n-benzylamino acids. *J. Org. Chem.*, 68(10), 4067-4070.
39. Ramachandran, P. V., Sakavuyi, K., & Mistry, H. (2011). Synthesis of ring-substituted *N*-benzyl γ -phenyl GABA derivatives via reductive amination. *Future Med. Chem.*, 3(2), 155-162.
40. Hanessian, S., Luo, X., Schaum, R., & Michnick, S. (1998). Design of secondary structures in unnatural peptides: stable helical γ -tetra-, hexa-, and octapeptides and consequences of α -substitution. *J. Am. Chem. Soc.*, 120(33), 8569–8570.
41. Hughes, A. B. (2013). *Amino acids, peptides and proteins in organic chemistry, analysis and function of amino acids and peptides*. John Wiley & Sons (Vol. 5).
42. Schotten, C. (1884). Ueber die oxydation des piperidins. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 17 (2), 2544-2547.
43. Froestl, W. (2011). An historical perspective on GABAergic drugs. *Future Med. Chem.*, 3(2), 163–175.
44. Voli, M., & Krnjević, K. (2016). The long and winding road to gamma-amino-butyric acid as neurotransmitter. *Can. J. of Neurol. Sci.*, 43(2), 219-226.
45. Olsen, R. W., Bureau, M., Houser, C. R., Delgado-Escueta, A. V., Richards, J. G., & Mohler, H. (1992). *Epilepsy Res. Suppl.*, 8, 383-91.
46. Rissman R. A., & Mobley W. C. (2011). Implication for treatment: GABA_A receptors in aging, Down syndrome and Alzheimer's disease. *J. Neurochem.*, 117, 613-22.
47. Dryanska, V., & Pashkuleva, I. (1999). A simple and efficient synthesis of γ -aminobutyric acid (GABA) derivatives. *Org. Prep. Proced. Int.*, 31(2), 232-236.

48. Thakur, V. V., Nikalje, M. D., & Sudalai, A. (2003). Enantioselective synthesis of (*R*)-(-)-baclofen via Ru(II)–BINAP catalyzed asymmetric hydrogenation. *Tetrahedron Asymmetry*, 14(5), 581–586.
49. Bocchi, V., & Gardini, G. P. (1969). γ -aryl- γ -amino acids. *Org. Prep. Proced.*, 1(4), 271-277.
50. Vasil'eva, O. S., Ostroglyadov, E. S., Nikonorov, A. A., Komarova, O. V., & Berestovitskaya, V. M. (2016). Synthesis of 3, 4-disubstituted 4-aminobutanoic acids. *Russ. J. Org. Chem.*, 6 (52), 904-905.
51. Jachak, G. R., & Reddy, D. S. (2019). Scalable synthesis of both enantiomers of vigabatrin, an antiepileptic drug. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019(6), 1257-1260.
52. Jiménez-Cruz, J. C., Guzmán-Mejía, R., Juaristi, E., Sánchez-Antonio, O., García-Revilla, M. A., González-Campos, J. B., & Aviña-Verduzco, J. (2020). Preparation of aromatic γ -hydroxyketones by means of Heck coupling of aryl halides and 2, 3-dihydrofuran, catalyzed by a palladium (II) glycine complex under microwave irradiation. *New J. Chem.*, 44(31), 13382-13392.
53. Izumi, Y., Sato, S., & Urabe, K. (1983). Vapor-phase Beckmann rearrangement of cyclohexanone oxime over boria-hydroxyapatite catalyst. *Chem. Lett.*, 12(10), 1649-1652.
54. Reddy, G. P. & Reddy, N. (2017) *A process for synthesis of paracetamol*. WO2017/154024.
55. Heitmann, G. P., Dahlhoff, G., & Hölderich, W. F. (1999). Catalytically active sites for the Beckmann rearrangement of cyclohexanone oxime to ϵ -caprolactam. *J. Cat.*, 186(1), 12-19.
56. Rita Mocci, Evelina Colacino, Lidia De Luca, Claudia Fattuoni, Andrea Porcheddu, & Francesco Delogu. (2021). The mechanochemical Beckmann rearrangement: an eco-efficient “Cut-and-Paste” strategy to design the “Good old amide bond”. *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 9(5), 2100-2114.
57. Liu, L. F., Liu, H., Pi, H. J., Yang, S., Yao, M., Du, W., & Deng, W. P. (2011). Facile AlCl₃-promoted catalytic Beckmann rearrangement of ketoximes. *Synth. Commun.*, 41(4), 553-560.

58. Tandon, V. K., Awasthi, A. K., Maurya, H. K., & Mishra, P. (2012). InBr₃- and AgOTf-catalyzed Beckmann rearrangement of (*E*)-benzoheterocyclic oximes. *J. Heterocycl. Chem.*, 49(2), 424-427.
59. Mandal, S., Santra, C., Kumar, R., Pramanik, M., Rahman, S., Bhaumik, A., & Chowdhury, B. (2014). Niobium doped hexagonal mesoporous silica (HMS-X) catalyst for vapor phase Beckmann rearrangement reaction. *RSC Adv.*, 4(2), 845-854.
60. García-Álvarez, R., Zablocka, M., Crochet, P., Duhayon, C., Majoral, J. P., & Cadierno, V. (2013). Thiazolyl-phosphine hydrochloride salts: effective auxiliary ligands for ruthenium-catalyzed nitrile hydration reactions and related amide bond forming processes in water. *Green Chem.*, 15(9), 2447-2456.
61. Tambara, K., & Pantoş, G. D. (2013). Conversion of aldoximes into nitriles and amides under mild conditions. *Org. Biomol. Chem.*, 11(15), 2466-2472.
62. Li, Z., Ding, R., Lu, Z., Xiao, S., & Ma, X. (2006). Silica sulfate as a recyclable and efficient catalyst for Beckmann rearrangement under microwave irradiation. *J. Mol. Cat. Chem.*, 250(1-2), 100-103.
63. Conesa, T. D., Campelo, J. M., Clark, J. H., Luque, R., Macquarrie, D. J., & Romero, A. A. (2007). A microwave approach to the selective synthesis of ω -laurolactam. *Green Chem.*, 9(10), 1109-1113.
64. Lee, B. S. & Chi, D. Y. (1998). Beckmann rearrangement of 1-indanone oxime using aluminum chloride. *Bull. Korean Chem. Soc.*, 19(12), 1373-1375.
65. Debnath, P. (2018). Recent advances in the synthesis of amides via oxime rearrangements and its applications. *Curr. Org. Synth.*, 15(5), 666-706.

10. ANEXOS

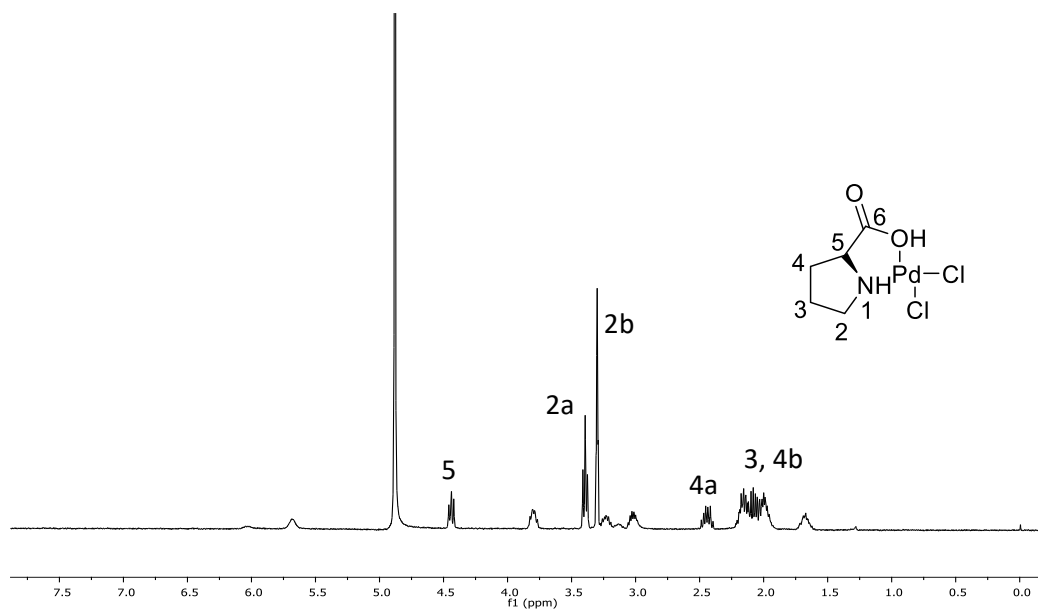


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CD_3OD de **2**.

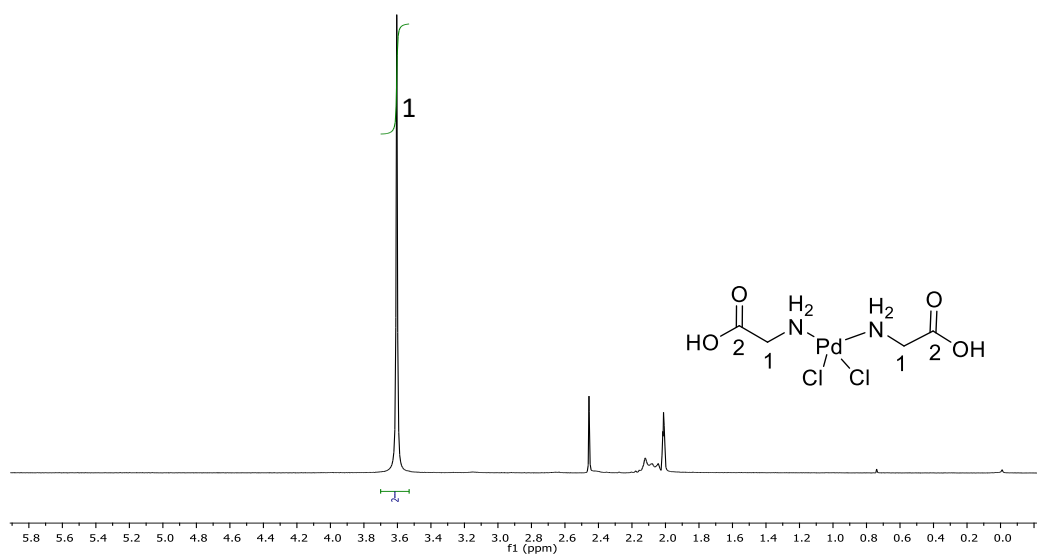


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CD_3OD de **1**.

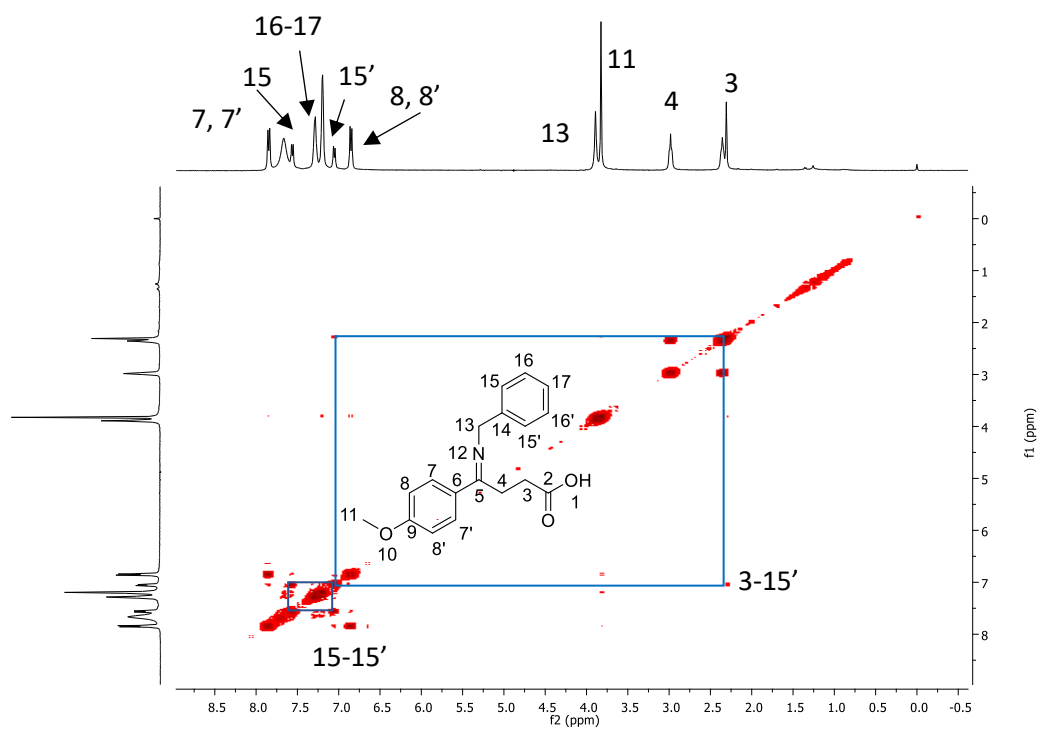


Figura 48. Experimento COSY del compuesto **8**.

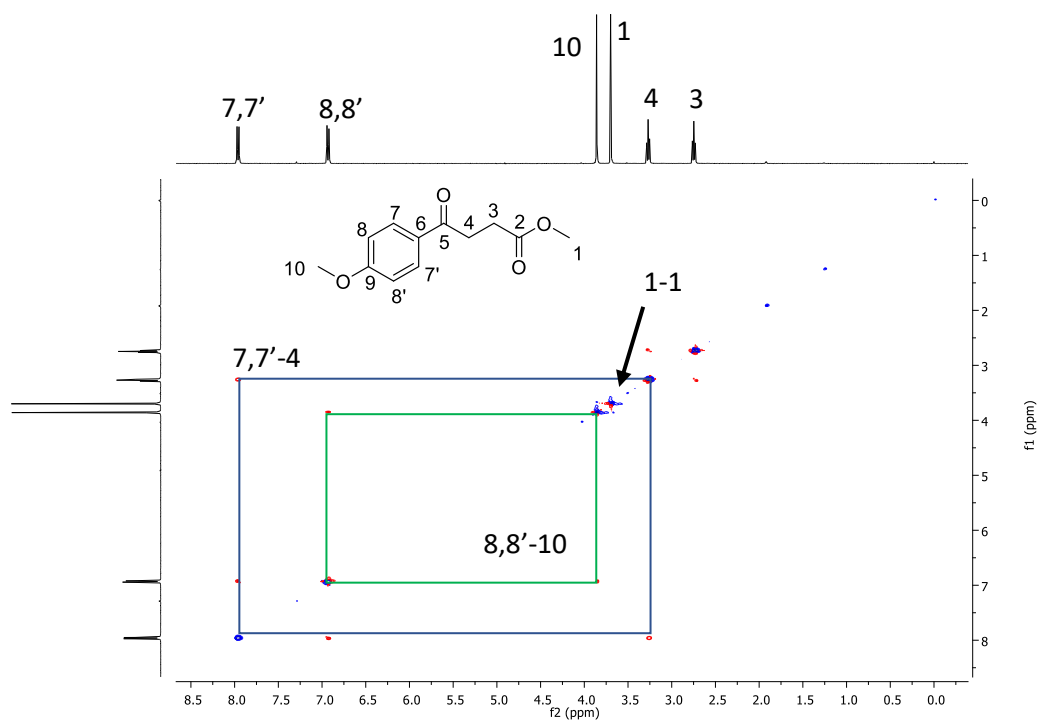


Figura 49. Espectro NOESY del compuesto **13**.

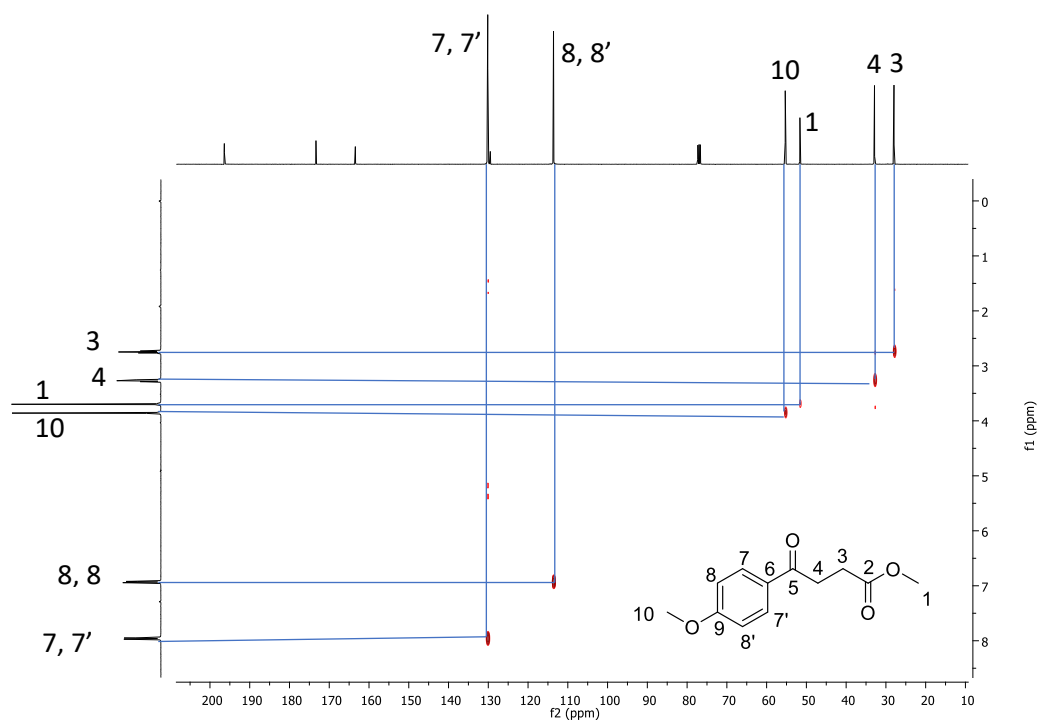


Figura 50. Espectro HETCOR del compuesto 13.

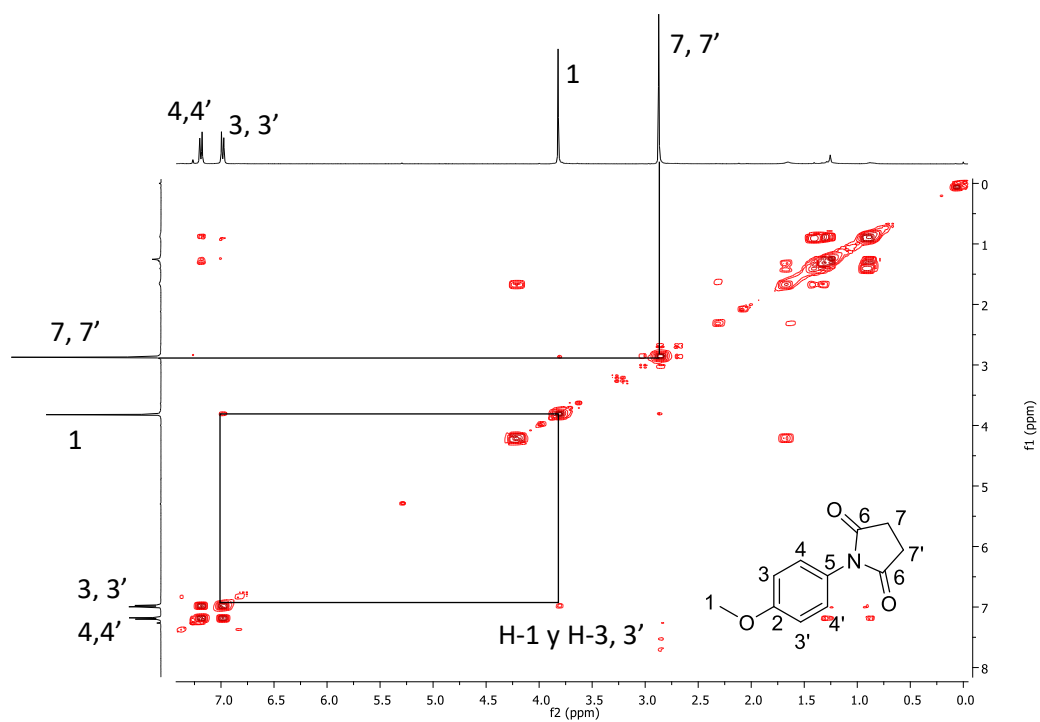


Figura 51. Espectro COSY de 12.

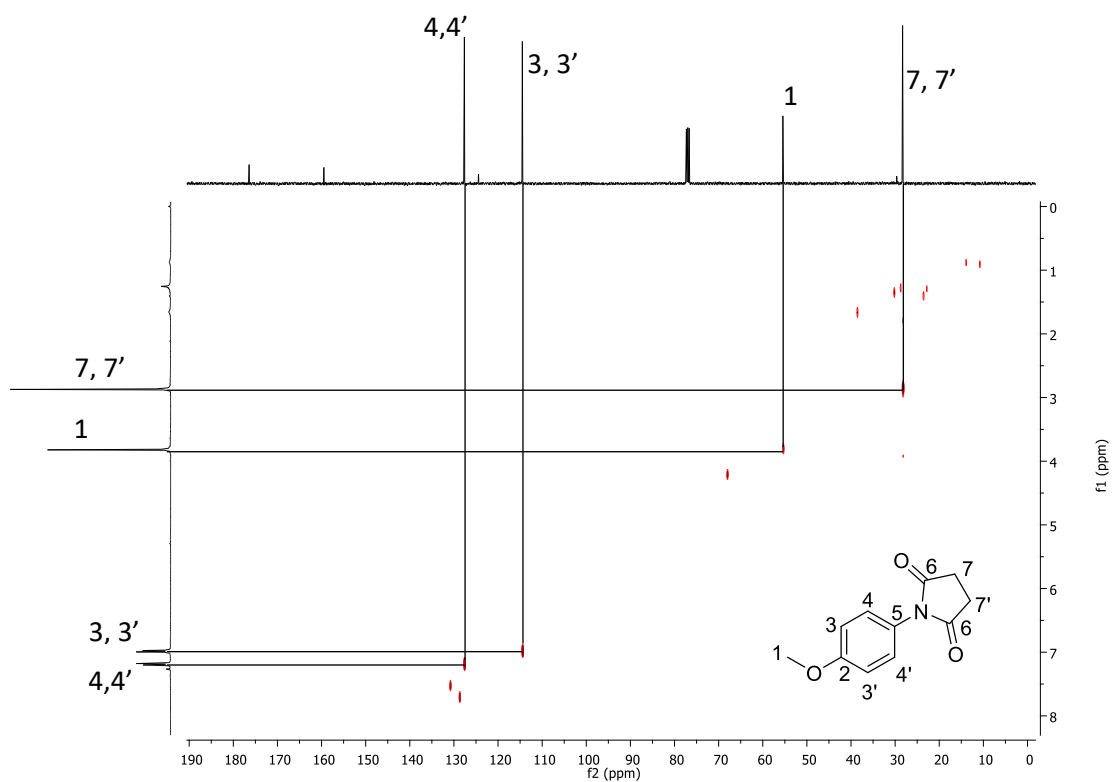


Figura 52. Espectro HETCOR de 12.

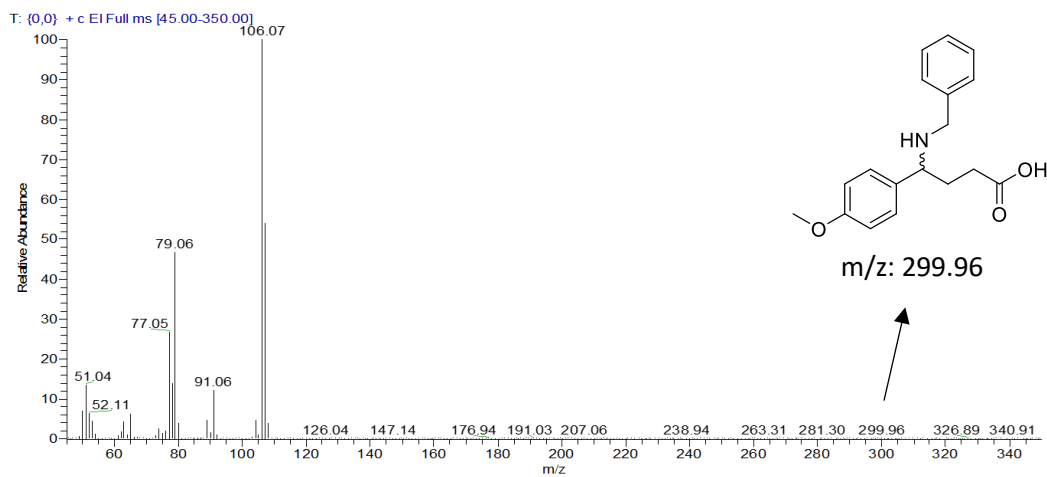


Figura 53. Espectro de masas de 7.

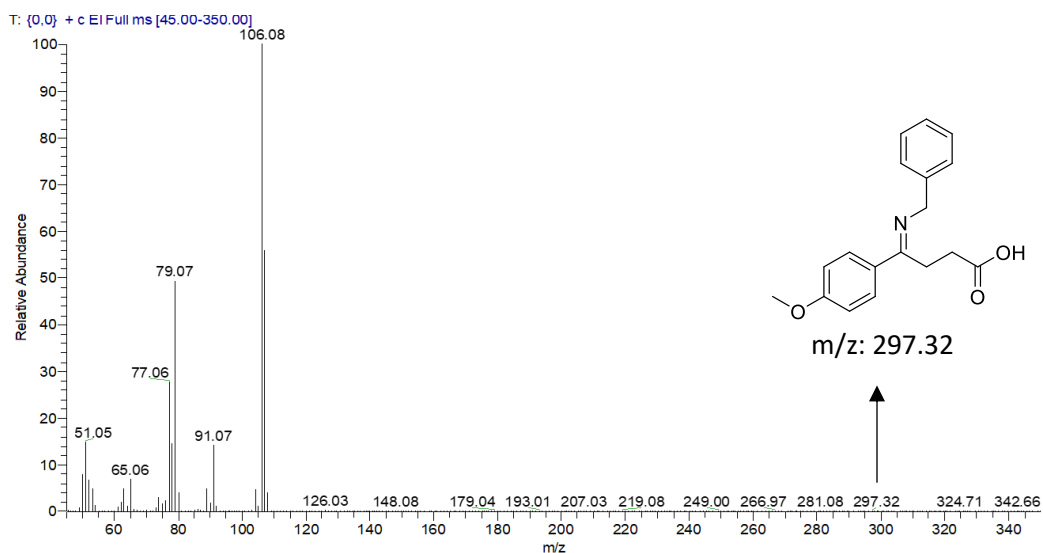


Figura 54. Espectro de masas de **8**.

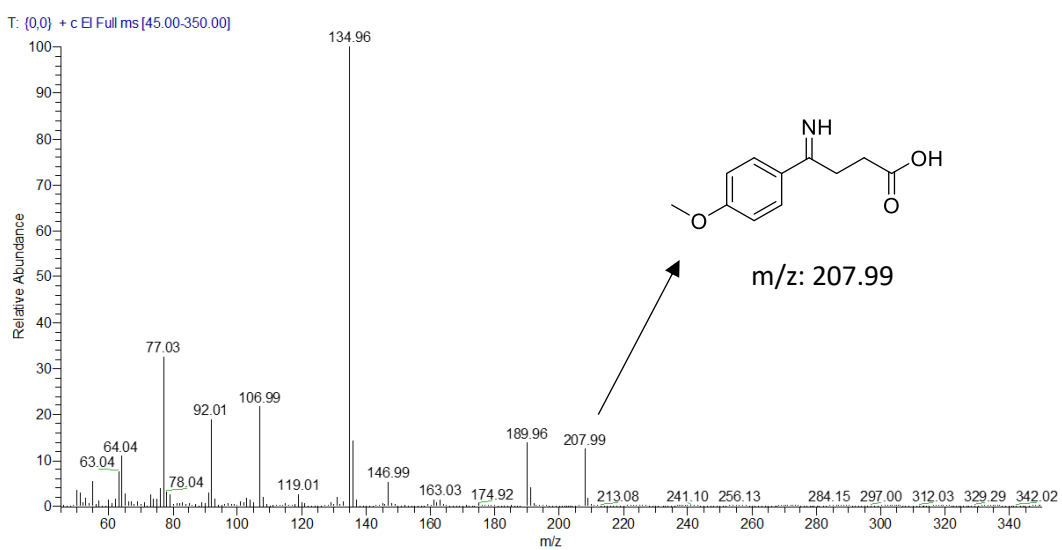


Figura 55. Espectro de masas de **9**.