



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO**

**INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA
LICENCIATURA EN
QUÍMICA**

**“SÍNTESIS DE HETEROCICLOS PRECURSORES DE
ALCALOIDES PIRROLIZIDÍNICOS, ANTIMICROBIANOS
TIPO CARBAPENEM Y ANALGÉSICOS”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

Q U Í M I C O

P R E S E N T A:

CAROLINA ÁNGELA ORTIZ HERNÁNDEZ

ASESOR: DR. JOSÉ ROBERTO VILLAGÓMEZ IBARRA

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO, JULIO 2008

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica del Centro de Investigaciones Químicas del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo bajo la dirección del Dr. José Roberto Villagómez Ibarra.

AGRADECIMIENTOS

A mis abuelitos, José y Ángela que aunque ya no estén aquí fueron parte importante de este logro y sobre todo por darle vida a un ser maravilloso que es mi madre. A ti mamá, por todo ese esfuerzo que día a día hiciste para darnos lo mejor a mis hermanos y a mi, por apoyarme a lo largo de este sueño a pesar de todas las dificultades que surgieron. Este logro también es tuyo, nunca podré pagarte todo lo que has hecho por mi, ¡¡MUCHAS GRACIAS POR TODO MAMITA!!

A DIOS por darme la oportunidad de vivir y así poder llegar hasta este momento tan importante, por darme la fuerza para seguir luchando a pesar de las adversidades a lo largo del camino; y ante todo por la gran bendición, de mandarme un rayito de luz, a mí BEBE, corazoncito TE AMO, tu papá y yo te esperamos con mucha ilusión. Gracias Francisco por estar conmigo en todo momento, por tu paciencia y amor. ¡¡GRACIAS AMOR!!

A mis latosos y queridos hermanos Kari y Juan, por todos los momentos que hemos compartido, las alegrías y tristezas, a pesar que no se los digo, los QUIERO MUCHISIMO y siempre que me necesiten estaré ahí.

Agradezco al Doctor Roberto Villagómez, por ser pieza indispensable para la realización de este proyecto, por su confianza depositada en mí y sobre todo por su paciencia, ¡¡ MIL GRACIAS!!

A todos los sinodales, por dedicar de su valioso tiempo a la revisión de esta tesis, que sin su gran aportación no se hubiese logrado llegar al objetivo.

A todas y cada una de mis amigas, gracias por estar conmigo en los momentos mas difíciles, las QUIERO.

Y aquellas personas que en diferentes momentos de mi vida han estado conmigo y me han enseñado a ser mejor persona.

ÍNDICE

	Pág.
I.- INTRODUCCIÓN	01
II.- ANTECEDENTES	08
2.1 Síntesis total de (+)-retronecina (1).	08
2.2 Ciclización de dialquilaminas a pirrolizidinas.	10
2.3 Síntesis de derivados de la pirrolizidina.	11
2.4 Hidroxipirroles.	13
III.- JUSTIFICACIÓN	15
IV.- OBJETIVO	16
V.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
VI.- PARTE EXPERIMENTAL	49
6.1 Preparación del aminoacetato de metilo (33).	50
6.2 Preparación del maleato de metilo (36).	51
6.3 Preparación del fumarato de metilo (38).	52
6.4 Síntesis del <i>N</i> -(carboximetil)aspartato de trimetilo (39).	54
6.5 Síntesis de la <i>N</i> -carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (52).	55
6.6 Síntesis del 2,3-dicarbometoxi-4-hidroxipirrol (51).	56
6.7 Síntesis del ácido <i>N</i> -(carboximetil)aspártico (41).	57
VII.- CONCLUSIONES	58
VIII.- BIBLIOGRAFÍA	59

INDICE DE ESQUEMAS Y FIGURAS	Pág.
Esquema 1. Síntesis total de (+)-retronecina (1).	09
Esquema 2. Reacción tendiente a la síntesis de retronecina (1) basada en la biosíntesis.	10
Esquema 3. Síntesis de derivados de la pirrolizidina.	12
Esquema 4. Preparación de 2-carboxi-4-hidroxipirrol.	13
Esquema 5. Síntesis del aminoacetato de metilo (33).	17
Esquema 6. Síntesis del maleato de metilo (36).	20
Esquema 7. Síntesis del fumarato de metilo (38).	23
Esquema 8. Síntesis del <i>N</i> -(carboximetil)aspartato de trimetilo (39).	26
Esquema 9. Mecanismo de reacción del maleato y fumarato de metilo con glicinato de metilo.	27
Esquema 10. Posibles reacciones de ciclización en medio básico de (39).	35
Esquema 11. Productos de reacción de (39).	36
Esquema 12. Posible ruta para preparar (47).	37
Esquema 13. Síntesis de la <i>N</i> -carboximetil-4-carboxi-2-azetidionona (52).	42
Esquema 14. Síntesis del 4-carboxi-2-azetidionona (64).	47
Esquema 15. Síntesis de precursores de carbapenem.	47
Fig. 1. Espectro de RMN ¹ H del aminoacetato de metilo (33) en D ₂ O a 400 MHz.	18
Fig. 2. Espectro de RMN ¹³ C del aminoacetato de metilo (33) en D ₂ O a 100 MHz.	19
Fig. 3. Espectro de RMN ¹ H del maleato de metilo (36) en CDCl ₃ a 400 MHz.	21
Fig. 4. Espectro de RMN ¹³ C del maleato de metilo (36) en CDCl ₃ a 100 MHz.	22

Fig. 5 .Espectro de RMN ^1H del fumarato de metilo (38) en CDCl_3 a 400 MHz.	24
Fig. 6. Espectro de RMN ^{13}C del fumarato de metilo (38) en CDCl_3 a 100 MHz.	25
Fig. 7. Espectro de masas del <i>N</i> -(carboximetil)aspartato de trimetilo (39).	30
Fig. 8. Espectro de RMN ^1H del <i>N</i> -(carboximetil)aspartato de trimetilo (39) en CDCl_3 a 400 MHz.	31
Fig. 9. Espectro de RMN ^{13}C del <i>N</i> -(carboximetil)aspartato de trimetilo (39) en CDCl_3 a 100 MHz.	32
Fig. 10. Ampliación del espectro de RMN ^{13}C acoplado del <i>N</i> -(carboximetil)aspartato de trimetilo (39) en CDCl_3 a 100 MHz.	33
Fig. 11. Espectro de RMN ^1H del 2,3-dicarbometoxi-4-hidroxipirrol (51) en CDCl_3 a 400 MHz.	39
Fig. 12. Espectro de RMN ^{13}C del 2,3-dicarbometoxi-4-hidroxipirrol (51) en CDCl_3 a 100 MHz.	40
Fig. 13. Espectro de RMN ^1H del <i>N</i> -carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (52) en D_2O a 400 MHz.	43
Fig. 14. Espectro de RMN ^{13}C del <i>N</i> -carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (52) en D_2O a 100 MHz.	44
Fig. 15. Ejemplos de β -lactamas sintéticas.	45

ABREVIATURAS

AcO	acetato
J	constante de acoplamiento
eV	electronvolts
Et	etilo
Fig	figura
°C	grados centígrados
g	gramos
Hex	hexano
h	hora
MHz	megahertz
Me	metilo
ml	mililitros
mm	milímetros
ppm	partes por millón
%	porcentaje
p.f	punto de fusión
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

I. INTRODUCCIÓN

Los alcaloides son sustancias que existen en la naturaleza con una diversidad de estructuras y actividades farmacológicas sumamente variada [1], estos tienden a ser amargos, lo que sirve como un mecanismo químico de defensa de las plantas contra los herbívoros, generalmente básicos, de ahí su nombre, “como álcalis” [2]. Pueden dividirse en tres grandes categorías:

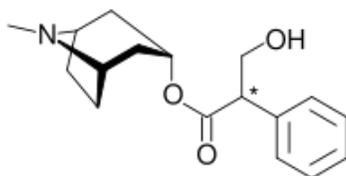
- ◆ Alcaloides verdaderos: muestran una amplia variedad de actividad fisiológica, son básicos, normalmente contienen nitrógeno en un anillo heterocíclico, se sintetizan a partir de aminoácidos.
- ◆ Proalcaloides: conocidas como aminas biológicas, incluyen la mescalina y la *N,N*-dimetil-triptamina, son aminas simples sintetizadas a partir de aminoácidos en donde el nitrógeno no se encuentra en el anillo heterocíclico.
- ◆ Pseudoalcaloides: que no derivan de aminoácidos, incluyen dos series principales de compuestos, los alcaloides esteroidales y terpenoides.

Los alcaloides son metabolitos secundarios nitrogenados, muchas de las funciones de estos aún son desconocidas. El estudio de estas sustancias fue iniciado por químicos orgánicos del siglo XIX y de principios del siglo XX, que estaban interesados en ellas por su importancia como: drogas medicinales, venenos, saborizantes, pegamentos, aceites y ceras, entre otros usos que pueden ser aplicados de manera industrial.

El reconocimiento de propiedades biológicas de muchos metabolitos secundarios ha alentado el desarrollo de este campo de investigación, por ejemplo en la búsqueda de nuevas drogas, antibióticos, insecticidas, herbicidas.

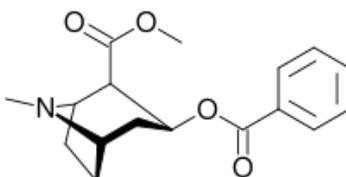
Algunos alcaloides son usados en medicina, ejemplos conocidos son [3].

Atropina: es una droga anticolinérgica extraída de *Datura stramonio* (toloache) que se emplea en medicina para disminuir los efectos muscarínicos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa, para premedicación preanestésica y para el tratamiento de la bradicardia y la asistolia. Fórmula química: $C_{17}H_{23}NO_3$ [4].



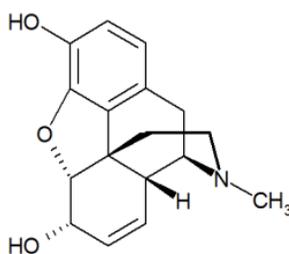
Atropina

Cocaína: es una droga estimulante del sistema nervioso central, concretamente del sistema dopaminérgico. Puede ser empleada en cirugía (como anestésico). Fórmula química es: $C_{17}H_{21}NO_4$ [5].



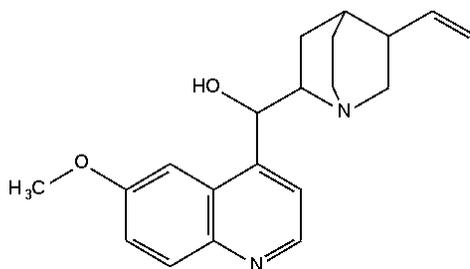
Cocaína

Morfina: es un alcaloide tipo fenantreno opiáceo cuyo sulfato se preparó por neutralización con ácido sulfúrico. Es una sustancia controlada, agonista utilizada en premedicación, anestesia, analgesia, tratamiento del dolor asociado a la isquemia miocárdica y para la disnea asociada al fracaso ventricular izquierdo agudo y edema pulmonar. Actualmente la morfina sigue siendo el analgésico clásico más eficaz para aliviar los dolores agudos, pero su utilización va decreciendo a medida que aparecen nuevas drogas sintéticas, las cuales son menos adictivas y permiten que personas alérgicas a la morfina puedan aliviar igualmente sus dolores. Fórmula química: $C_{17}H_{19}NO_3$. [6].



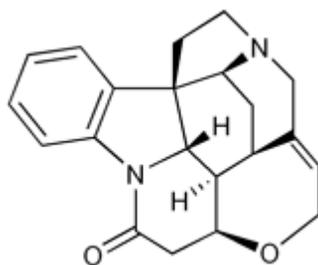
Morfina

La **quinina:** es un alcaloide natural, blanco y cristalino, con propiedades antipiréticas, antimalaria y analgésicas. Tiene un sabor amargo. Es un estereoisómero de la quinidina, se puede utilizar todavía en el tratamiento de la malaria resistente, los calambres nocturnos en las piernas y en la artritis. Fórmula química: $C_{20}H_{24}N_2O_2$ [7].



Quinina

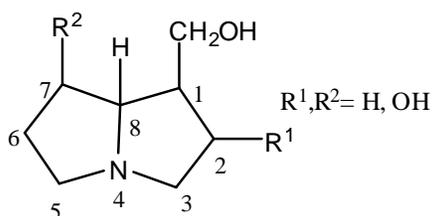
Estricnina: es un alcaloide de la *Nuez vómica* y de otras especies del género *Strychnos*. Su aspecto físico es polvo cristalino blanco, inodoro y amargo que puede ser consumido por la boca, inhalado, mezclado en una solución o dado en forma intravenosa, ya que es un potente veneno, en altas dosis produce una gran estimulación de todo el sistema nervioso central, agitación, dificultad para respirar, orina oscura y convulsiones, pudiendo llevar a un fallo respiratorio y a la muerte cerebral. Se emplea como pesticida, para matar ratas. Fórmula química: $C_{21}H_{22}N_2O_2$ [8].



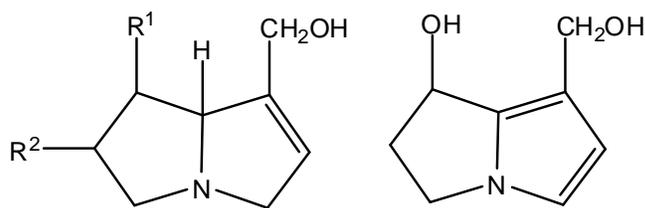
Estricnina

La solubilidad de los alcaloides y sus sales es de considerable importancia en la industria farmacéutica, tanto en la extracción del alcaloide de la planta o del hongo como en la formulación de la preparación farmacéutica final [1].

Los alcaloides de la pirrolizidina constituye un gran grupo de compuestos que contienen un núcleo pirrólico, químicamente la mayoría de estos son ésteres hepatotóxicos de bases necina, retronecina y heliotridina, algunos han demostrado ser eficaces contra el cáncer [9]. La toxicidad de los alcaloides de la pirrolizidina esta influenciado por su estructura molecular, debido a un doble enlace a nivel 1-2 y una cadena lateral esterificada C-9 [2].



Pirrolizidinas saturadas



Pirrolizidinas insaturadas

La pirrolizidina es la base de alcaloides que se encuentran en la naturaleza, principalmente en los miembros de tres familias de plantas [10]:

1.- ***Boraginaceae***, el nombre “no me olvides” lo reciben varias especies de esta familia.

2.- ***Asteraceae***, antes llamadas ***Compositae***, es una familia de plantas herbáceas anuales o perennes, que se caracterizan por agrupar las flores en una inflorescencia compuesta rodeadas de una o varias filas de brácteas.

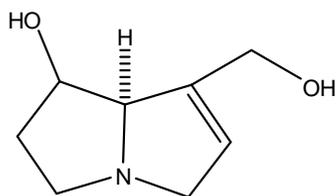
Los alcaloides se encuentran en las plantas de la subtribu *Senecioneae* y en la subtribu *Eupatorieae*.

3.- **Fabáceas** (en latín, **fabaceae**, de *faba*, "haba") son una familia de árboles, arbustos y hierbas perennes o anuales, antes llamadas **leguminosas**, y luego **papilionáceas**, por la forma de su flor, que recuerda una mariposa. Los encontramos en las plantas de la subtribu *Crotalariaceae*, principalmente en el género *Crotalaria*.

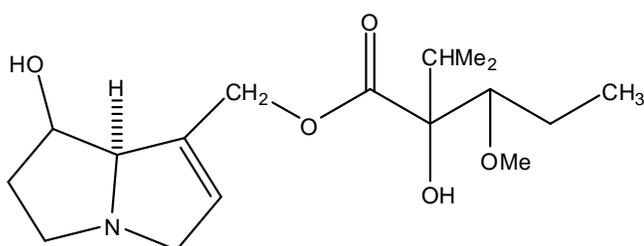
Además de ingerirse en las plantas directamente, los alcaloides de la pirrolizidina pueden ser consumidos comiendo miel de abeja, huevos y bebiendo leche; ya que estos animales se alimentan de plantas que contienen alcaloides de la pirrolizidina (principalmente de las especies de *Senecio*).

Los alcaloides de la pirrolizidina son metabolitos heterocíclicos que abarcan un gran número de compuestos que presentan actividades biológicas como hepatotóxicidad, pneumotoxicidad y nucleotoxicidad (mutagénesis, carcinogénesis y antimicótico) y farmacéuticas con un funcionamiento terapéutico.

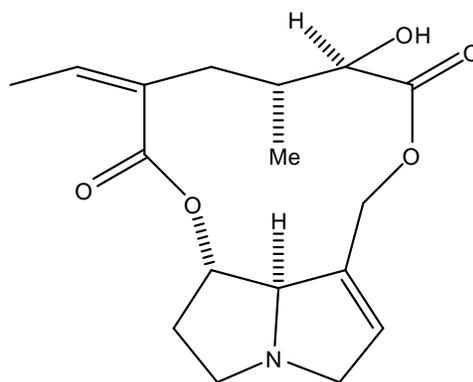
La base necina de alcaloides de la pirrolizidina es ejemplificada por la retronecina (1), heliotrina (2) y senecionina (3) todas muestran hepatotóxicidad aguda.



retronecina (1)



heliotrina (2)



senecionina (3)

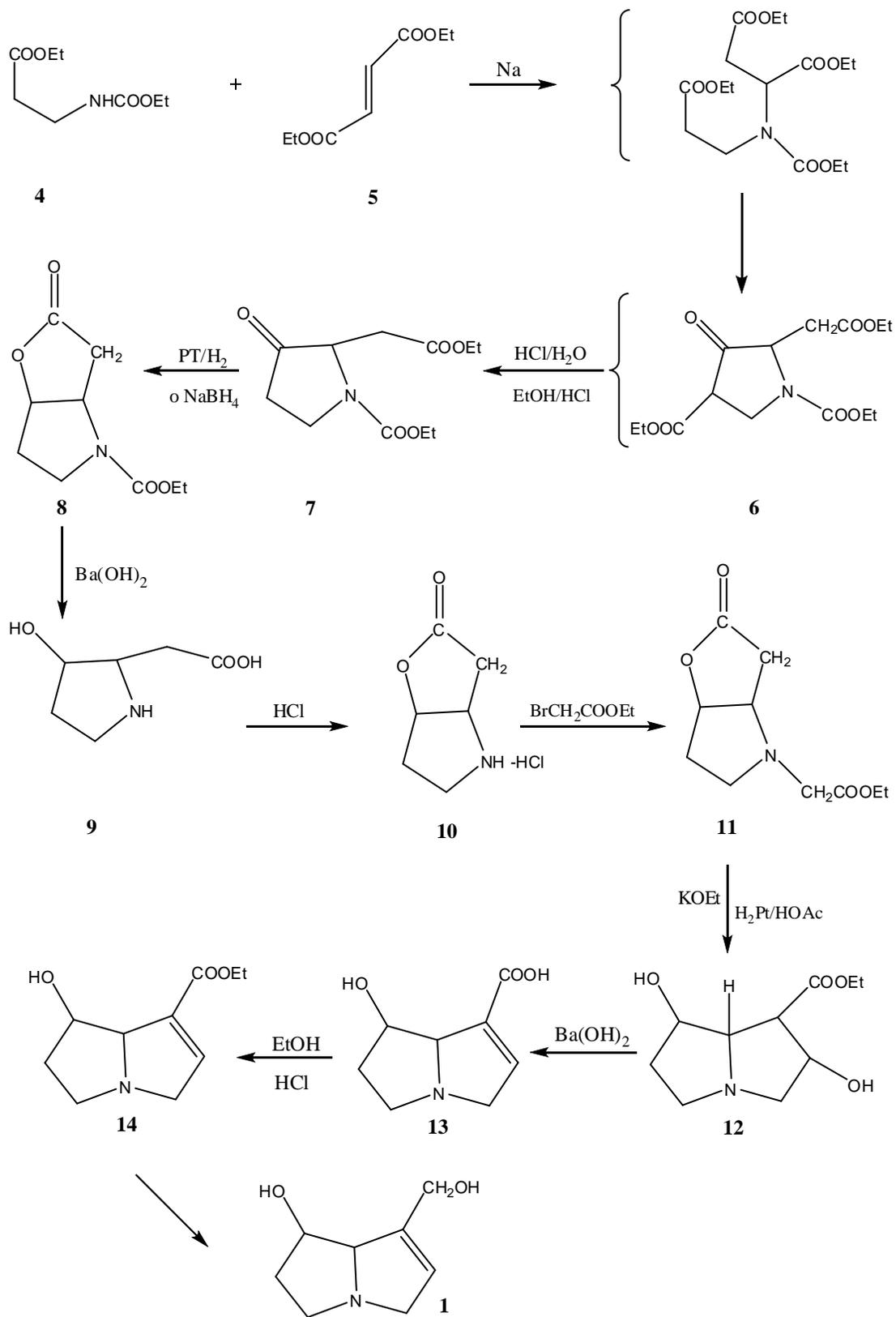
La (+)-retronecina (1), es la más común de las bases necina, se ha aislado de la especie *Senecio* y *Crotalaria*, se encuentra en una gran variedad de alcaloides, como en *monocrotalina*, *senecionina* y *retrocina*. Desde la primera síntesis de la retronecina en la forma racémica por Geissman y Waiss en 1962, la síntesis total de alcaloides de la pirrolizidina ha sido un asunto atractivo para los químicos en la síntesis orgánica, debido a sus polifuncionales estructuras y a la actividad biológica [11]. Las pirrolizidinas son bases necina ya que tienen en común el azabicyclo, estas bases se presentan como mono-alcoholes, dioles y trioles. Se han reportado nuevas rutas sintéticas de pirrolizidinas racémicas, pero la síntesis de compuestos ópticamente activos aparece desde la primera síntesis asimétrica de pirrolizidinas por Robins y Sakdarat en 1979 [12].

II. ANTECEDENTES

La retronecina (**1**) es una de las bases de los alcaloides pirrolizidínicos más común, se han descrito varias rutas de síntesis aunque hasta ahora todas tienen cierto grado de complejidad para su obtención.

2.1 SÍNTESIS TOTAL DE (+)-RETRONECINA

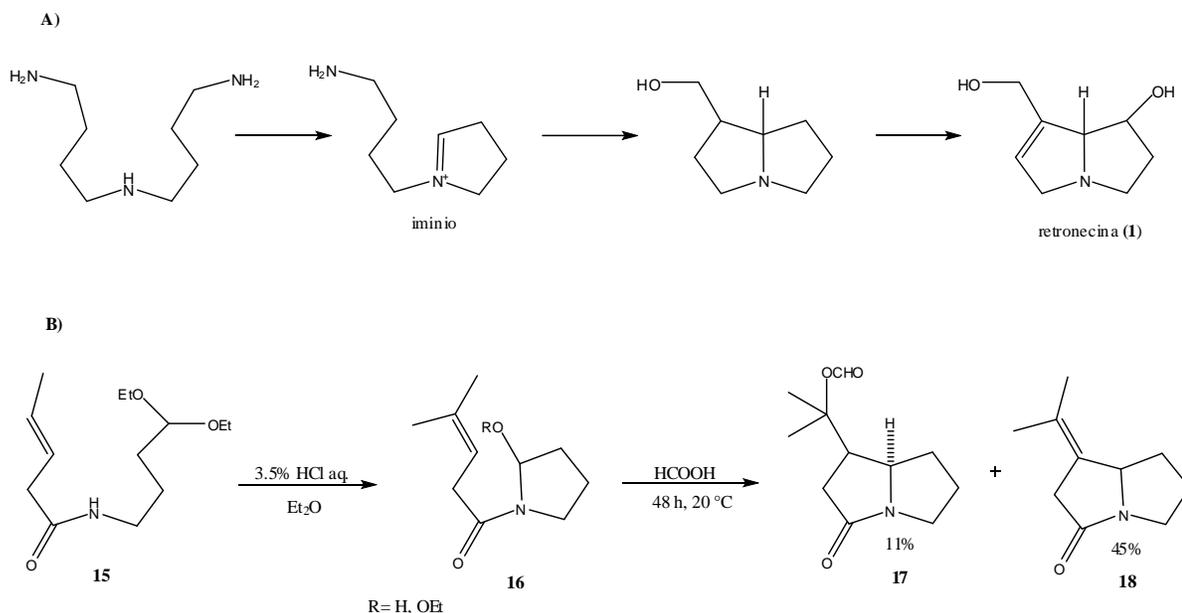
Waiss y Geissman describieron la síntesis total de (+)-Retronecina (**1**) [13], a partir de los compuestos **4** y **5** (esquema 1), haciéndolos reaccionar con sodio cuya hidrólisis, descarboxilación y esterificación generaron el intermediario **7**, el cual fue reducido con NaBH₄ para formar **8**, que posteriormente fue tratado con Ba(OH)₂ obteniendo **9** el cual mediante tratamiento con HCl formo la lactona **10**, la cual fue alquilada con BrCH₂COOEt y posterior reducción dio **12**. Después de una deshidratación, esterificación y reducción se obtuvo **1**.



Esquema 1. Síntesis total de (+)-Retronecina 1.

2.2 CICLIZACIÓN DE IONES DIALQUILAMINAS A PIRROLIZIDINAS

En la ruta **A** (esquema 2) se describió la biosíntesis de la retronecina (**1**) donde se tuvo como intermediario un ion iminio, que se formó a partir de la dialquilamina. Con base en esta biosíntesis Marson describió la reacción de la ruta **B**, donde se formó la pirrolidina con un RO⁻ en la posición α- al nitrógeno similar al esqueleto iminio, con ácido fórmico, se formó el biciclo de la pirrolizidina lo que confirmó un proceso similar a la biosíntesis [14].



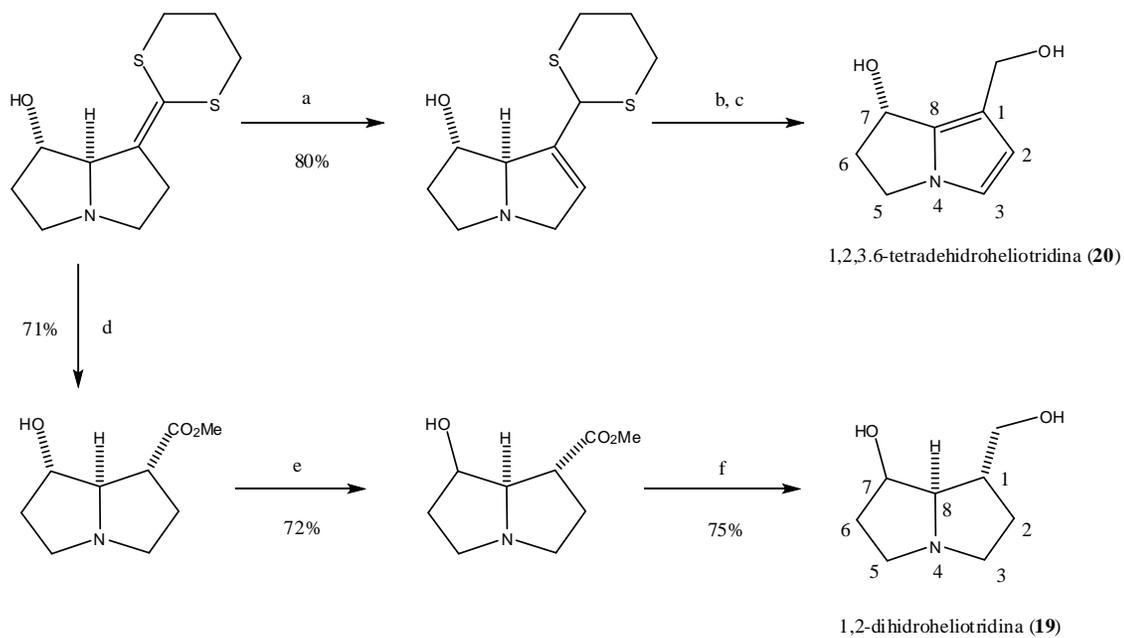
Esquema 2. Reacción tendiente a la síntesis de retronecina (1**) basada en la biosíntesis.**

2.3. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA PIRROLIZIDINA

Richard Chamberlin y colaboradores [15] reportaron la síntesis de dioles derivados de la heliotridina (esquema 3). Por un lado el intermediario bicíclico que tiene el doble enlace exocíclico se isomerizó a la posición endocíclica con LDA y MeOH, este se trató con NaBH₄ y después con HgCl₂ formando 1,2,3,6-tetradehidroheliotridina (**20**), la cual posee un anillo aromático, este producto de relevante importancia o sus derivados pueden ser preparados a través de la estrategia presentada en este trabajo, donde se sintetizó el pirrol **49**, el cual se aromatizó con Na.

Por otro lado, también se describe (esquema 3) la síntesis de **19** la cual posee los dos anillos saturados pero donde sucede una epimerización en el carbono que posee el grupo hidroxilo secundario, esto muestra la flexibilidad de poder preparar los isómeros de la retronecina.

Como se puede ver la preparación del pirrol **49** abre varias posibilidades de síntesis ya sea alcaloides aromáticos o saturados, así como estereoisómeros donde cambia la configuración en los centros quirales en los anillos.

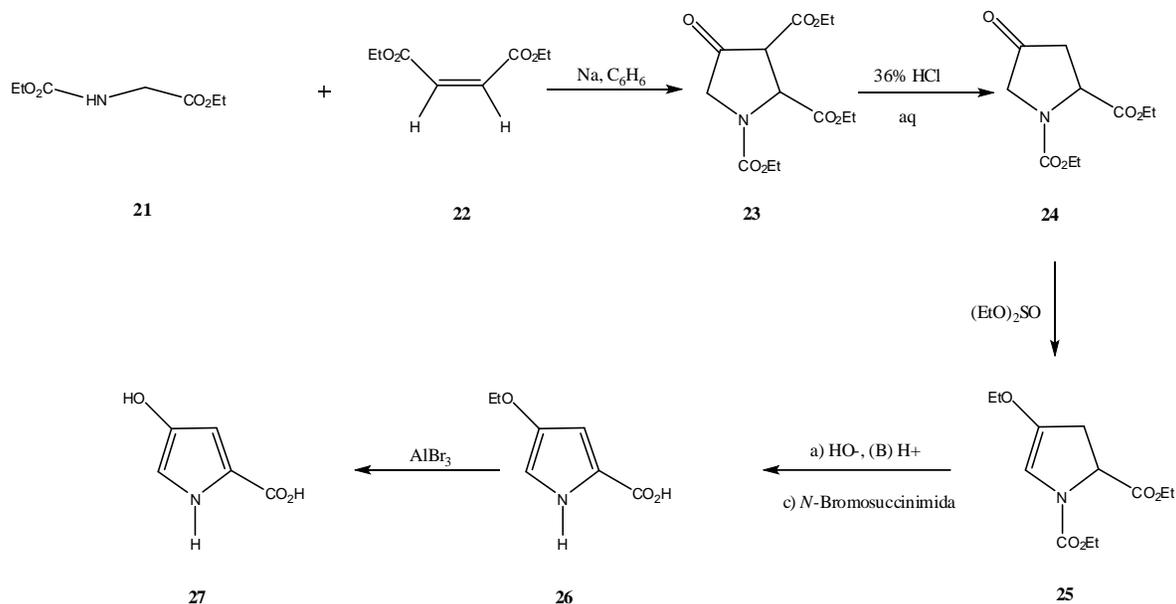


(a) LDA, MeOH (b) NaBH₄ (c) HgCl₂, MeCN-H₂O, CaCO₃ (d) HgCl₂·HCl-MeOH, CF₃CO₂H (e) H₂/PtO₂, 20 °C, 4h (f) LiAlH₄ [12]

Esquema 3. Síntesis de derivados de la pirrolizidina.

2.4 HIDROXIPIRROLES

A. Richard describió la síntesis de hidroxipirroles [16], a partir del glicinato de etilo (**21**) y maleato de etilo (**22**) (esquema 4), haciéndolos reaccionar con Na y C₆H₆ existiendo una adición 1,4 obteniendo el derivado de la pirrolidona **23**, posteriormente fue tratado con HCl para ser hidrolizado y descarboxilado obteniendo **24**. Después de una etilación del tautómero da **25**, el cual bajo hidrólisis y descarboxilación da **26**, finalmente con AlBr₃ dio **27**.

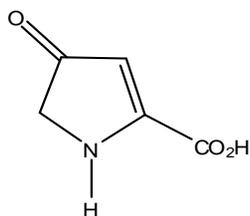


Esquema 4. Preparación de 2-carboxi-4-hidroxipirrol.

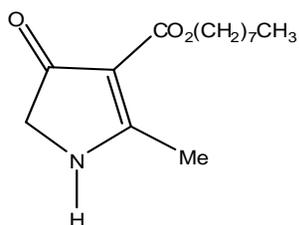
El 3-hidroxipirrol no ha sido preparado aún, aunque se ha obtenido su derivado 2-carboxílico (esquema 4), en general los 3-hidroxipirroles son poco comunes [16].

El ácido 2-carboxílico **27** no produce color con las sales férricas (en contraste con el ácido 2-piridincarboxílico), produce un color violeta oscuro con cloruro ferrico y se oxida fácilmente para formar un colorante azul.

Aunque el espectro de absorción en el ultravioleta del hidroxiaácido 2-carboxílico se parece en forma general al del etoxiaácido **26** es posible que el compuesto **27** exista como su tautómero. Ejemplos que respaldan esta idea es el compuesto **28** y **29** donde los estudios espectroscópicos han probado en forma concluyente que estos poseen la estructura presentada [16].



28



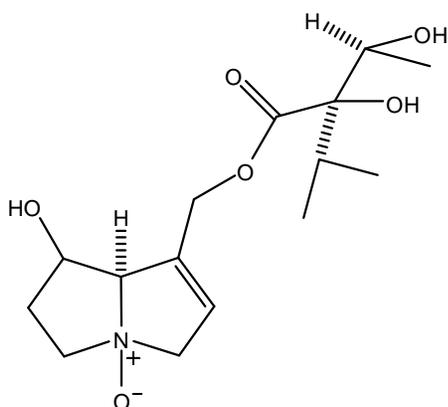
29

III. JUSTIFICACIÓN

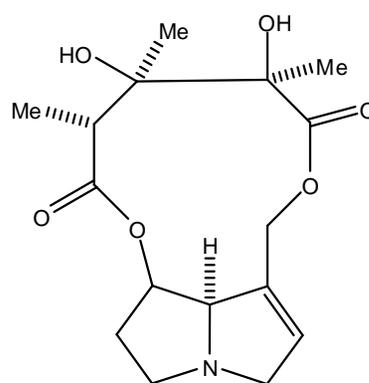
El desarrollo de la síntesis de compuestos orgánicos es de gran importancia debido a que un número importante de sustancias sintéticas son utilizadas en las diferentes ramas de la química, por ejemplo en la industria farmacéutica, en la industria de los alimentos, la industria textil, entre otros. La dificultad para sintetizar una molécula depende de la complejidad de ésta y de la estrategia utilizada en su síntesis, esto lleva a que una síntesis muy compleja y laboriosa no sea útil comercialmente por el alto costo que esto implica, por ello se sigue investigando sobre síntesis prácticas con reactivos accesibles y novedosos que puedan realizar transformaciones químicas evitando muchas etapas.

El presente trabajo es una continuación de la "Síntesis de precursores de bases de alcaloides pirrolizidínicos" [17] que sirven de intermediarios en la obtención de alcaloides u otros compuestos que tengan importancia desde el punto de vista biológico basado en antecedentes de sustancias naturales. Algunos de los alcaloides que interesan son los de la pirrolizidina debido a su abundancia en plantas, principalmente en las del género *Crotolaria* y *Senecio* [11] así como a los efectos biológicos que han presentado algunos de ellos [12]. Los resultados obtenidos han permitido sintetizar heterociclos que pueden ser la base para la obtención de dichos alcaloides, pero también otros heterocíclicos que pueden ser utilizados para la síntesis de antibióticos con estructuras β -lactámicos y analgésicos piridinicos.

El *N*-óxido de indicina (**30**) y monocrotalina (**31**) son alcaloides que tienen el anillo de la pirrolizidina y poseen actividad antitumoral [12].



N-óxido de la indicina (**30**)



monocrotalina (**31**)

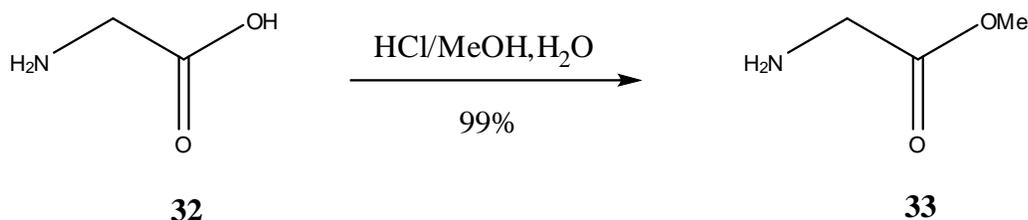
En el presente proyecto se busca sintetizar moléculas que puedan servir en el futuro al hombre en la cura de alguna enfermedad, o en alguna otra función. Sin embargo también se analiza la parte química donde se estudia las técnicas de síntesis, la identificación de moléculas a través de métodos espectroscópicos y el análisis incluso tridimensional de moléculas que químicamente aportan nuevos conocimientos a la química orgánica.

IV. OBJETIVO

Sintetizar compuestos heterociclos precursores para la síntesis de alcaloides derivados de la pirrolizidina, al igual que se ha dado pauta para sintetizar otro tipo de heterociclos de interés biológico y con estructuras diferentes.

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La primera reacción para este trabajo es la preparación del éster metílico de la glicina (**33**) (esquema 5) a partir de la glicina (**32**), MeOH, H₂O y HCl_{gas} como catalizador, esta ya se había realizado [17], ahora mejorando el rendimiento de 62.5 a 99 %. A diferencia de la técnica anterior se cambió la forma de purificación, en este trabajo el producto se obtuvo por precipitación lo que hace más práctico el proceso. Cabe hacer mención que el compuesto obtenido es comercial y que tiene importancia biológica ya que inactiva la enzima enolasa del músculo de pollo [18].



Esquema 5. Síntesis del aminoacetato de metilo (33)

En la figura 1 y 2 se muestran los espectros del aminoacetato de metilo (**33**), en el espectros de RMN de ¹H (figura 1) se observa una señal a 3.80 ppm correspondiente al NH, otra señal en 3.90 ppm que se asignó al metileno y por último una en 4.78 ppm del grupo metoxi. En la espectroscopía de RMN de ¹³C (figura 2) existen tres señales, una en 168.81 ppm del carbonilo, otra en 53.49 ppm que pertenece al metoxi y en 40.19 ppm para el metileno.

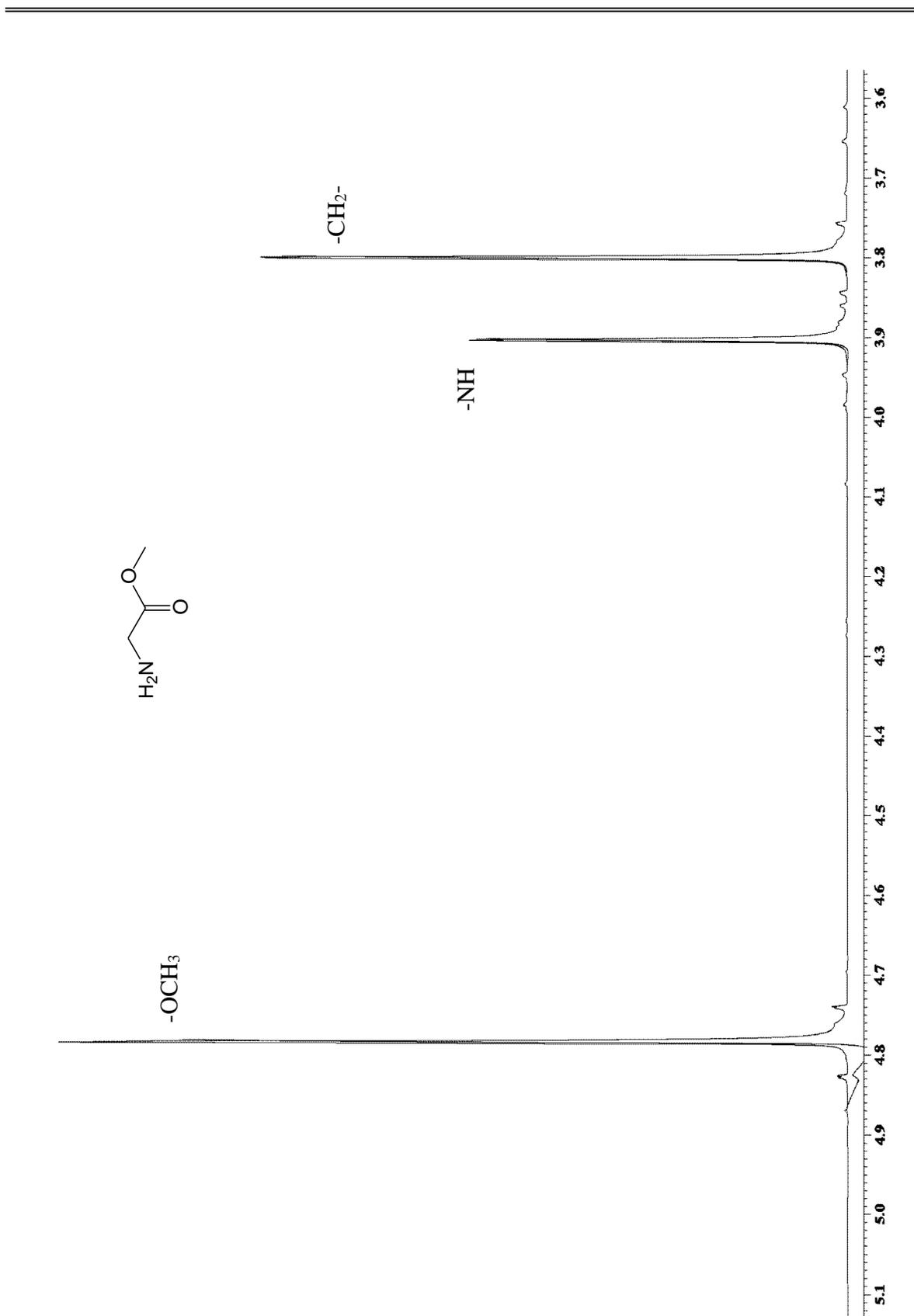


Figura 1.- Espectro de RMN ^1H del aminoacetato de metilo (33) en D_2O a 400 MHz.

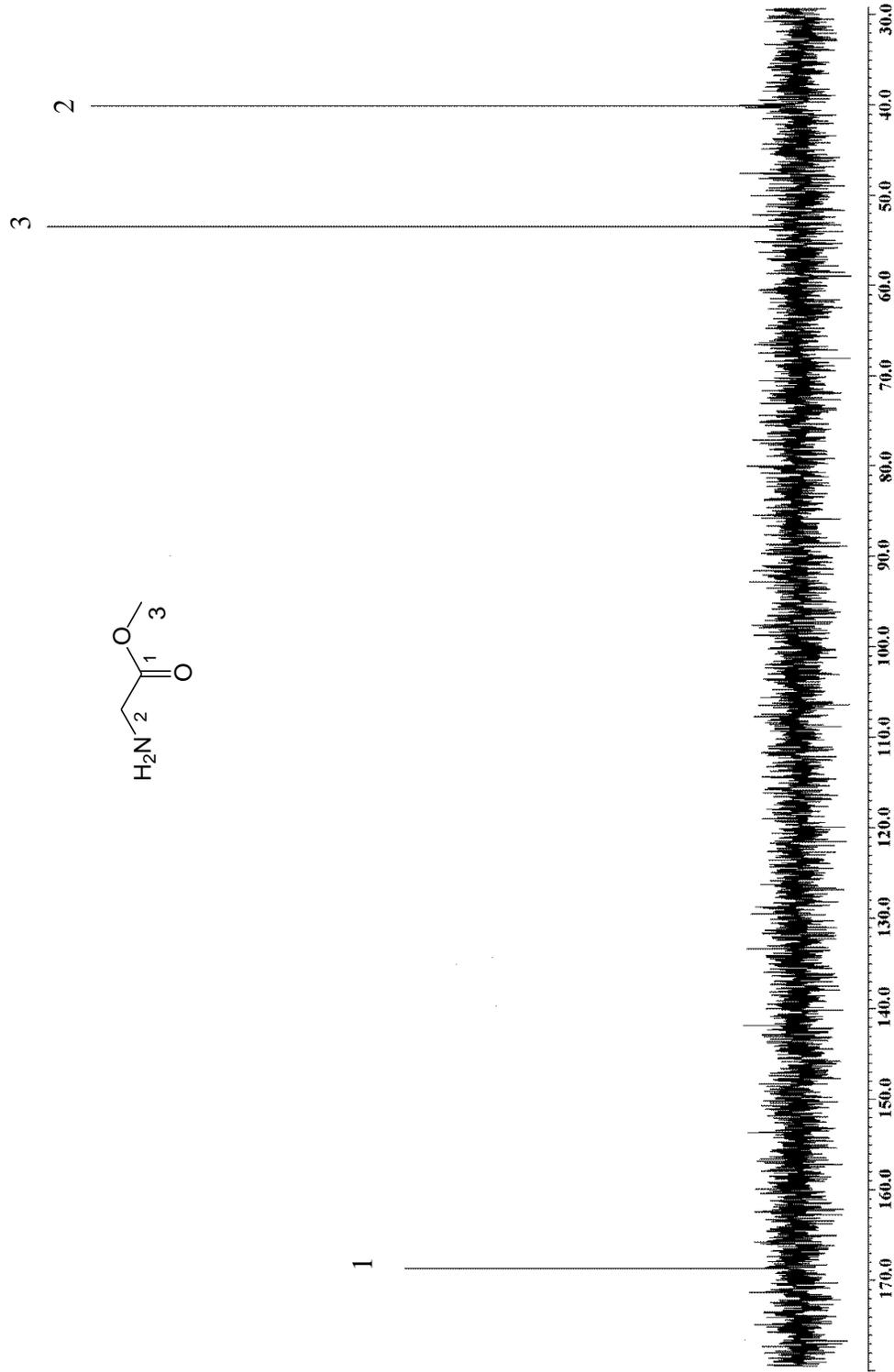
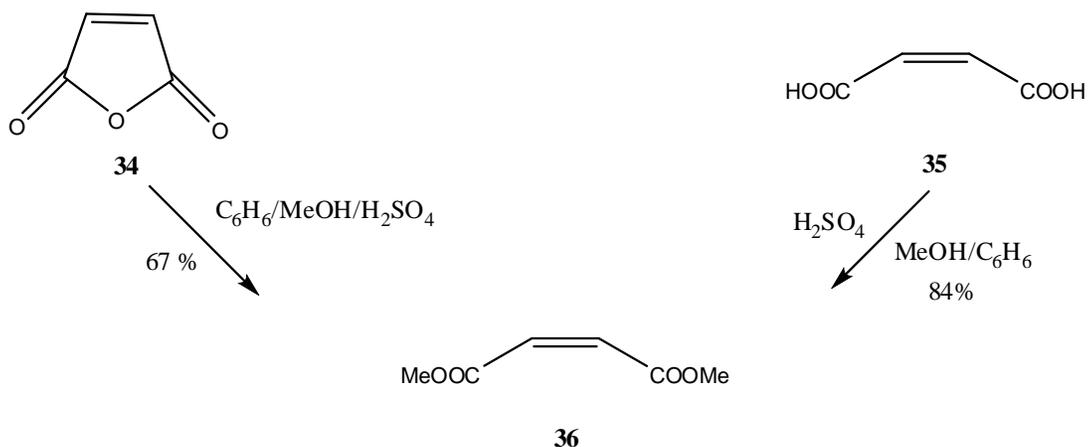


Figura 2.- Espectro de RMN ^{13}C del aminoacetato de metilo (33) en D_2O a 100 MHz.

Con la finalidad de obtener el éster que después reaccionaría con el aminoacetato de metilo (**33**), se preparó el maleato de metilo (**36**) (esquema 6), a partir del anhídrido maleico (**34**), H₂SO₄, benceno y MeOH, obteniendo un rendimiento del 67 %. El maleato de metilo (**36**) fue preparado previamente a partir del ácido maleico (**35**), MeOH, H₂SO₄ y benceno durante 12 h a reflujo, obteniendo un rendimiento del 84% [17]. Se hizo con la finalidad de tener una fuente alterna de la síntesis del maleato de metilo (**36**), aunque predominó el rendimiento de la reacción ya antes realizada [17] con un 84%.

En la figura 3 y 4 se muestran los espectros del maleato de metilo (**36**), el espectro de RMN de ¹H (figura 3) del primero mostró una señal simple en 3.72 ppm correspondiente a los grupos metoxilo y otra en 6.20 ppm correspondiente a los dos protones vinílicos, el espectro de RMN ¹³C (figura 4) mostró en 165.6 ppm la señal del grupo carbonilo, a 129.7 ppm la de los carbonos vinílicos y en 52.0 ppm la de los grupos metilo.



Esquema 6. Síntesis del maleato de metilo (36).

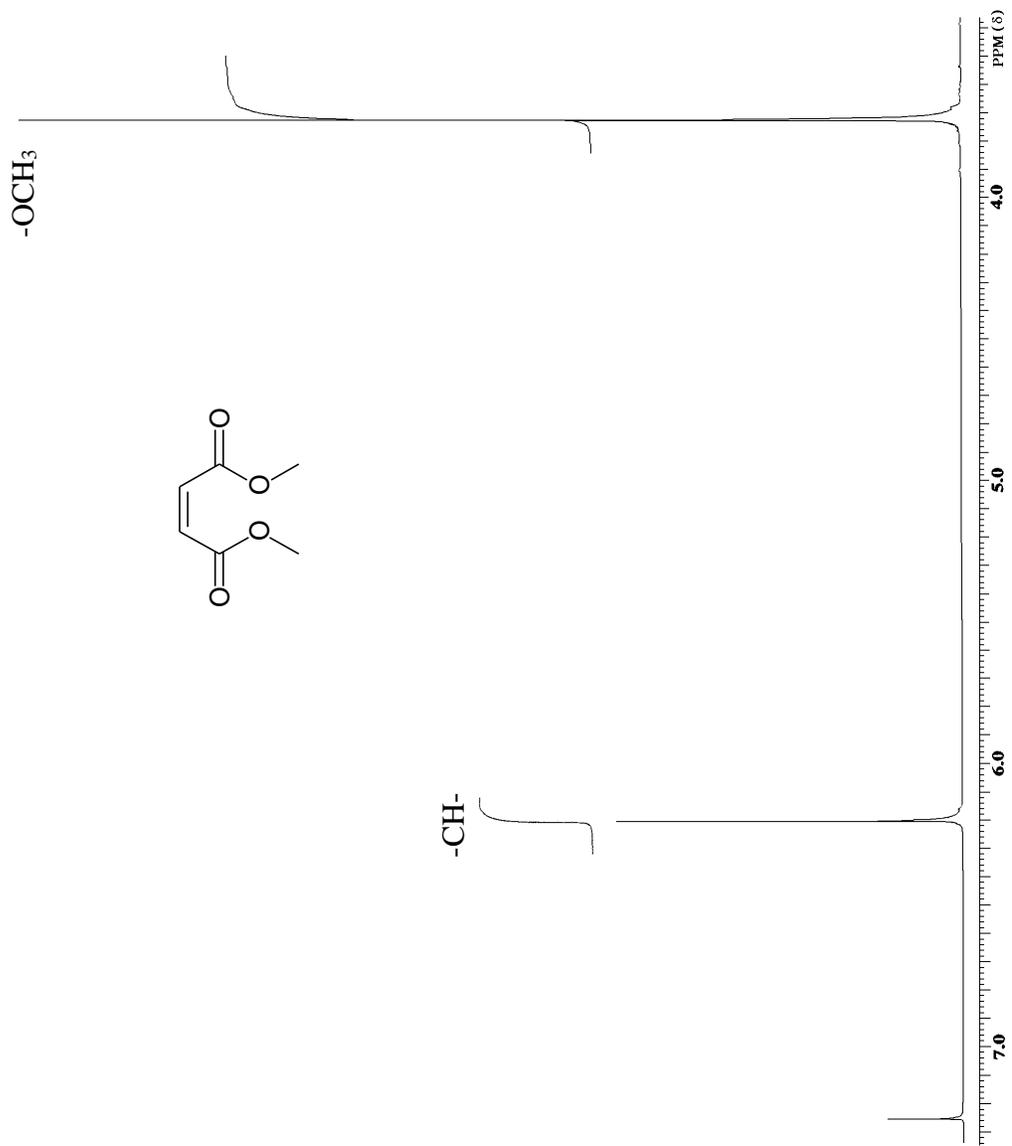


Figura 3.-Espectro de RMN ^1H del maleato de metilo (36) en CDCl_3 a 400 MHz.

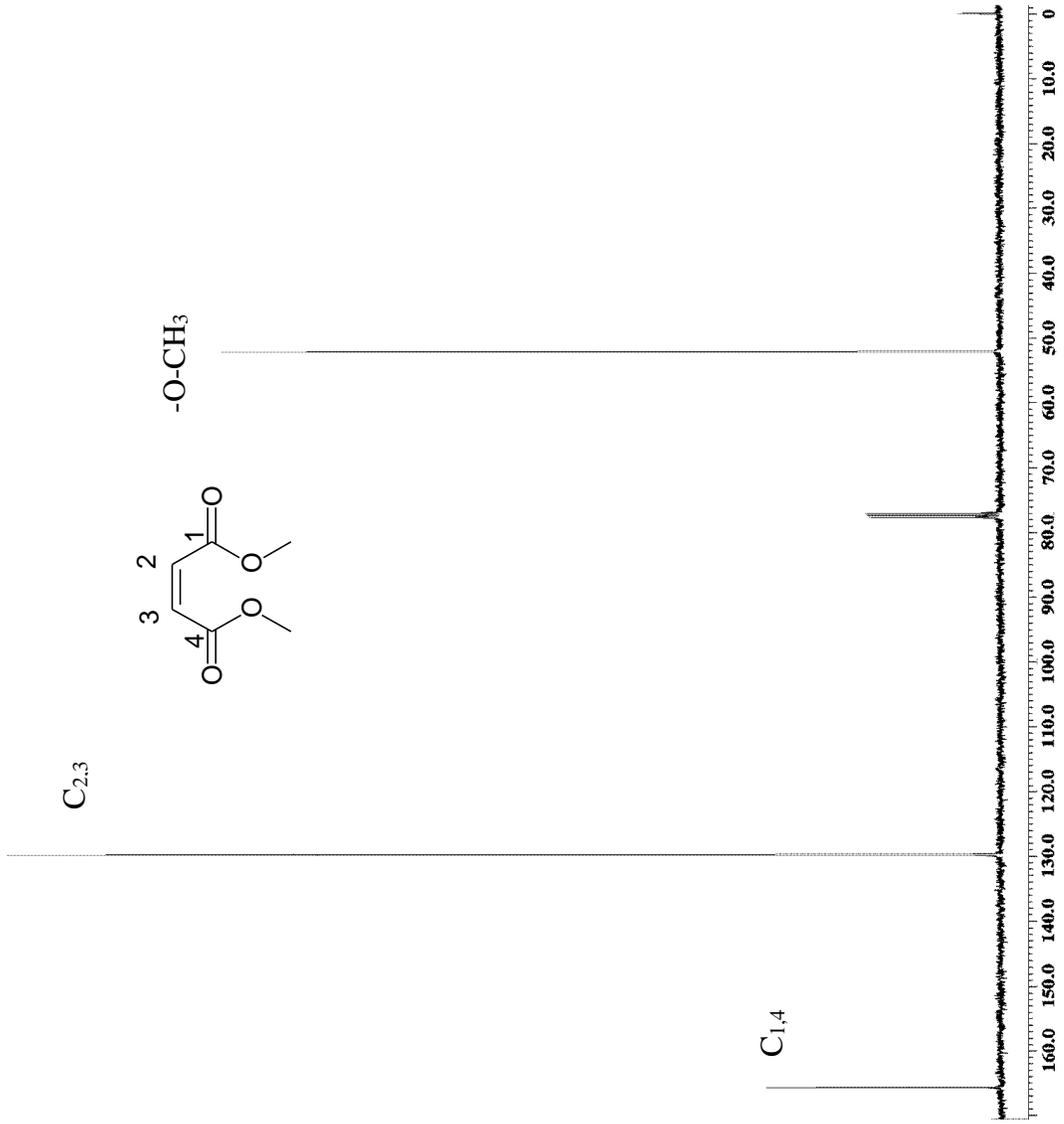
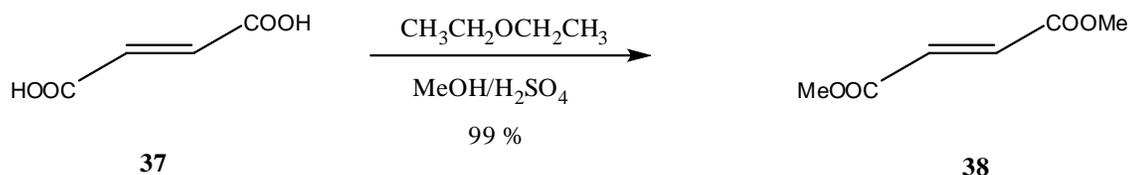


Figura 4.-Espectro de RMN ^{13}C del maleato de metilo (36) en CDCl_3 a 100 MHz.

También, se preparó el éster metílico del ácido fumarico (**38**), a partir del ácido fumarico (**37**), H₂SO₄, éter etílico y MeOH (esquema 7).



Esquema 7. Síntesis del fumarato de metilo (**38**).

Se probaron cuatro técnicas para esta reacción, como se indica en la tabla siguiente con el fin de optimizar el rendimiento, se observó que al llevar a cabo la reacción con éter etílico como disolvente, se obtuvo el mejor rendimiento (99 %).

	MÉTODO #1	MÉTODO #2	MÉTODO #3	MÉTODO #4
DISOLVENTE	Benceno	Diclorometano	Eter Etílico	Metanol
TIEMPO	19 h	19 h	19 h	19 h
TEMPERATURA	80 °C	40 °C	33-34 °C	64.7 °C
RENDIMIENTO	77 %	97 %	99 %	96%

En la figura 5 y 6 se muestran los espectros del fumarato de metilo (**38**) en el de RMN de ¹H (figura 5) mostró la señal de los grupos metoxilo en 3.81 ppm y la de los protones vinílicos en 6.87 ppm, el espectro de RMN de ¹³C (figura 6) resultó ser idéntico al del maleato de metilo (**36**).

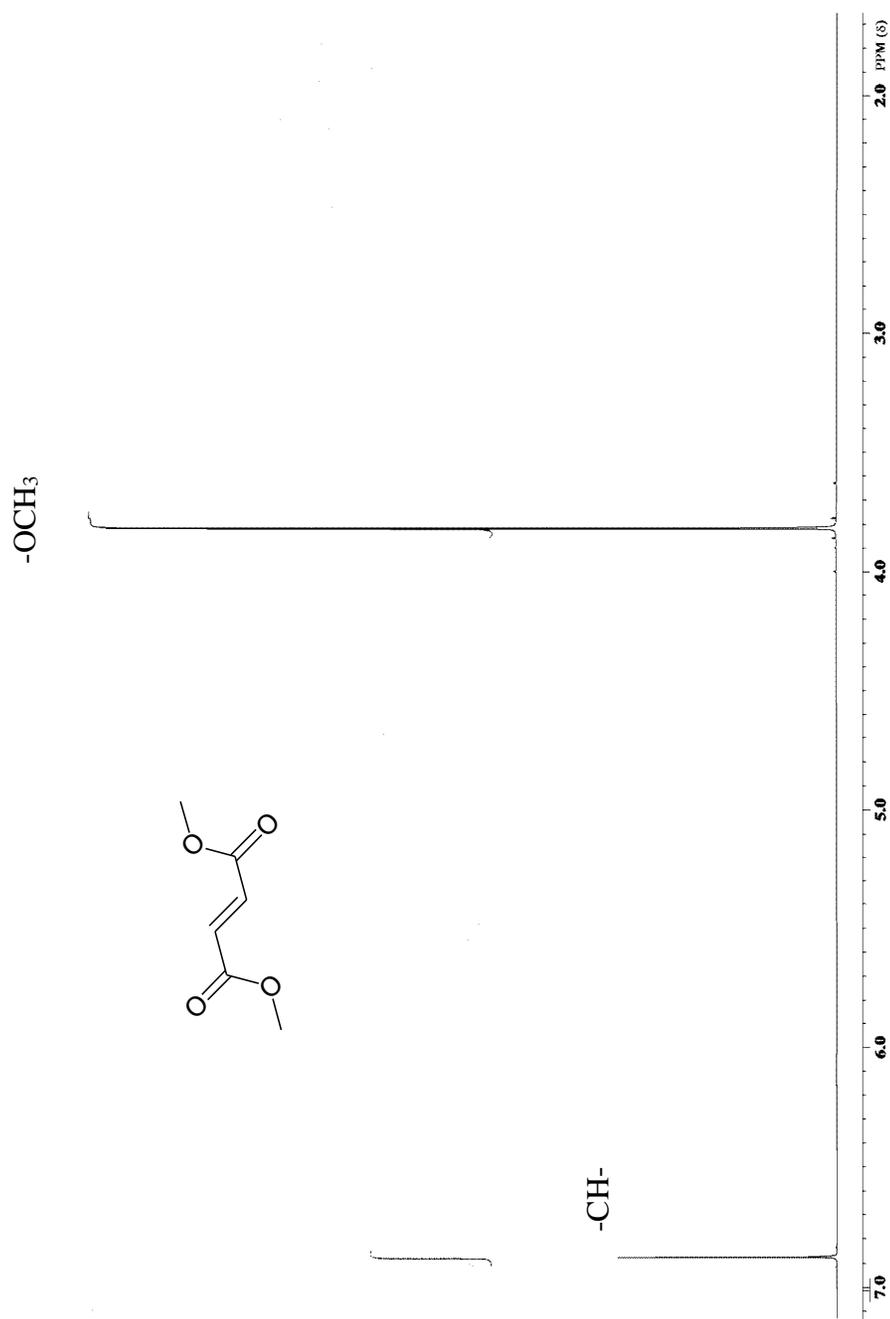


Figura 5.-Espectro de RMN ^1H del fumarato de metilo (**38**) en CDCl_3 a 400 MHz.

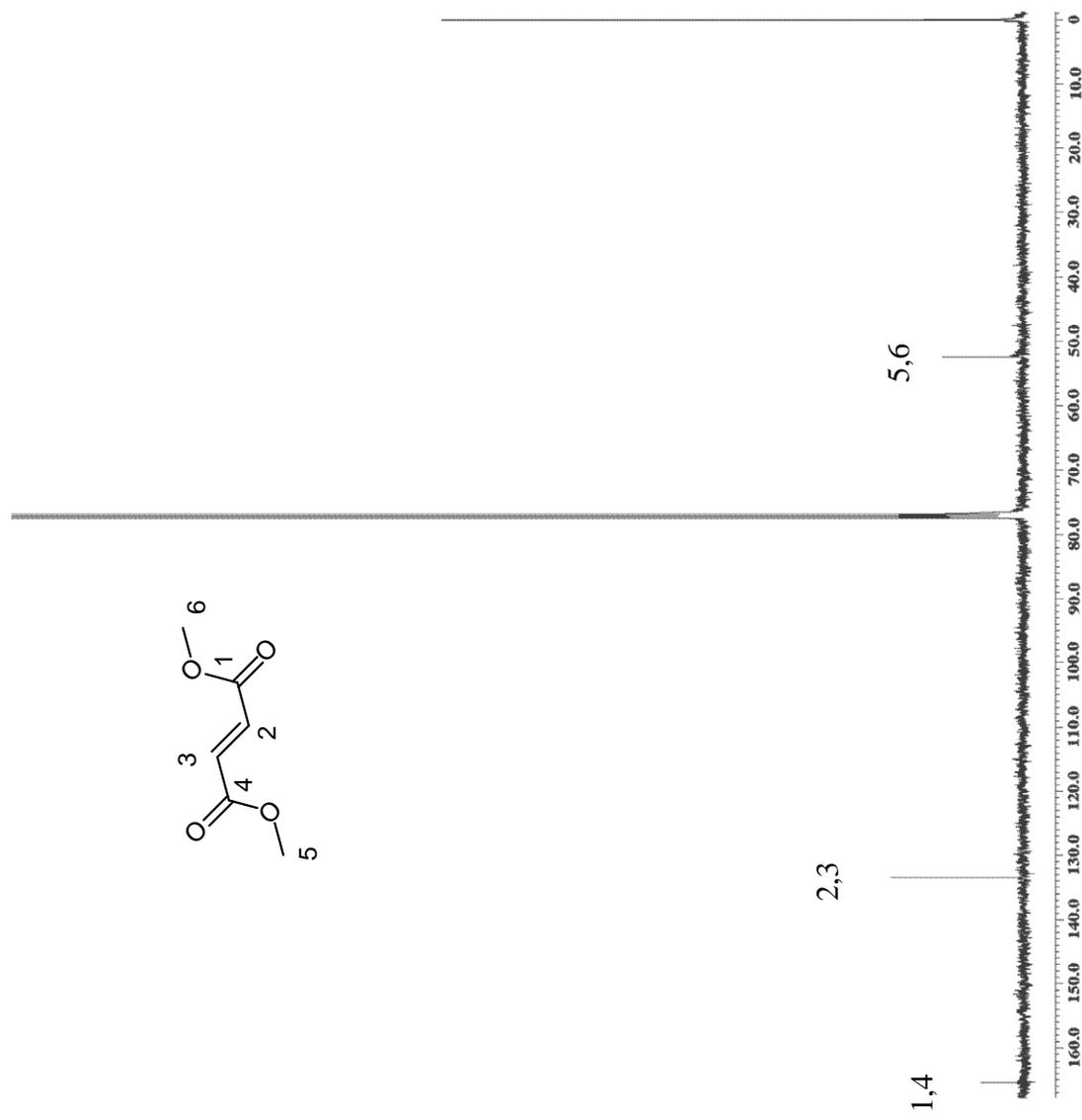
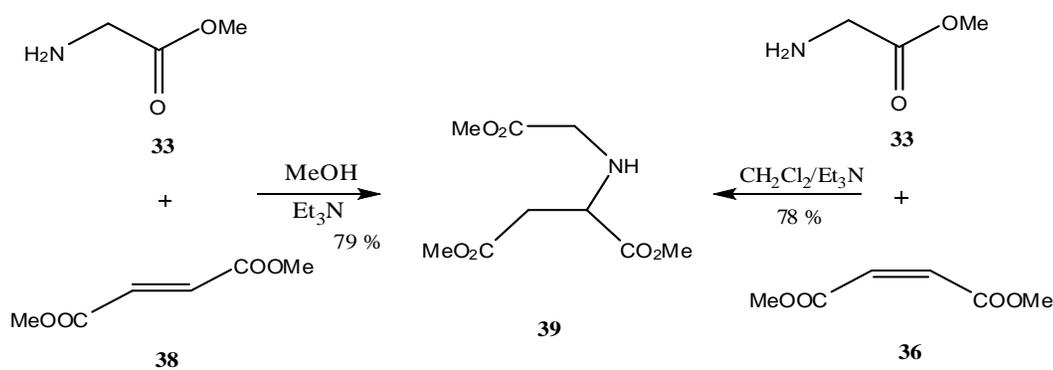


Figura 6.-Espectro de RMN ^{13}C del fumarato de metilo (38) en CDCl_3 a 100 MHz.

Una vez preparado el éster metílico del ácido fumarico (**38**), se procedió a hacer la reacción con el éster de la glicina (**33**). El aminoacetato de metilo (**33**) y el fumarato de metilo (**38**) (esquema 8), se hicieron reaccionar a través de una reacción de adición 1,4, obteniendo el compuesto *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**), la reacción se hizo en MeOH a reflujo durante 19 h, el rendimiento fue relativamente bueno (79%).

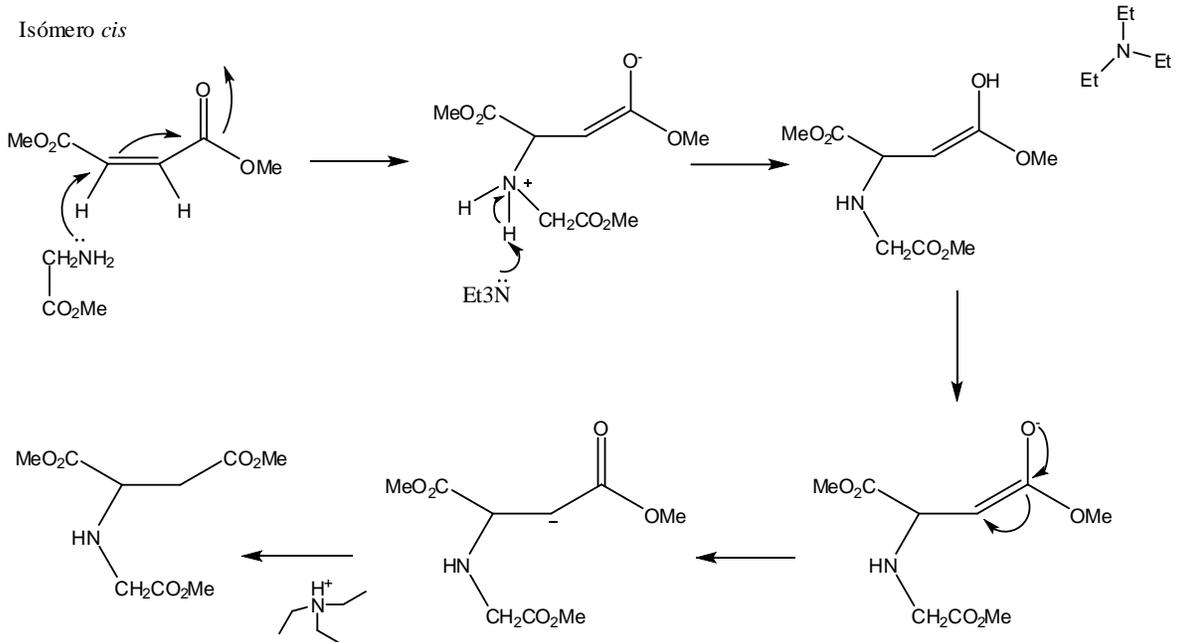
Cabe mencionar que este producto se obtuvo también a partir del éster metílico del ácido maleico (**36**) y del glicinato de metilo (**33**), usando diclorometano como disolvente dando así un rendimiento de 78% [17].



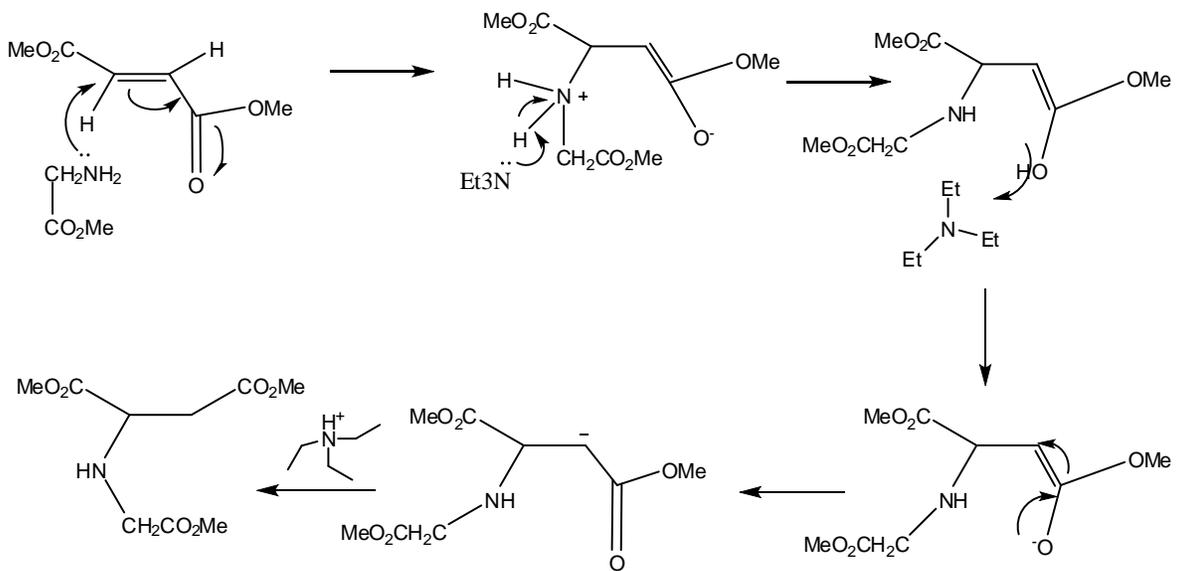
Esquema 8. Síntesis del *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (39).

La explicación de que se obtiene el mismo compuesto **39** a partir de los isómeros geométricos *cis* y *trans* **36** y **38** se debe a que es una reacción de adición donde se forma un intermediario enol y que el doble enlace pasa a ser un enlace sencillo que permite la rotación libre, (esquema 9).

Isómero *cis*



Isómero *trans*

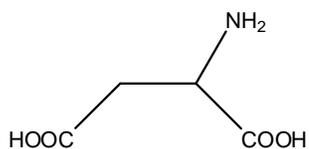


Esquema 9. Mecanismo de reacción del maleato y fumarato de metilo con glicinato de metilo.

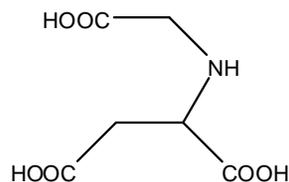
Existen reportes donde el ácido *N*-(carboximetil)aspártico (**39**) fue sintetizado a partir del ácido maleico (**37**) y de la glicina (**32**) [19]. En esta reacción se ve la versatilidad de poder obtener el *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**) a partir de ambos isómeros.

Se encontró en la literatura que el ácido *N*-(carboximetil)aspártico (**41**) se hizo reaccionar con vanadio dando complejos estéreoisómeros lo que lo ubica como un buen ligante de metales [19], podría haber la posibilidad de que el éster metílico también presente esa característica.

También se encontró en la literatura que el ácido aspártico (**40**) es igual llamado ácido asparagínico, es uno de los aminoácidos no esenciales*. El ácido aspártico (**40**) es importante en la síntesis del ADN, de la urea y como neurotransmisor cerebral. Principalmente **40** se encuentran en la caña de azúcar y en las melazas.



ácido aspartico (**40**)



ácido *N*-(carboximetil)aspártico (**41**)

* "No esencial" significa que el cuerpo lo produce incluso si las personas no obtienen dicho aminoácido de los alimentos que ingiere.

En la figura 7, 8 y 9 se muestran los espectros de masas, del *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**); en el espectro de masas (figura 7) se observan señales importantes debido a la pérdida de MeOH a 201, de •COOMe a 174 m/e y •CH₂CO₂Me a 174 m/e correspondiente al pico base +Además se observan pérdidas sucesivas a 56 m/e debido a la pérdida de •COOMe a partir de 114 m/e que se formó con la pérdida de •OMe y de NHCH₂CO₂Me. En el espectro de RMN de ¹H (figura 8) se observaron 3 señales a 3.74 ppm, 3.71 ppm y 3.69 ppm que integran para 9 H, por lo que se les asignó a los grupos metoxi, y por debajo de una de ellas a 3.67 ppm una señal doble que se le asignó al CH y en 3.5 ppm se le asignó al CH₂ en posición α respecto al N, en 2.77 ppm al CH₂ en posición β respecto al N y una señal simple a 1.16 ppm correspondiente al NH. Para el espectro de RMN de ¹³C (figura 9) se observaron tres señales correspondientes a los grupos carbonilo en 173.2 ppm, 172.9 ppm y 171.9 ppm, en 56.8 ppm se asignó al C₁, en 51.7 ppm, se distinguió una señal de un grupo metoxi, y a 51.4 ppm se observa el solapamiento de 2 señales que corresponden a los 2 grupos metoxi restantes, en 48.8 ppm del C₅ y en 37.3 ppm el C₂.

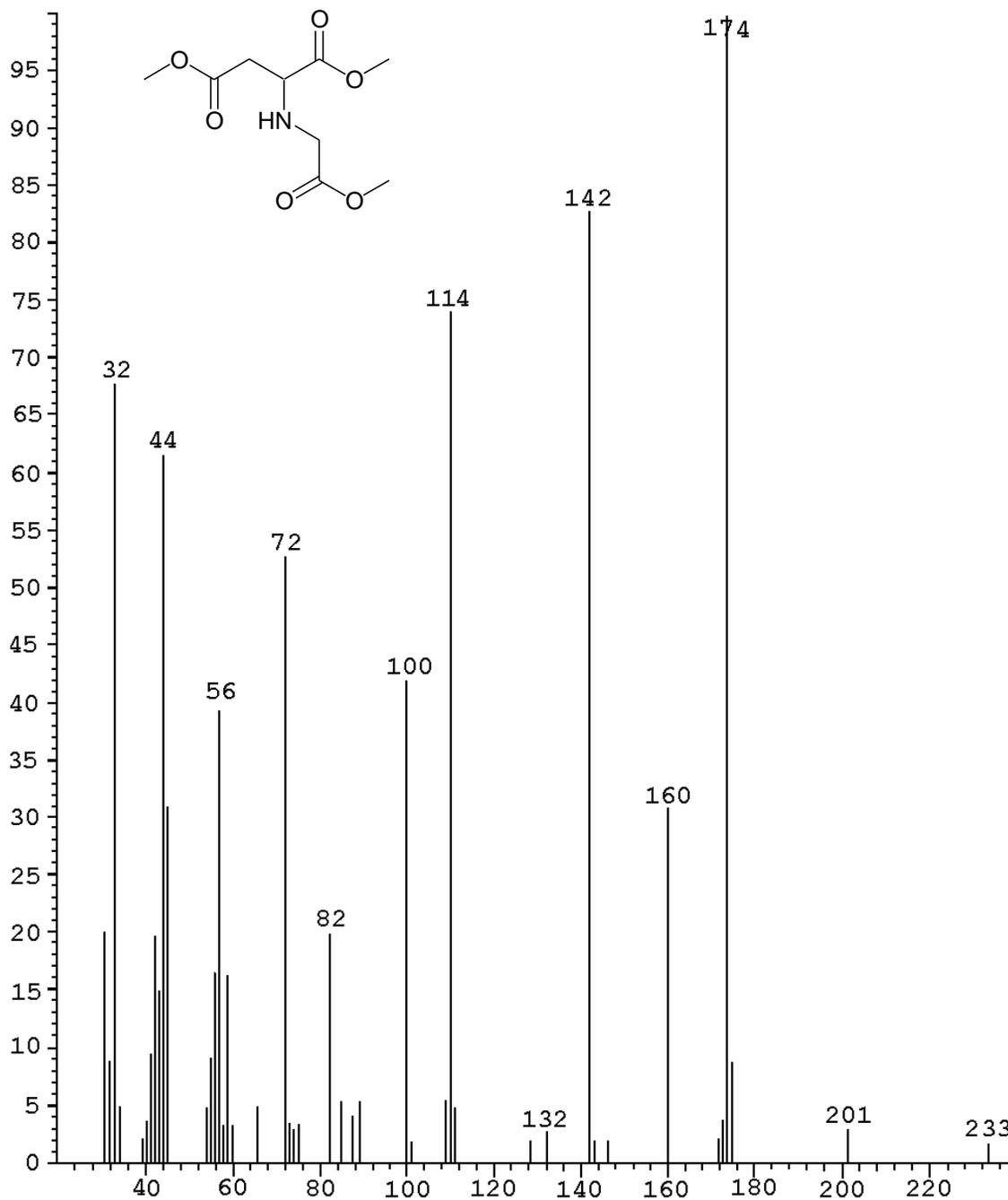


Figura 7 - Espectro de masas del *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**).

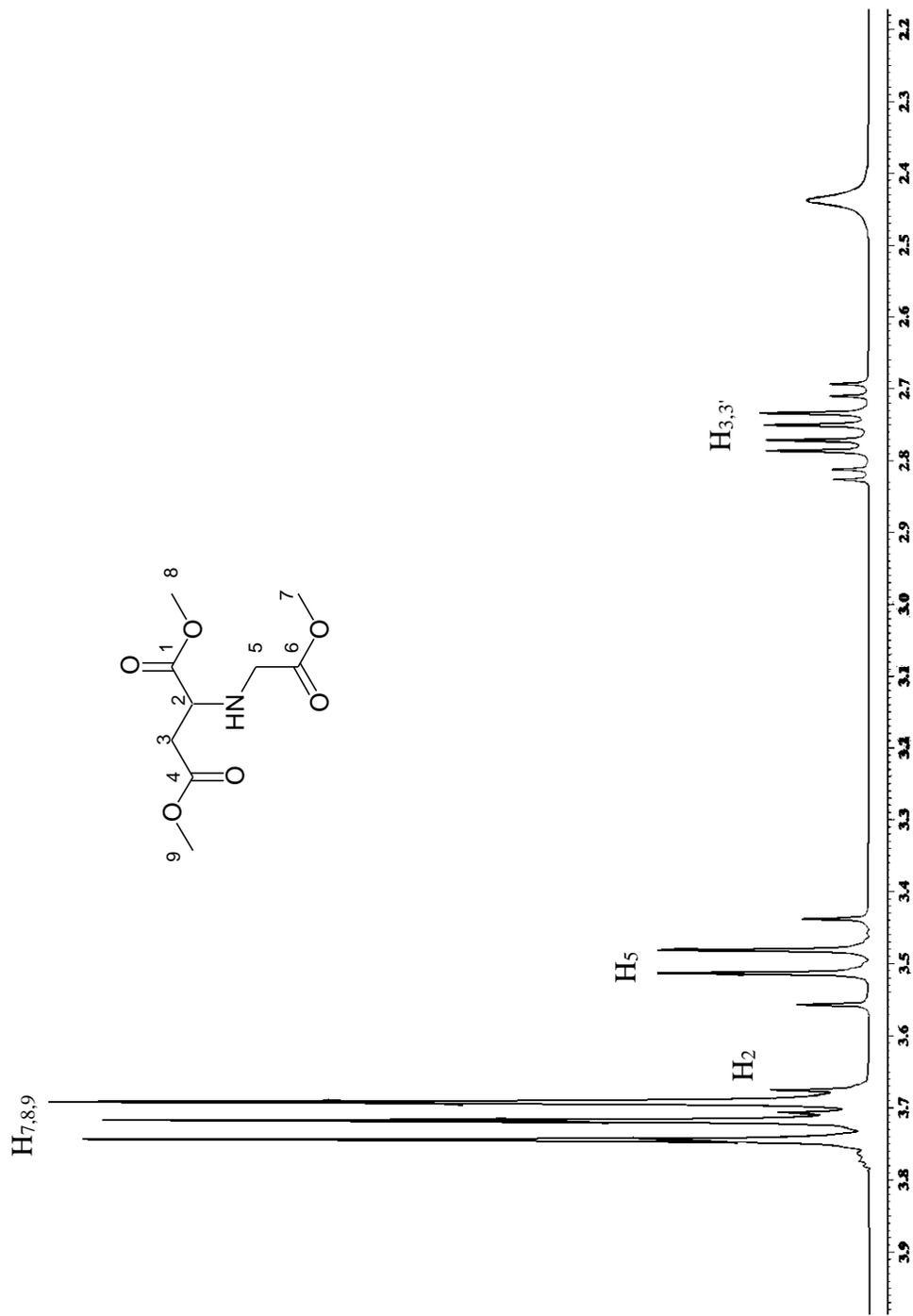


Figura 8.- Espectro de RMN ^1H del *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo en CDCl_3 a 400 MHz.

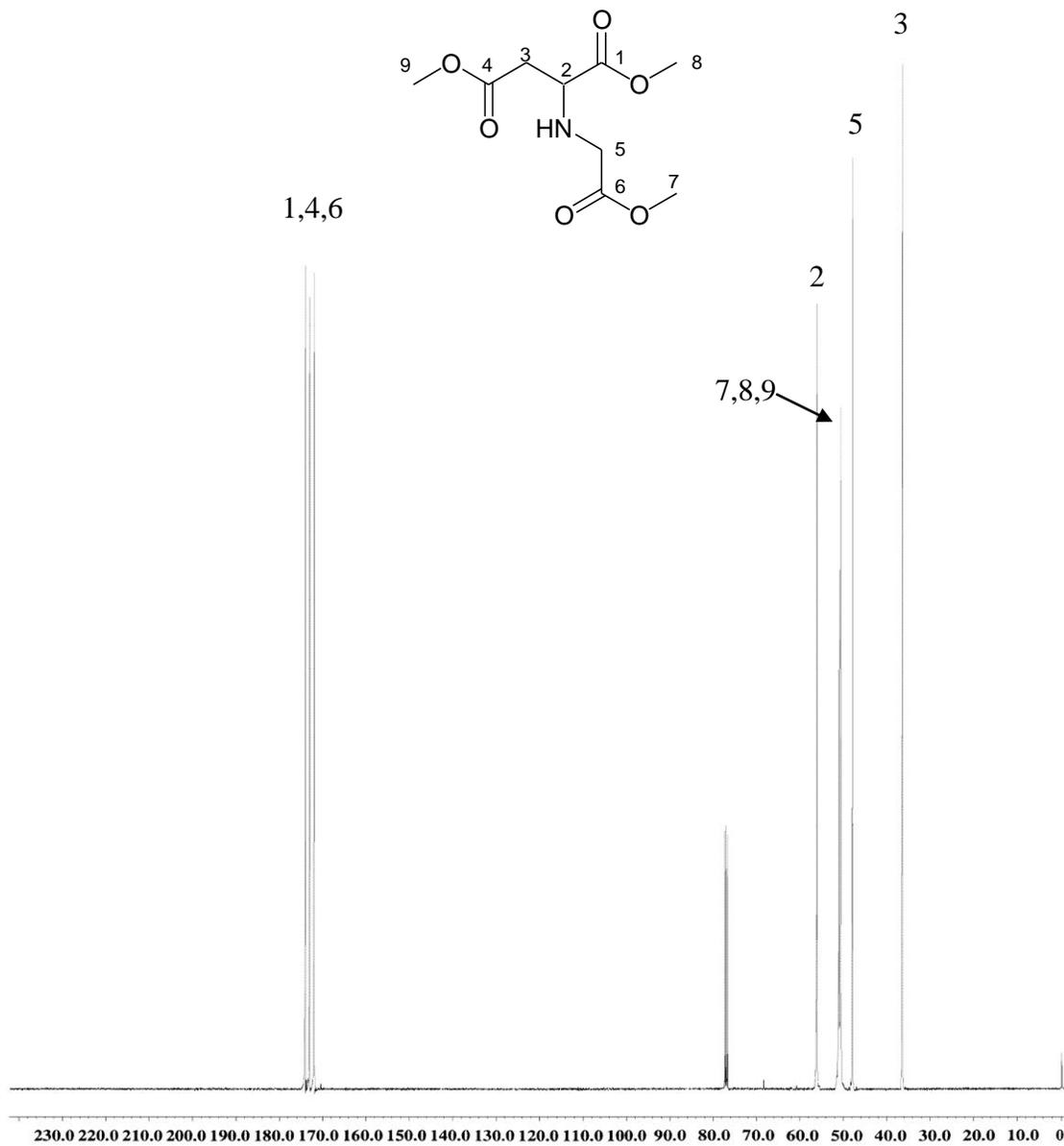


Figura 9.- Espectro de RMN ¹³C del *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (39) en CDCl₃ a 100 MHz.

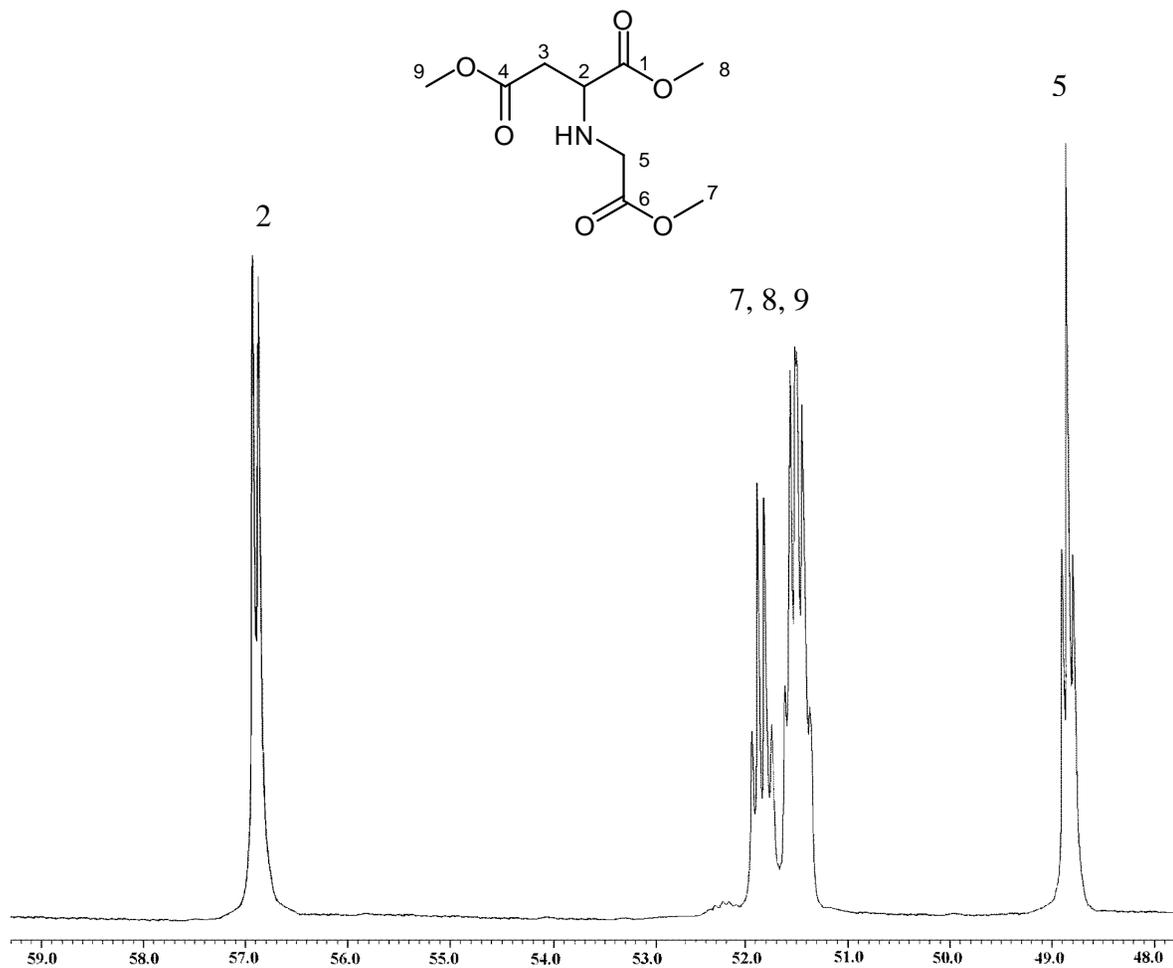
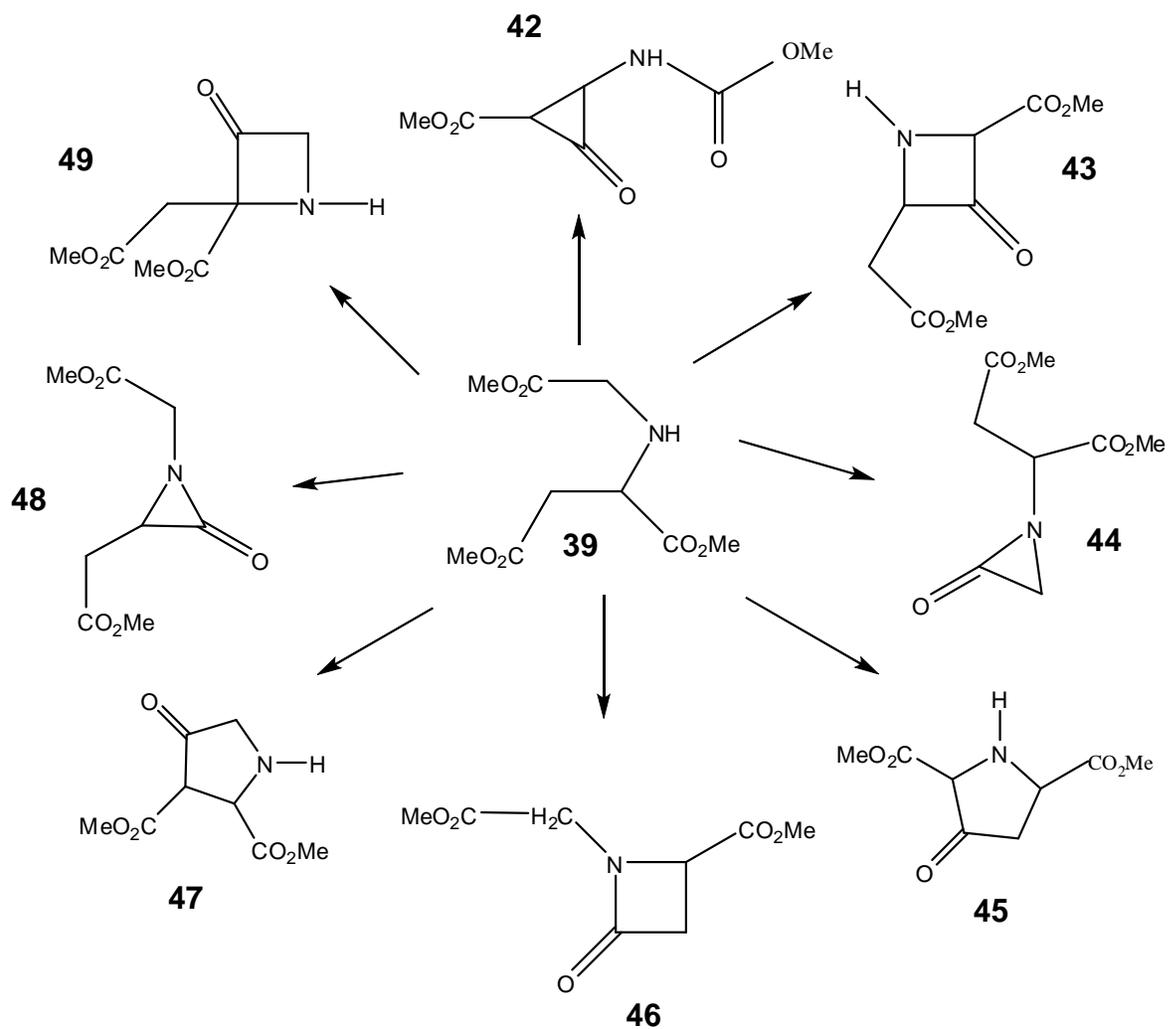


Figura 10.- Ampliación del espectro de RMN ¹³C acoplado del *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo en CDCl₃ a 100 MHz.

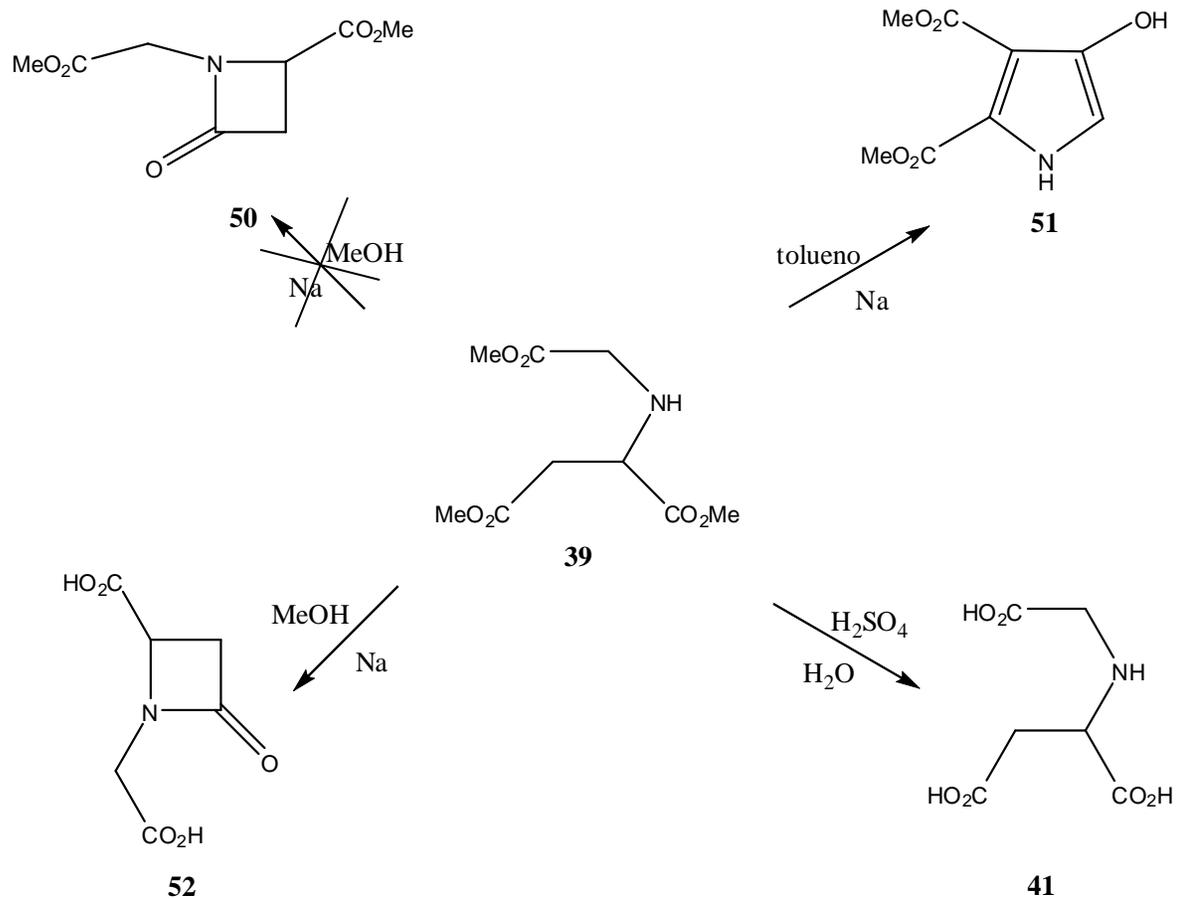
El compuesto obtenido *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**) posee características multifuncionales ya que la presencia de tres grupos carboxilatos y el grupo amino amplía las posibilidades de reacción de los hidrógenos α a los carbonilos, esto puede implicar una serie de reacciones tipo aldólica y en teoría poder formar productos de ciclización de diferente tamaño de anillo como se muestra (esquema 10), cuando se somete a condiciones básicas.

Se distingue la posibilidad de formar tres tipos de anillos de 3, 4 y 5 átomos, se sabe que por probabilidad es más fácil formar un ciclo de cuatro que de tres miembros cuando es una reacción intramolecular, en este caso existe baja probabilidad de formar el de 3 átomos debido a que tiene un ciclo con mucha tensión. Por ello los ciclos de cuatro y cinco átomos son más factibles.



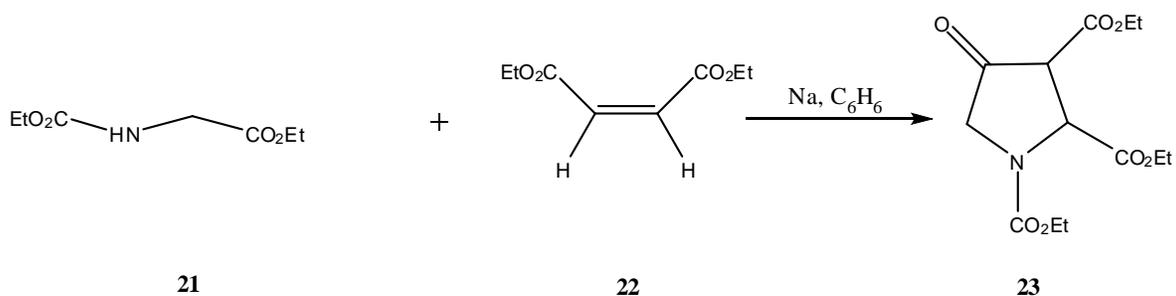
Esquema 10.- Posibles reacciones de ciclización en medio básico de (39).

Por tal razón el compuesto *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**) se hizo reaccionar (esquema 11) bajo diferentes condiciones.

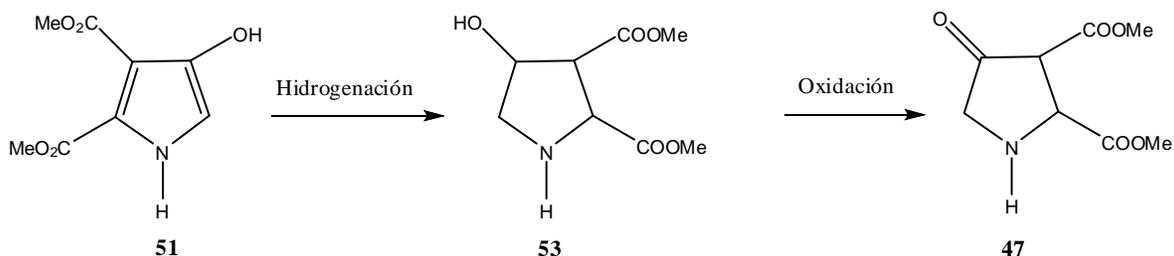


Esquema 11. Productos de reacción de (**39**).

Sin embargo cuando se llevó a cabo una de las reacciones de **39** en condiciones similares a la reportada por A. Richard [16], donde hace reaccionar el *N*-(carboxietil)glicinato de etilo (**21**) con maleato de etilo (**22**) donde se obtiene el derivado de la pirrolidina (**23**). A pesar de que se modificaron condiciones de reacción no se logro obtener el compuesto esperado **47**, siempre se produjo el compuesto aromático 2,3-dicarbometoxi-4-hidroxipirrol (**51**); esta reacción tiene relevancia debido a que existen pocos métodos para obtener 3-hidroxipirroles (**23**).

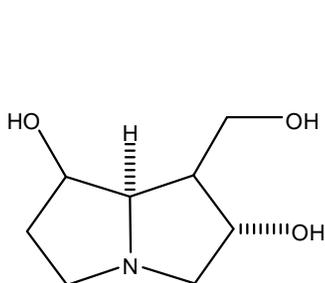


El 2,3-dicarbometoxi-4-hidroxipirrol (**51**) obtenido, no se encuentra reportado en la literatura y tiene relevancia debido a que puede servir de base para preparar derivados de los alcaloides de la pirrolizidina u otros compuestos similares que tiene el grupo 3-hidroxipirrol (**23**), por ejemplo (esquema 12) se puede reducir el anillo aromático para obtener **53**, el cual puede ser oxidado obteniendo **47** para dar la cetona similar a la deseada **23** [16].

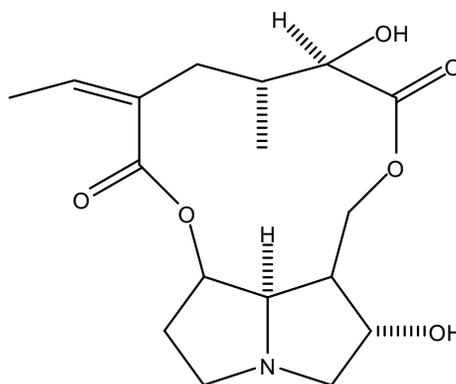


Esquema 12. Posible ruta para preparar 47.

Algunos alcaloides pirrolizidínicos que se pueden preparar a partir del derivado de la pirrolizidina son la (-)-rosmarinecina (**54**) y rosmarinina (**55**), ya que poseen un hidroxilo en la posición 3.



(-)-rosmarinecina (**54**)



rosmarinina (**55**)

En la figura 11 y 12 se muestran los espectros del 2,3-dicarbometoxi-4-hidroxipirrol (**51**), en el espectro de RMN ¹H (figura 11) observo señales únicamente de =CH- a 6.4 ppm, dos metoxilos a 3.92 ppm y 3.89 ppm, mientras que para el espectro de RMN de ¹³C (figura 12) se observan dos señales de carbonilo en 160.8 ppm y 161.0 ppm, en 152.0 ppm una banda ancha que corresponde al C unido al OH, en 125.0 ppm y 108.5 ppm los carbonos 3 y 2 respectivamente, así como en 101 ppm de C-5 y 52.5 ppm, 51.5 ppm los grupos metoxi de esta forma, podemos asumir que es el único producto extraíble del crudo de reacción.

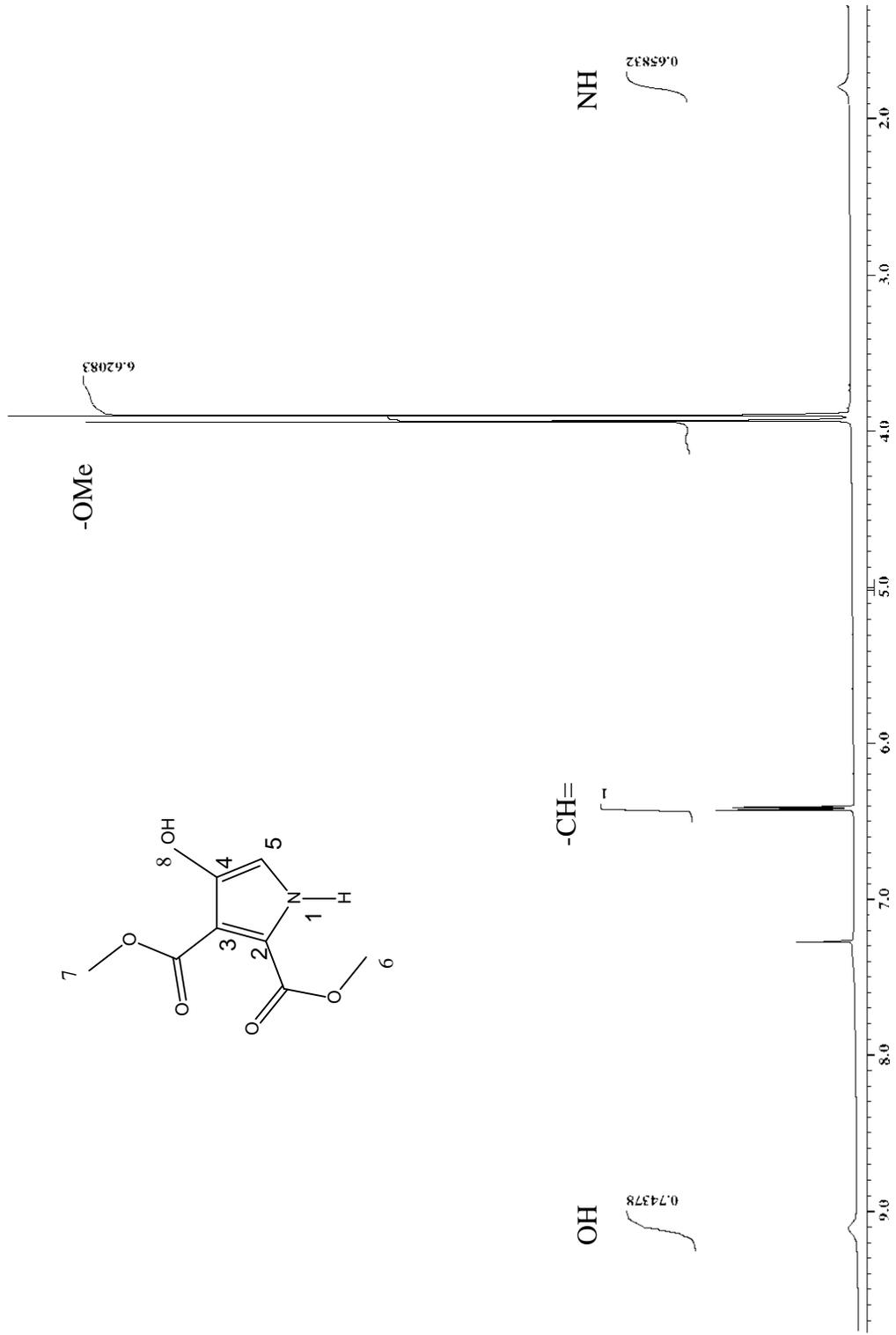


Figura 11.- Espectro de RMN ^1H del 2,3-dicarbomethoxi-4-hidroxi-pirrol (51) en CDCl_3 a 400 MHz.

130

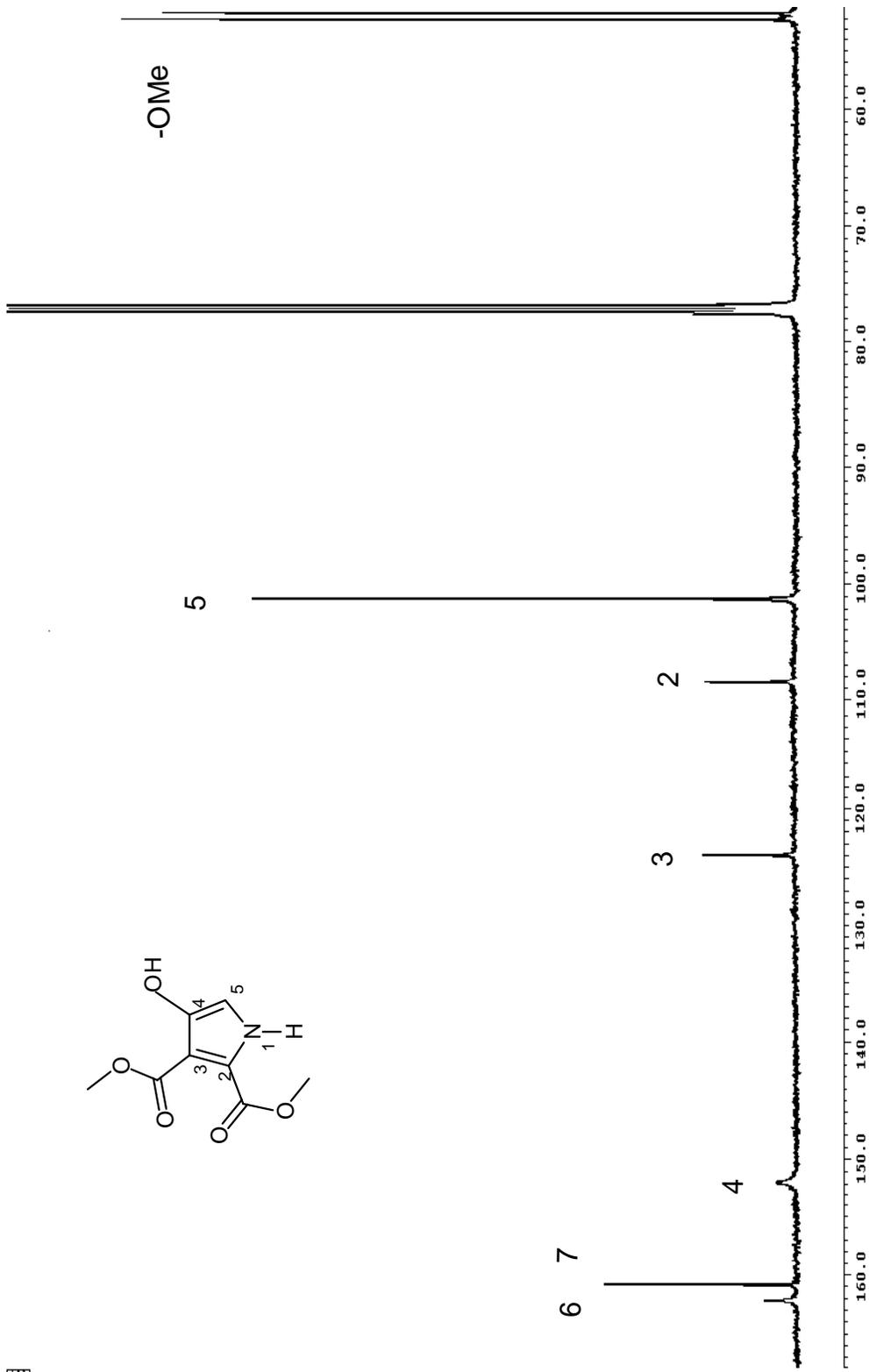
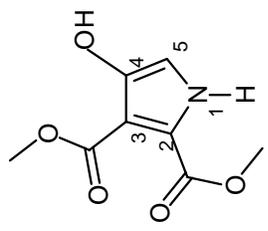
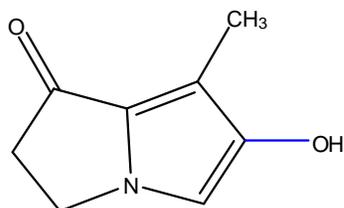


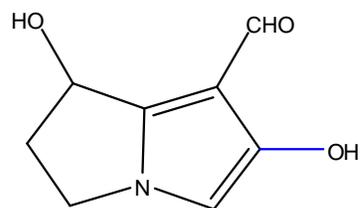
Figura 12.- Espectro de RMN ^{13}C del 2,3-dicarbomethoxi-4-hidroxi-pirrol (51) en CDCl_3 a 100 MHz.

Por otro lado también existen alcaloides de la pirrolizidina que tienen uno de los anillos insaturados o sea aromático lo que también facilita usar el derivado del pirrol (**51**) para preparar este tipo de compuestos. Como la Danaidona (**56**) y el Hidroxidanaidal (**57**) que son precursores de feromonas las cuales provienen de las mariposas *Danaus gilippus*, estas feromonas una vez sintetizadas son guardadas por el varón y la hembra en algunos de sus órganos como en el abdomen. La presencia de un hidroxilo en el carbono 3 hace más fácil el uso de **51** ya que coincide un OH en esa posición.

Las mariposas monarcas (*Danaus plexippus*) las cuales pasan el invierno en México muestran alcaloides de la pirrolizidina demasiado tóxicos como: senecionina, integerrimina y senecipillina así como alcaloides de cadena abierta: licopsamina y echnatina [20].



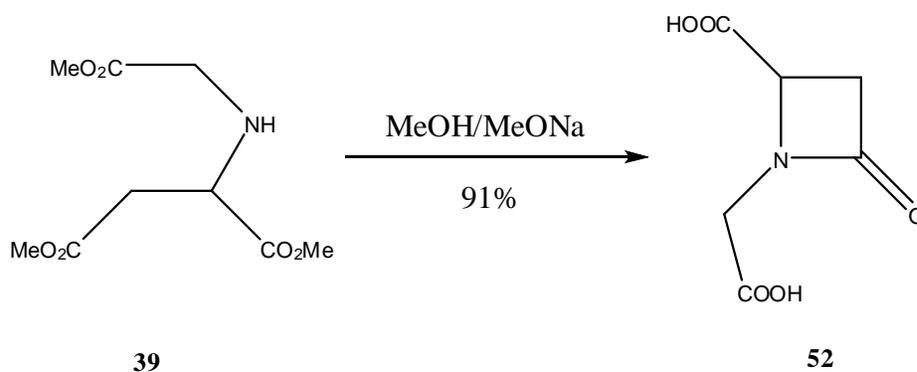
danaidona (**56**)



hidroxidanaidal (**57**)

El *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**) también se hizo reaccionar (esquema 13) con Na y MeOH, durante 19 h a temperatura ambiente, posteriormente se evaporó el disolvente quedando una pasta amarillenta chiclosa soluble en H₂O. En los espectros del *N*-carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (**52**), en el RMN de ¹H (figura 13) se observaron 2 señales dobles de dobles a 2.5 ppm y 2.3 ppm correspondiendo a -CH₂, a 3.1 ppm una señal indicando un -CH₂ y una señal sencilla a 3.4 ppm, el espectro de RMN ¹³C (figura 14) se mostró en 36.7 ppm, 48.8 ppm las señales de -CH₂, a 60.9 ppm un -CH, a 172.3 ppm la señal del grupo carbonilo y a 175.4 ppm de las dos señales del grupo carboxílico.

Con el hecho de cambiar de disolvente se obtiene un heterociclo diferente al encontrado, cuando se hizo reaccionar **39** en tolueno y Na, dando **51**. Es de resaltar que además de formar el heterociclo de cuatro miembros se pierden los grupos ésteres.



Esquema 13. Síntesis de la *N*-carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (**52**).

Comparando los datos espectroscópicos del compuesto con similares de la literatura se llegó a la conclusión de que corresponde a una β -lactama, la *N*-carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (**52**).

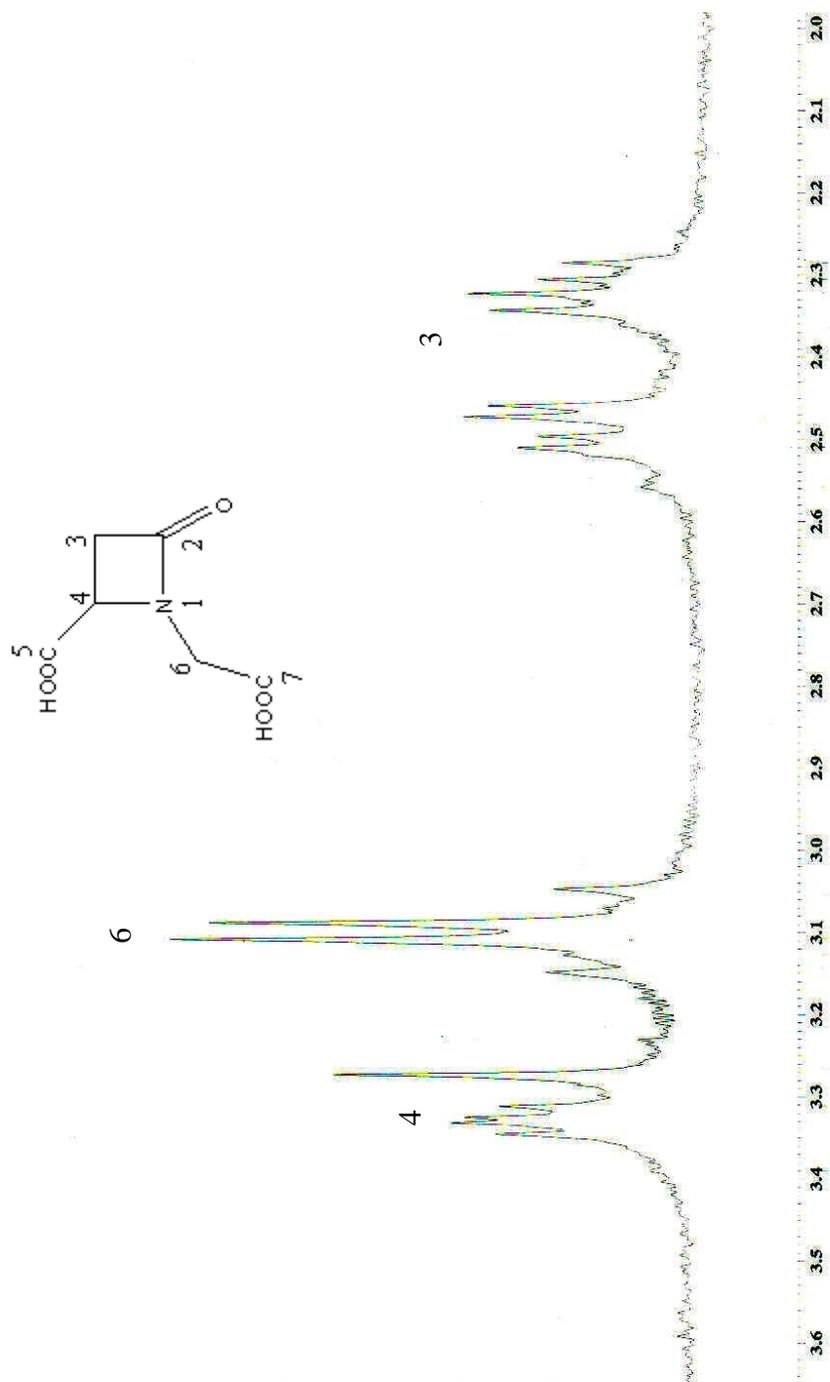


Figura 13.- Espectro de RMN ¹H N-carboximetil- 4-carboxi-2-azetidinona (52) en D₂O a 400 MHz.

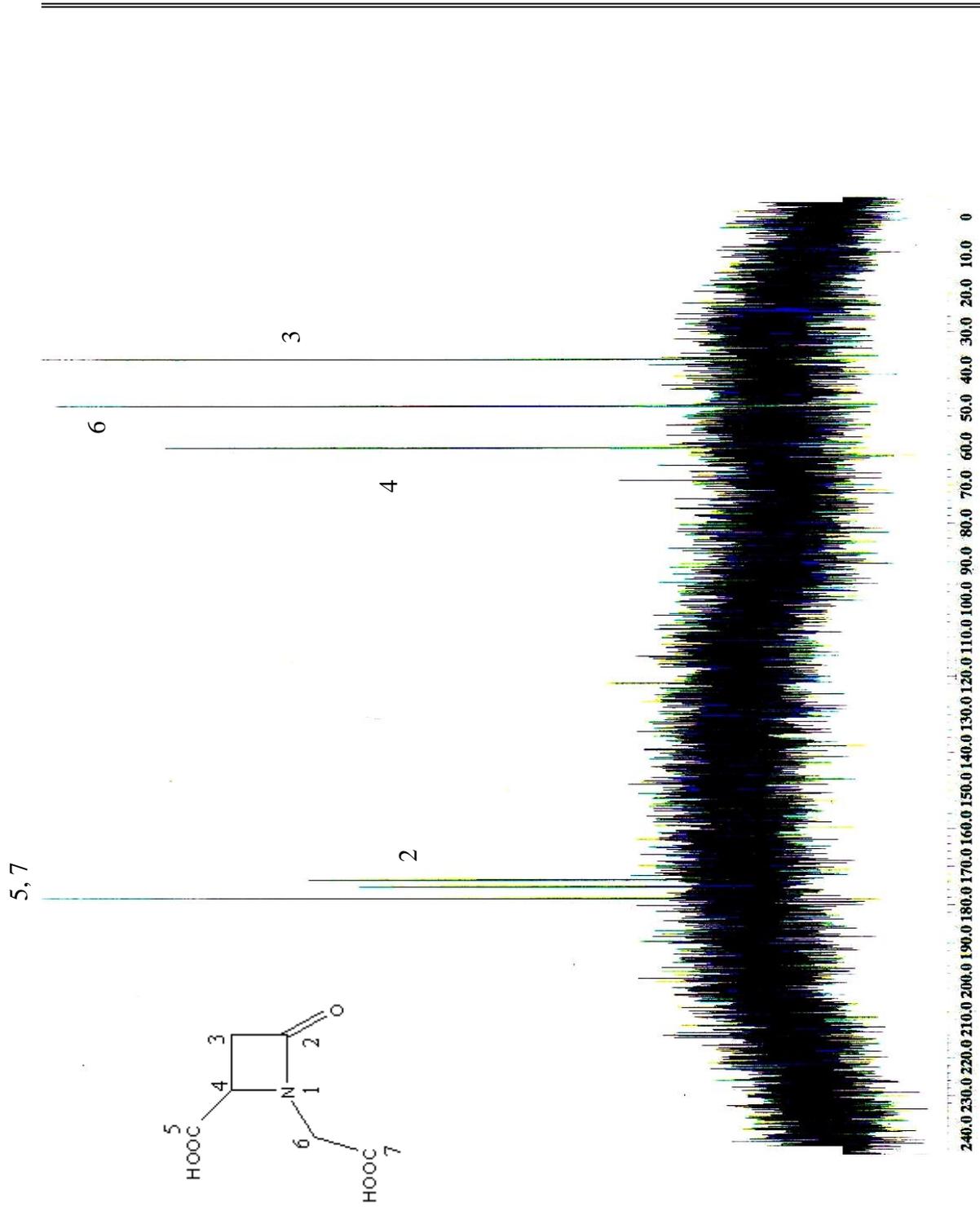


Figura 14.- Espectro de RMN ^{13}C del N-carboximetil- 4-carboxi-2-azetidinona (52) en D_2O a 100 MHz.

Haciendo una revisión en la literatura se encontró que existen varios derivados de la 4-carboxi-2-azetidiona (**50**). Como las que se muestran (figura 15), que poseen el anillo azetidiona similar al obtenido, lo que deja abierta la posibilidad de usarlo como materia de partida para la síntesis de este tipo de antibióticos [22, 23, 24,25].

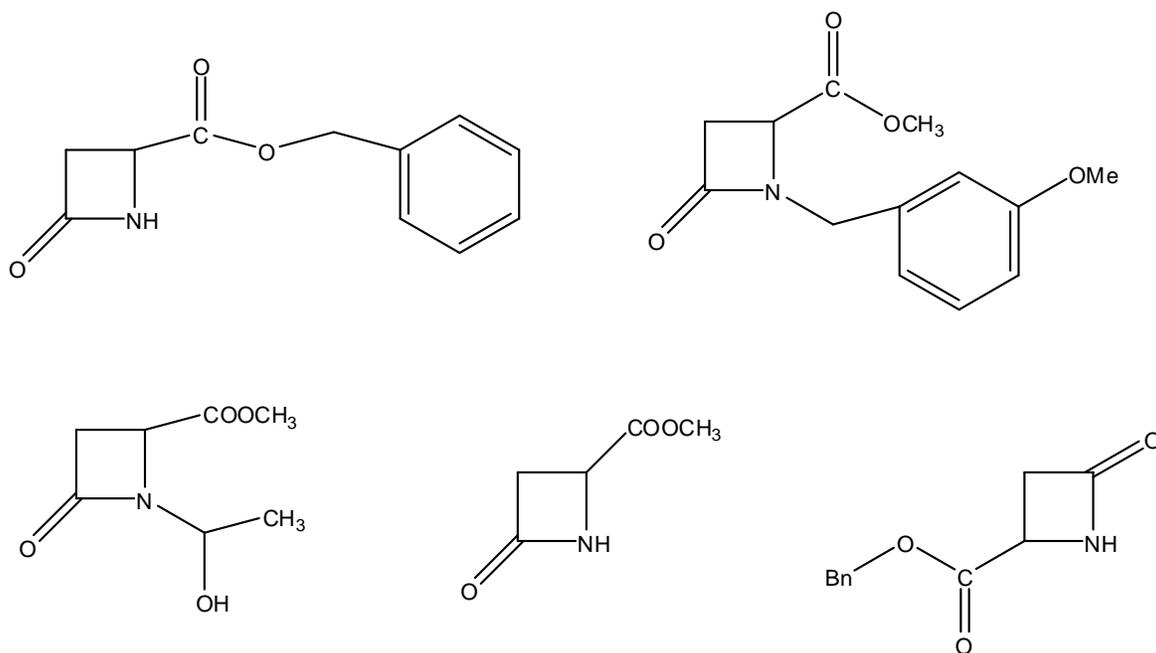
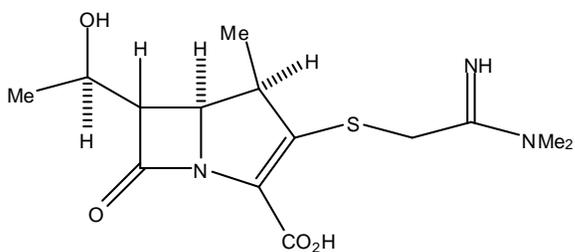
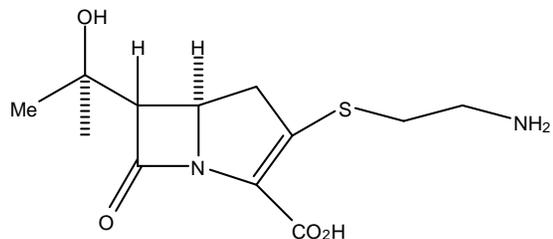


Figura 15. Ejemplos de β -lactamas sintéticas.

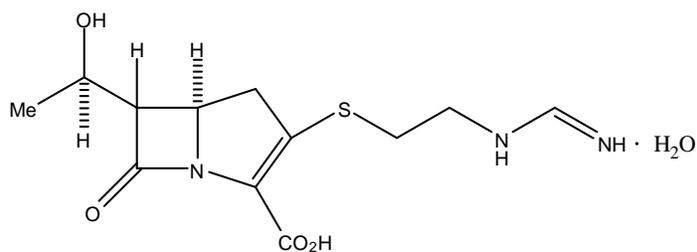
Por tal razón la β -lactama obtenida **52**, es importante en el sentido de que existen antibióticos tipo carbapenem, como la: 1 β -metilcarbapenem (**58**), tienamicin (**59**), imipenem (**60**) [21].



1β -metilcarbapenem (**58**)



tienamicin (**59**)

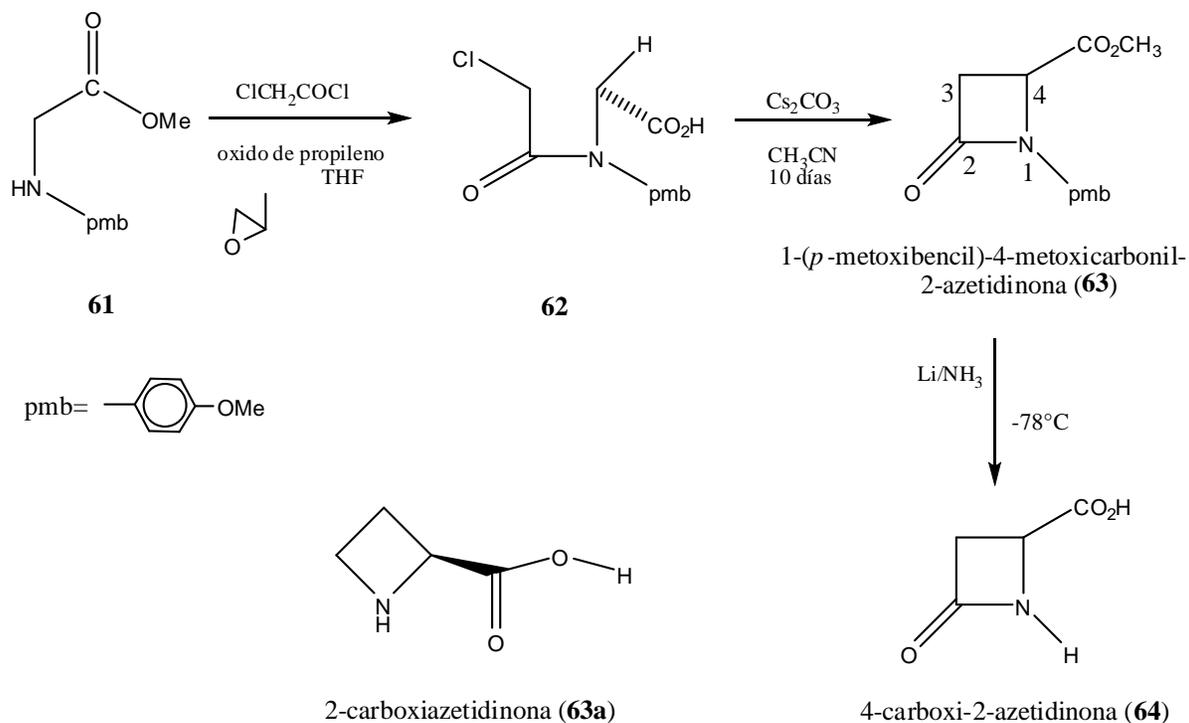


imipenem (**60**)

La β-lactama **52** obtenida como tal no se encuentra reportada, sin embargo si hay ejemplos similares de compuestos sintéticos, cuyo objetivo es la síntesis de antibióticos, un ejemplo se muestra en la siguiente síntesis (esquema 14).

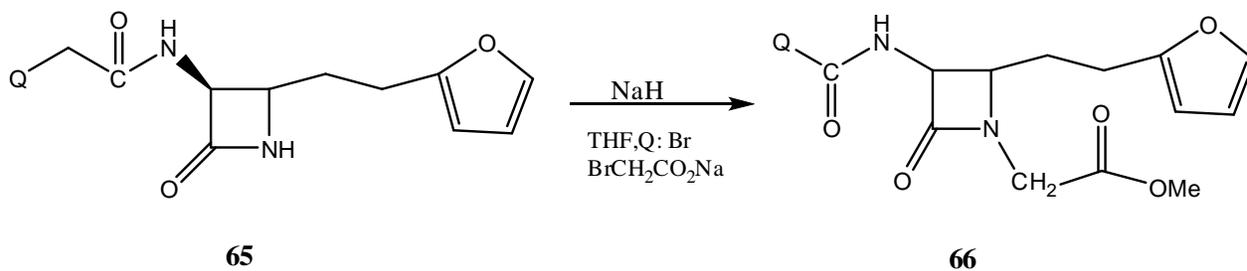
El compuesto **64** obtenido [22] resulta interesante ya que es un producto muy similar a una azetidina natural, la 2-carboxiazetidina **63a**, es teratotóxica y teratogénica y se encuentra en la remolacha (*Beta vulgaris*) [26].

Por su parte el compuesto **63** es el que mas se le parece al que se relaciona con el obtenido **52** en el presente trabajo, el cual tiene grupos diferentes en el nitrógeno.



Esquema 14. Síntesis del 4-carboxi-2-azetidinona 64.

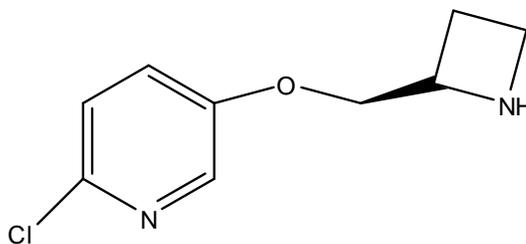
Otra forma para sintetizar antibióticos tipo carbapenem es por la síntesis de Dieckmann utilizando un reactivo como el éster fenil que ataca directamente a la regioselectividad de la ciclización, (esquema 15) tenemos la alquilación de la azetidinona (**65**) que es tratada con bromoacetato de sodio, resultando **66** el cual tiene el mismo grupo que el **52** en el nitrógeno [25].



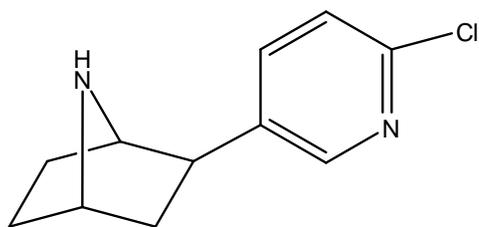
Esquema 15. Síntesis de precursores de carbapenem.

La azetidionona (**52**) obtenida también tiene importancia ya que puede ser un intermediario para preparar el heterociclo conocido como ABT-594 (**67**), el cual resulta ser un potente analgésico hasta 100 veces más que la morfina, cuya estructura se asemeja a la epibatidina (**68**), con la diferencia que **67** no es tan tóxica o adictiva, tiene una muy baja afinidad por los receptores nAChR, que causan el efecto de parálisis, así como el compuesto A-85380 (**69**) que es un potente analgésico que posee afinidad receptora igual que la epibatidina (**68**) por los receptores $\alpha 4\beta 2$.

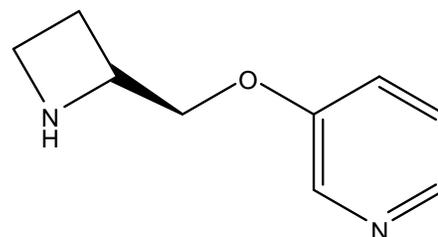
Por su parte la epibatidina (**68**) es un alcaloide que se encuentra en la piel de una rana venenosa, que habita en la selva ecuatoriana, se dice que es 200 veces más potente que la morfina y como es demasiado tóxico no es recomendado para su uso clínico, sin embargo representa una nueva forma para los diseños de drogas y nuevos analgésicos [27, 28, 29, 30].



ABT-594 (**67**)



(-)-Epibatidina (**68**)



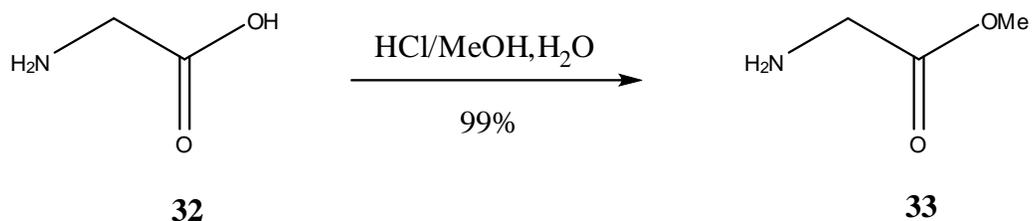
A-85380 (**69**)

IV. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y de ^{13}C fueron obtenidos en un espectrómetro Jeol Eclipse a 400 MHz a 25 °C utilizando TMS como referencia interna y disolventes deuterados según se indiquen. Los espectros de masa se realizaron en un espectrómetro Hewlett Packard 5989 de impacto electrónico (IE) A 70 eV a una temperatura de 250 °C en la interfase y 50 °C en el inyector, acoplado a un cromatógrafo de gases Hewlett Packard modelo 5890 series II con una columna HP 1 de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 μ .

Los puntos de fusión están sin corregir y se midieron en un equipo Thermolyne modelo MP-12615. La purificación de los productos obtenidos se efectuó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice marca Merck con tamaño de malla 70-230. La cromatografía en capa fina se realizó sobre cromatofolios de aluminio marca Merck con sílica gel 60 F₂₅₄. Los disolventes Hex, AcOEt, EtOH, MeOH, grado técnico fueron purificados por destilación fraccionada, los cuales se utilizaron para la realización de reacciones y para las cromatografías.

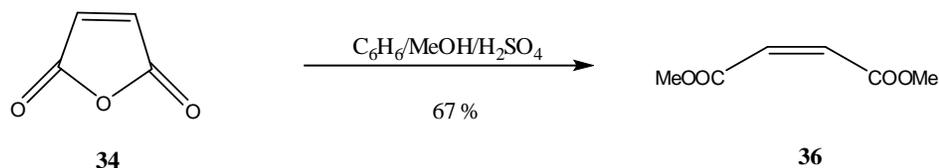
6.1 Preparación del aminoacetato de metilo (**33**).



En un matraz balón de 3 bocas de 250 ml se colocaron 3 g (0.04 mol) de glicina (**32**) ($C_2H_5NO_2$, PM= 75 g/mol), 30 ml de MeOH y 1.5 ml de H_2O , enseguida se adiciona por burbujeo HCl_{gas} que se obtiene mezclando H_2SO_4 al 97.9% y NaCl, enfriando exteriormente el matraz con un baño de hielo- sal. Al término de 1 h la mezcla se colocó a reflujo durante 19 h. Al concluir estas horas, se dejó enfriar en hielo, donde instantáneamente se formaron cristales en forma de agujas finas transparentes, los cuales se filtraron a vacío el líquido restante se le evaporó el disolvente obteniendo más agujas dando un total de 3.5229 g (98.9%) con un p.f 170–174 °C, correspondiente al aminoacetato de metilo (**33**) ($C_3H_7NO_2$, PM= 89 g/mol).

Los datos espectroscópicos de RMN 1H D_2O δ 3.80 ppm (s, 1H) 3.90 ppm (s, 2H) 4.78 ppm (s, 3H). RMN ^{13}C D_2O δ ppm (168.8, 53.4, 40.1).

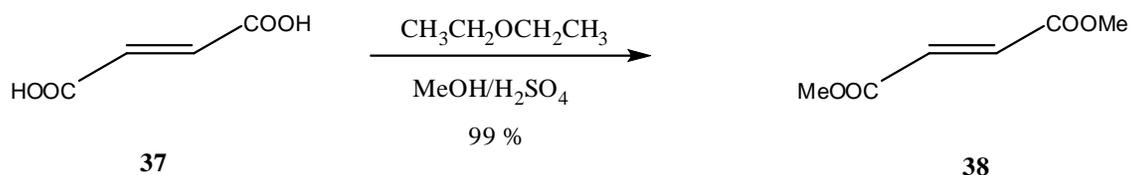
6.2 Preparación del maleato de metilo (**36**).



En un matraz balón de 250 ml se colocaron a reflujo durante 19 h, 2 g (0.020 mol) de anhídrido maleico (**34**) ($C_4H_2O_3$, PM= 98 g/mol) 30 ml de MeOH, 0.1 ml de H_2SO_4 y 30 ml de benceno. Al término de la reacción se evaporó el disolvente para después neutralizar el exceso de ácido, se separó la fase orgánica y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro para ser concentrada posteriormente, dando lugar a 1.9586 g (67 %) de un líquido transparente viscoso, dando así el maleato de metilo (**36**) ($C_6H_8O_4$, PM= 144 g/mol).

Los datos espectroscópicos de RMN 1H $CDCl_3$ δ 3.72 ppm (s, 6H) 6.20 ppm (s, 2H). RMN ^{13}C $CDCl_3$ δ ppm (165.6, 129.7, 52.0).

6.3 Preparación del fumarato de metilo (**38**).



METODO 1

En un matraz balón de 250 ml se colocaron a reflujo durante 19 h, 2 g (0.017 g/mol) de ácido fumarico (**37**), ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$, PM= 116 g/mol) 30 ml de MeOH, 0.1 ml de H_2SO_4 y 30 ml de benceno. Al término de la reacción se evaporó el disolvente para después neutralizar el exceso de ácido, se separo la fase orgánica y se lavo con agua. La fase orgánica se seco sobre sulfato de sodio anhidro para ser concentrada posteriormente dando lugar a 1.9586 g (66.68%) de hojuelas transparentes cuyo p.f 100-104 °C, el producto obtenido es fumarato de metilo (**38**) ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$, PM= 144 g/mol).

MÉTODO 2.

En un matraz balón de 250 ml se colocaron a reflujo durante 19 h, 3 g (0.025 mol) de ácido fumarico (**37**) ($\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$, PM= 116 g/mol) 45 ml de MeOH, 0.1 ml de H_2SO_4 y 45 ml de diclorometano. Al término de la reacción se evaporó el disolvente para después neutralizar el exceso de ácido, se separo la fase orgánica y se lavo con agua. La fase orgánica se seco sobre sulfato de sodio anhidro para ser concentrada posteriormente dando lugar a 3,6023 g (96.70%) de hojuelas transparentes cuyo p.f 100-104 °C, el producto obtenido es fumarato de metilo (**38**) ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_4$, PM= 144 g/mol).

METODO 3.

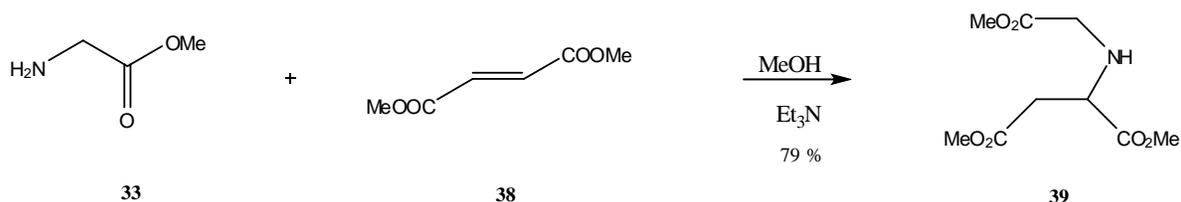
En un matraz balón de 250 ml se colocaron a reflujo durante 19 h, 2 g (0.017 mol) de ácido fumarico (**37**) ($C_4H_4O_4$, PM= 116 g/mol) 20 ml de MeOH, 0.1 ml de H_2SO_4 y 20 ml de éter etílico. Al término de este tiempo se observó que en el matraz instantáneamente se formaron hojuelas los cuales se filtraron a vacío y el líquido restante se evaporó dando mas hojuelas transparentes dando lugar a 2.4557 g (98.88%) con p.f 100-104 °C, el producto obtenido es fumarato de metilo (**38**) ($C_6H_8O_4$, PM= 144 g/mol).

METODO 4.

En un matraz balón de 250 ml se colocaron a reflujo durante 19 h, 5 g (0.043 mol) de ácido fumarico (**37**) ($C_4H_4O_4$, PM= 116 g/mol) 75 ml de MeOH, 0.1 ml de H_2SO_4 . Al término de este tiempo se observó que en el matraz instantáneamente se formaron hojuelas los cuales se filtraron a vacío y el líquido restante se evaporó dando mas hojuelas transparentes dando lugar a 5.9269g (95.47%) con p.f 100 - 104 °C, el producto obtenido es fumarato de metilo (**38**) ($C_6H_8O_4$, PM= 144 g/mol).

Los datos espectroscópicos RMN 1H $CDCl_3$ δ 3.81 ppm (s, 6H) 6.87 ppm (s, 2H). RMN ^{13}C $CDCl_3$ δ ppm (165.6, 129.7, 52.0).

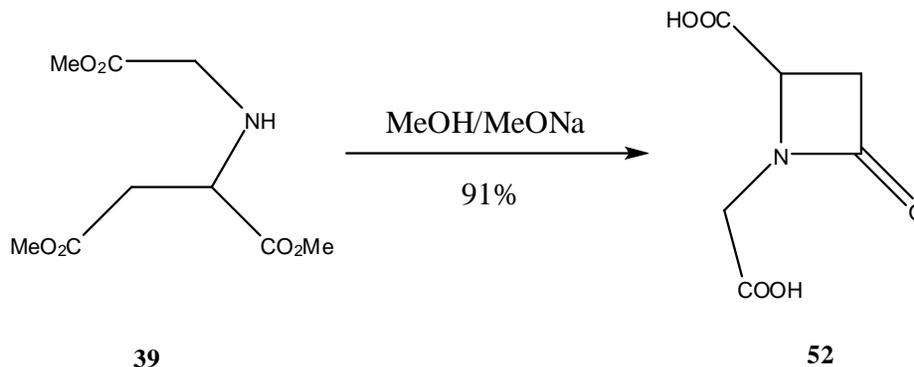
6.4 Síntesis del *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**).



Consistió en la preparación de la mezcla en frío de 1.30 g (0.0146 mol) de aminoacetato de metilo (**33**) (C₃H₇NO₂, PM= 89 g/mol) 20 ml de EtOH y 1.5 ml (0.0107 mol) de trietilamina manteniéndola a una temperatura no mayor de 10° C durante 15 min., al termino de los cuales se agrego a una solución de 1 g (0.0069 mol) de fumarato de metilo (**38**) (C₆H₈O₄,PM= 144 g/mol) en 10 ml de EtOH también con enfriamiento externo, la reacción permaneció a reflujo durante 19 h. Una vez concluida la reacción, se evaporó el disolvente, se extrajo la fase orgánica lavando con H₂O (adicionando HCl al 10% para eliminar la trietilaminina), neutralizando la fase orgánica, secándola sobre sulfato de sodio anhidro para ser concentrada posteriormente dando lugar a 0.8295g (79%) un liquido amarillo viscoso, el cual se extrae con AcOEt, observando que se trataba del *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**) (C₉H₁₅NO₆, PM= 233 g/mol). En la fase acuosa después de evaporarla se obtuvieron cristales, se extrajeron con MeOH donde después de un espectro de RMN ¹H se observo que se trataba de trietilamina. Por ultimo los cristales que no se disolvieron en MeOH pero si en H₂O se trata de la glicina (**32**).

Los datos espectroscópicos de RMN ¹H CDCl₃ δ 2.43 ppm (s, 1H) 2.68 ppm (ddd, 2H) 3.5 ppm (dd, 2H) 3.6 ppm (d, 1H) 3.69 ppm (s, 3H) 3.70 ppm (s, 3H) 3.74 ppm (3H). RMN ¹³C CDCl₃ δ ppm (173.2, 171.9, 170.9, 56.8, 56.8, 56.8, 37.3).

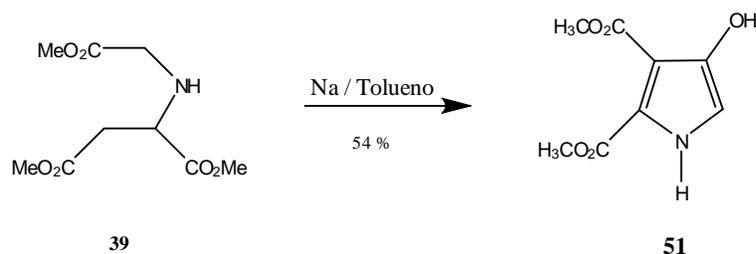
6.5 Síntesis de la *N*-carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (**52**).



En un vaso de precipitado de 50 ml se colocó 0.7077 g (0.0032 mol) de *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**) (C₉H₁₅NO₆, PM=223 g/mol) y 6 ml de MeOH posteriormente se adiciono 2.5 ml de un mezcla de MeOH (2 ml) y Na (0.1257 g) (MeONa), dejándola en reposo durante 19 h. Al termino de este tiempo el disolvente se evaporo obteniendo así 0.4822 g (91.26%) de producto teniendo una consistencia chiclosa con un color café oscuro, dando la *N*-carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (**52**) (C₆H₇NO₅, PM= 173 g/mol).

Los datos espectroscópicos de RMN ¹H D₂O δ 2.4 ppm (d, 2H) 3.1 ppm (d, 2H) 3.4 ppm (s, 1H). RMN ¹³C D₂O δ ppm (36.7, 48.8, 60.9, 172.3,175.4).

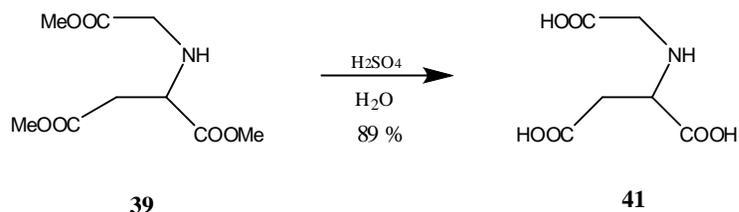
6.6 Síntesis del 2,3-dicarbometoxi-4-hidroxipirrol (**51**).



En un matraz de 250 ml se colocó en agitación 1.6758 g (0.0075 mol) del N-(carboximetil)-aspartato de trimetilo (**39**) (C₉H₁₅NO₆, PM= 233 g/mol), 3 ml de tolueno, con ayuda de una trampa de CaCl durante 19 h. Al termino de este tiempo se adiciono MeOH para eliminar el Na que probablemente estuviese presente, se procede a evaporar el disolvente, posteriormente se extrae la fase orgánica con AcOEt, secándola sobre sulfato anhidro, obteniendo así de producto 1.4307 g (54 %) un líquido de color café oscuro, dando así el 2,3 dicarbometoxi-4-hidroxipirrol (**51**) (C₈H₉NO₅, PM= 199 g/mol).

Los datos espectroscópicos de RMN ¹H CDCl₃ δ 1.79 ppm (s, 1H) 3.89 ppm (s, 3H) 3.92 ppm (s, 3H) 6.4 ppm (d 1H) 9.11 ppm (s, 1H). RMN ¹³C CDCl₃ δ ppm (165.6, 129.7, 52.0).

6.7 Síntesis del ácido *N*-(carboximetil)aspártico (**41**).



En un matraz de 100 ml de fondo redondo se colocó 100 mg (0.0004 mol) de *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**) (C₉H₁₅NO₆, PM= 233 g/mol), 0.2 ml de H₂SO₄ y 0.5 ml de H₂O, permaneciendo a reflujo durante 19 h, al termino de este tiempo se neutralizo y lavo la fase acuosa, obteniendo así 0.0725 g (89 %) como producto el ácido *N*-(carboximetil)aspártico (**41**) (C₆H₉NO₆, PM= 191.19 g/mol) un sólido amarillo canario.

Este compuesto ya se encuentra reportado en la literatura [19]. El espectro de RMN de ¹H en D₂O mostró señales similares al compuesto **39** con la diferencia de que ya no se observan señales de metilos, pero si la señal cuádruple del sistema AB en 3.64 ppm del metileno que esta entre el COOH y el NH, además de la señal múltiple en 2.75 ppm de los hidrógenos del metileno α al carboxilo que se acoplan con el CH.

V. CONCLUSIONES

1. Se logró preparar un precursor importante para la síntesis de fármacos tipo penicilinas, una β -lactama, llamada *N*-carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (**52**) con un rendimiento de 91%.
2. Logrando obtener también el ácido *N*-(carboximetil)aspártico (**41**) con un rendimiento aceptable 89%, el cual es un buen ligante de metales, de complejos estereoisómeros [19].
3. Durante el desarrollo del trabajo de investigación se mejoraron los rendimientos de los compuestos ya reportados [17]. La preparación del aminoacetato de metilo (**33**) con un rendimiento de 62.5 a 99 %, al igual que el fumarato de metilo (**38**) con un rendimiento de 84 a 99% y de la síntesis del *N*-(carboximetil)aspartato de trimetilo (**39**) con un rendimiento de 78 a 79%.
4. Este trabajo aporta una metodología accesible para preparar heterociclos de cuatro y cinco miembros, la finalidad es la exploración de una secuencia corta y de bajo costo en la preparación de los alcaloides pirrolizidina mediante el uso de materias primas accesibles aportando una investigación importante donde se aplica la síntesis orgánica.
5. Cabe resaltar la obtención de dos heterocíclicos de gran interés, ya que el 2,3-dicarbometoxi-4-hidroxipirrol (**51**) puede servir como precursor de los alcaloides de la pirrolizidina, mientras que el *N*-carboximetil-4-carboxi-2-azetidinona (**52**) para sintetizar antibióticos y analgésicos.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Kirk. Othmer, *Limusa, s.A de c.v* ISBN 968-185576-0, 2001, 115-116,
Enciclopedia de tecnología química.
- [2] <http://qbitacora.wordpress.com/2007/08/06/lista-de-alcaloides- importantes/>
- [3] [http://es.wikipedia.org/wiki/Metabolitos_secundarios_de_las_plantas.](http://es.wikipedia.org/wiki/Metabolitos_secundarios_de_las_plantas)
- [4] [http://es.wikipedia.org/wiki/Coca%C3%ADna.](http://es.wikipedia.org/wiki/Coca%C3%ADna)
- [5] [http://es.wikipedia.org/wiki/Morfina.](http://es.wikipedia.org/wiki/Morfina)
- [6] [http://es.wikipedia.org/wiki/Atropina.](http://es.wikipedia.org/wiki/Atropina)
- [7] [http://es.wikipedia.org/wiki/Quinina.](http://es.wikipedia.org/wiki/Quinina)
- [8] [http://es.wikipedia.org/wiki/Estricnina.](http://es.wikipedia.org/wiki/Estricnina)

[9] Antonio R. de Faria, Elias L. Salvador, and Carlos Roque D. Correia, *J. Org. Chem.* 2002, 67, (11), 3651–3661, **Synthesis of Indolizidines and Pyrrolizidines through the [2+ 2] Cycloaddition of Five-Membered Endocyclic Enecarbamates to Alkyl Ketenes. Usual Reegioselectivity of Baeyer-Villiger Ring Expansions of Alkyl Asa - Bicyclic Cyclobutanones.**

[10] <http://www.itmonline.org/arts/pas.htm>.

[11] Caroline Roche, Amaël Veyron, Philippe Delair, Christian Philouze and Andrew E., *J. Org. Chem.* 2005, (70), 8352-8363. **New Asymmetric Approach to Natural Pyrrolizidines: Synthesis of (+)-Amphorogynine A, (+)-Amphorogynine D, and(+)- Retronecine.**

[12] Wei- Min Dai and Yoshimitsu Nagao. *Heterocycles.* 1990, 30, (2), 1231-1258. **Recent progress in asymmetric synthesis of pyrrolidines.**

[13] T. A. Geissman AND Anthony C. Waiss, JR. *J. Org. Chem.* 1961, (27), 139-142. **The Total Synthesis of (+)-Retronecine.**

[14] Charles M. Marson. *Arkivoc.* ISSN 1424-6376, 2001 (i) 1-16. **Synthesis via N-Acyliminium Cyclisations of N-Heterocyclic Ring Systems related to Alkaloids.**

[15] A. Richard Chamberlin and John Y. L. Chung, *J. Org. Chem.* 1985, (50), 4425-4431. **Enantioselective Synthesis of Seven Pyrrolizidine Diols from a Single Precursor.**

[16] Richard. Kuhn und Gerhard. Osswald: *Chem. Ber*, 1956, 1423, 89. **Neve Synthese von β -Pyrrolidonen; Darstellung von DL- γ -oxo-prolin, DL-allo-Hydroxy-prolin und 4-Ätoxy-pirrol-carbonsäure-(2).**

[17] Gustavo Hernández Quezada, Tesis de Licenciatura en Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, clave de hemeroteca: LQUI-597-3844, 2002. **Síntesis de precursores de bases de alcalóides pirrolizidínicos.**

[18] Russell GA, Fothergill La. *Febs Lett*, 1982, 143, (2). 211-212. **Inactivation of chicken muscle enolase by carbodiimide and glycine methyl ester.**

[19] Casny, M. Savak, M, Rehder, D. *Inorg. Chem. Acta.* 2003, (355), 223-228. **Monoperoxo-vanadium (V) complexes of R,S-N(carboxymethyl)-aspartate.**

[20] Alfonso Romo de Vivar, Ana-Lidia Pérez-Castorena, Amira Arciniegas, José Luis Villaseñor. *J. Mex. Chem. Soc.* 2007, 51, (3), 160-172. **Secondary Metabolites from Mexican Species of the Tribe Senecioneae (Asteraceae).**

[21] Yoshimitsu Nagao, Toshio Kumagai, Yunosuke Nagase, Satoshi Tamai, Yoshinori Inoue, and Motoo Shiro. *J. Org. Chem.* 1992, (57), 4232-4237.

B-Lactams.1. Highly Diastereoselective Alkylation of 4-Acetoxyazetidion-2-one Useful for 1 β -Methylcarbapenem Synthesis.

[22] Guillermo Gerona Navarro, María Angeles Bonache, Rosario Herranz, María Teresa Goraa- López, and Rosario González-Muñiz. *J. Org. Chem.* 2001, (66), 3538-3547. **Entry to New Conformationally Constrained Amino Acids. First Synthesis of 3-Unsubstituted 4- Alkyl-4-carboxy-2-azetidinone Derivatives via an Intramolecular N $^{\alpha}$ -C $^{\alpha}$ -Cyclization Strategy.**

[23] Hans Frinz, peter Sutter, and Claus D. Was. *J. Org. Chem.* 1986, (51), 558-561. **Trimethylsilyl-Substitued Optically Active β -Lactams.**

[24] Martinez, I, Howell, A.R. *Tet Lett.* 2000, 41, (30), 5607- 5611. **The reaction of dimethyltitanocene with N-sustituted β -lactams.**

[25] Bill G. Jackson, John P.Gardner, and Perry C. Heath. *Tet. Lett.* 1990, 31, (44), 6317-6320. **Synthesis of carbacephem antibiotics: synthesis via dieckmann reaction using phenyl esters to direct the regioselectivity of the cyclization.**

[26] Edward Rubenstein, Haihong Zhou, Karolina M. Krasinska, Allis Cheien Christopher H. Becker. *Phytochem.* 2006, (67), 898-903. **Azetidine-2-carboxylic-acid ingarden beets-(Beta vulgaris).**

[27] Mark W. Holladay, Nan-Hornglin, Yun He, Keith B. Ryther, Anthony W. Bannon, David J. B. Kim, Jeffrey E. Campbell, Theresa A. Kuntzweiler, Diana L. Donnelly – Roberts, Marietta Piattoni-Kaplan, Clark A. Briggs and Stephen P. Arneric. *J. Med. Chem.* 1998, 41, (4), 408-412. **Identification and Initial Structure-Activity Relationships of (R)-5(2-azetidinylmethoxy)-2-Chloropyridine (ABT-594), a Potent, Orally Active, Non-Opiate Analgesic Agent Acting via Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors.**

[28] Ivan L. Baraznenok, Emma Jonsson and Alf Claesson, *Bior. & Med. Chem. Lett.* 2005 (15), 1637-1640. **3-(2, 5-Dihydro-1H-pyrrol-2-ylmethoxy) pyridines: synthesis and analgesic Activity.**

[29] John K. Lynch, Mark W. Holladay, Keith B. Ryther, Hao Bai, Chi-Nung, Hsiao, Howard E. Morton, Daniel A. Dickman, William Arnold and Steven King. *Tet. Asym.* 1998, (9), 2791-2794. **Efficient asymmetric synthesis of ABT-594, a potent, orally effective analgesic.**

[30] Chuan-Xin Zhang, Ze-Mei Ge, Tie-Ming Cheng and Run-Tao Li. *Bior. & Med. Chem. Lett.* 2006, (16), 2013-2016. **Synthesis and analgesic activity of secondary amine analogues of pyridymethylamine and positional isomeric analogues of ABT-594.**

