



# BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS      CENTRO DE QUÍMICA-INSTITUTO DE CIENCIAS  
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

*“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina y Oxidación selectiva C(sp<sup>3</sup>)-H de N-heterociclos en ausencia de metales de transición”*

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS EN EL ÁREA DE QUÍMICA  
ORGÁNICA

PRESENTA  
**Quím. Delfino Chamorro Arenas**

DIRECTOR DE TESIS  
**Dr. Fernando Sartillo Piscil**

ASESOR  
**Dra. Leticia Quintero Cortés**

**Septiembre 2017**

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la **Facultad de Ciencias Químicas** de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del **Dr. Fernando Sartillo Piscil** y la **Dra. Leticia Quintero Cortés**, con el apoyo otorgado por el **CONACyT** (Número de registro: 581921).

Se agradece a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis dentro del Programa II. Investigación y Posgrado. Aseguramiento de la calidad en el Posgrado. Indicador establecido en el Plan de Desarrollo Institucional 2013-2017.



**BUAP**

**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Silvano Cruz Gregorio, Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra, Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y la Dra. Jacqueline Jiménez Hernández, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-paroxetina y Oxidación selectiva C(sp<sup>3</sup>)-H de N-heterociclos en ausencia de metales de transición”**, que presenta el alumno **Delfino Chamorro Arenas** para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los doce días del mes de septiembre del año dos mil diecisiete.

**ATENTAMENTE**

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Dra. Jacqueline Jiménez Hernández

**80** AÑOS  
**DE UNIVERSIDAD**

Posgrado en Ciencias Químicas  
Facultad de Ciencias Químicas  
Instituto de Ciencias (ICUAP)

Ciudad Universitaria  
Col. San Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570  
01 (222) 229 55 00 Ext. 7397  
posgrado.quimica@correo.buap.mx

De este trabajo se generaron las siguientes publicaciones:

- Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8626-8632.
- Chamorro-Arenas, D.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Cruz-Gregorio, S.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4104-4110.

Agradezco a la comisión revisora sus valiosos comentarios y sugerencias:

- Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra
- Dr. Silvano Cruz Gregorio
- Dra. Jacqueline Jiménez Hernández
- Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

# ÍNDICE

---

RESUMEN.....	III
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO I.....	V
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO II.....	VI
ABREVIATURAS.....	IX
GENERALIDADES.....	XII

## CAPÍTULO I

1.1 Introducción.....	1
1.2 Antecedentes.....	3
1.2.1 Primera síntesis de la (-)-paroxetina.....	3
1.2.2 Diversificación en la síntesis de la (-)-paroxetina.....	5
1.2.2.1 Auxiliar quiral en la síntesis de la (-)-paroxetina.....	6
1.2.2.2 Empleo de la fuente natural de quiralidad en la síntesis de la (-)-paroxetina.....	8
1.2.2.3 Uso de bases quirales en la síntesis de la (-)-paroxetina.....	9
1.2.3 Amidas glicídicas; intermediarios sintéticos en alcaloides biológicamente activos.....	12
1.3 Justificación.....	15
1.4 Objetivos.....	16
1.4.1 Objetivo general.....	16
1.4.2 Objetivos particulares.....	16
1.5 Discusión de resultados.....	17
1.6 Conclusión.....	27
1.7 Sección experimental.....	28
1.8 Referencias.....	38

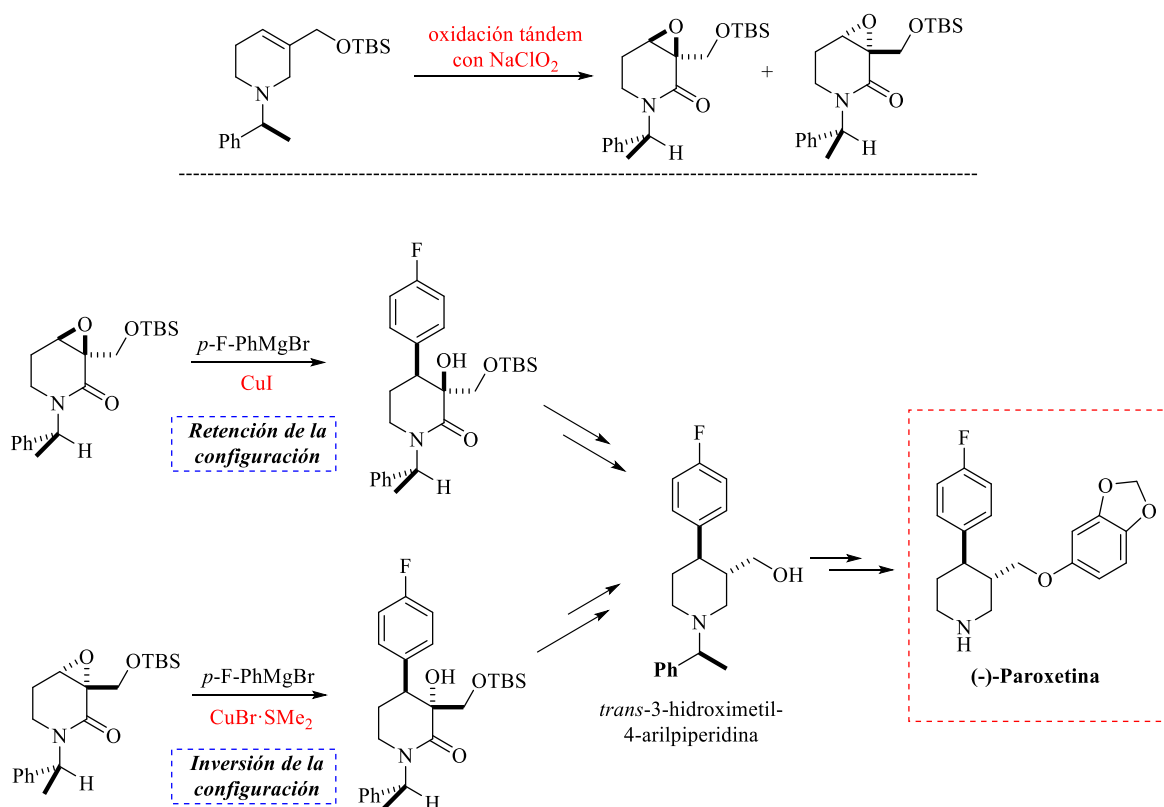
## CAPÍTULO II

2.1 Introducción.....	43
-----------------------	----

<b>2.2</b>	<b>Antecedentes.....</b>	<b>44</b>
<b>2.2.1</b>	<b>Activación C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-H mediante el empleo de metales de transición.....</b>	<b>45</b>
<b>2.2.2</b>	<b>Activación C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-H en ausencia de metales de transición.....</b>	<b>46</b>
<b>2.3</b>	<b>Justificación.....</b>	<b>49</b>
<b>2.4</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>50</b>
<b>2.4.1</b>	<b>Objetivo general.....</b>	<b>50</b>
<b>2.4.2</b>	<b>Objetivos particulares.....</b>	<b>50</b>
<b>2.5</b>	<b>Discusión de resultados.....</b>	<b>51</b>
<b>2.6</b>	<b>Conclusión.....</b>	<b>66</b>
<b>2.7</b>	<b>Sección experimental.....</b>	<b>67</b>
<b>2.8</b>	<b>Referencias.....</b>	<b>91</b>

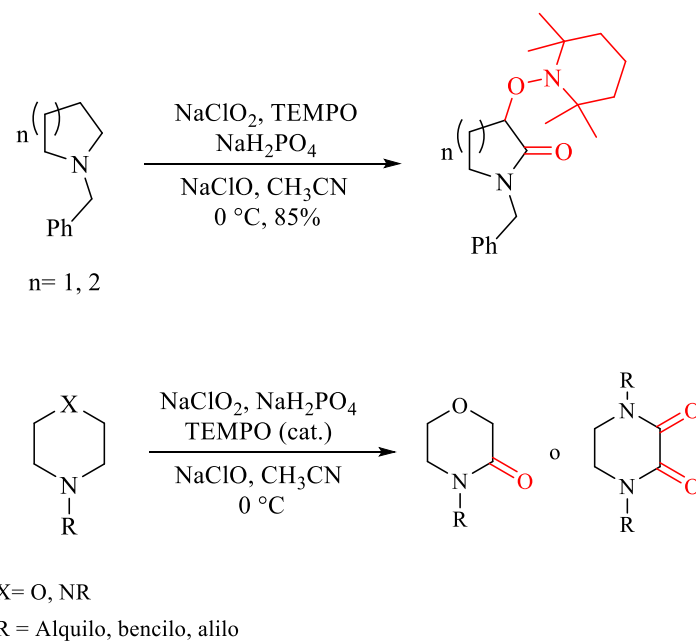
## RESUMEN

Este trabajo consta de dos capítulos. En el primero se describe la síntesis diastereoconvergente de la (-)-paroxetina a partir de los diastereoisómeros 3,4-epoxi-2-piperidonas, obtenidos mediante la doble oxidación tándem de aminas alílicas terciarias cíclicas con NaClO<sub>2</sub>. La apertura regio- y estereoselectiva del epóxido se logró empleando al correspondiente reactivo de Grignard en presencia de una sal de Cu(I). Cuando se usó CuI el producto de la apertura fue con retención de la configuración, mientras que con CuBr·SMe<sub>2</sub> fue con inversión. Finalmente, se accedió al precursor *trans*-3-hidroximetil-4-arilpiperidina a través de la desoxigenación del alcohol terciario vía ciclotiocarbonato (Esquema A).



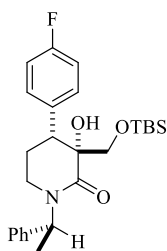
Esquema A

En el segundo capítulo se introduce una nueva reacción de doble oxidación selectiva  $C_{\alpha}$ -H/ $C_{\beta}$ -H de aminas terciarias cíclicas a sus correspondientes 3-alcóxiamino lactamas, mediante el empleo de  $\text{NaClO}_2/\text{TEMPO}/\text{NaClO}$  y en ausencia de metales de transición. Con esta nueva reacción, se pudo diseñar otra nueva oxidación  $C_{(\text{sp}^3)}$ -H de morfolinonas y piperazinonas a sus correspondientes 3-morfolinonas y 2,3-piperazinodionas, que son indudablemente intermediarios sintéticos importantes en química medicinal para la síntesis de compuestos con propiedades farmacológicas. Es importante mencionar que esta nueva reacción involucra un nuevo proceso catalítico del TEMPO (Esquema B).

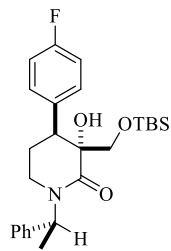


**Esquema B**

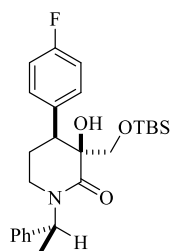
## ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO I



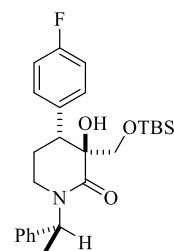
45



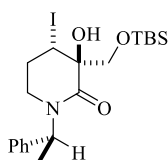
46



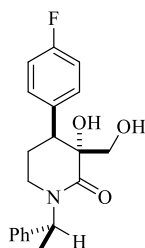
47



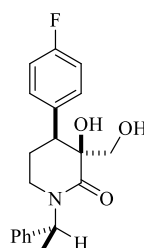
48



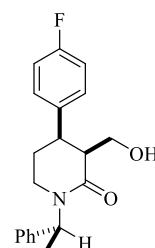
49



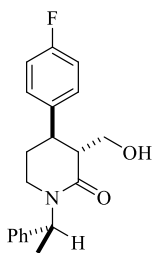
50



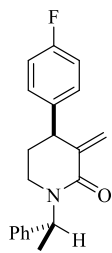
51



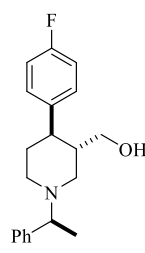
*cis*-54



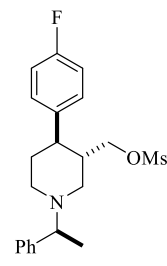
*trans*-54



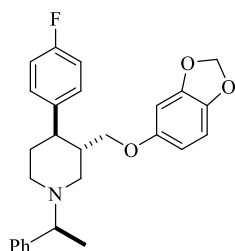
55



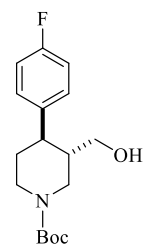
*trans*-56



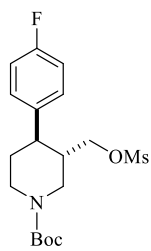
*trans*-57



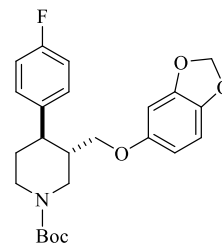
*trans*-58



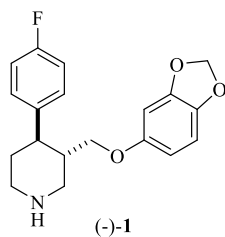
*trans*-59



*trans*-60

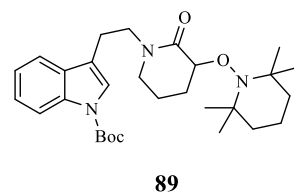
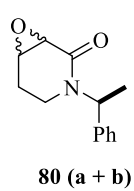
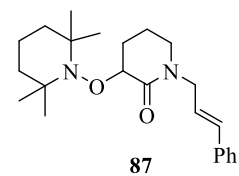
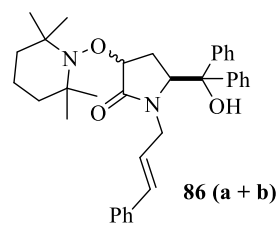
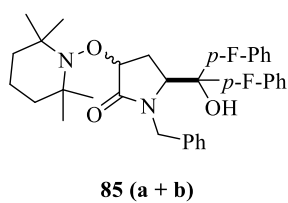
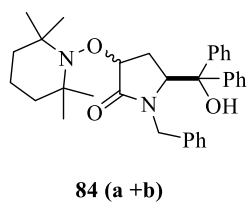
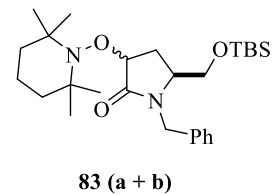
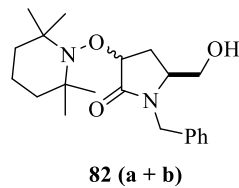
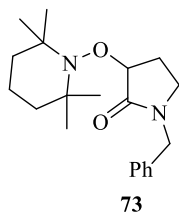
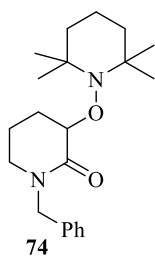
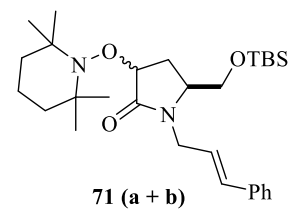
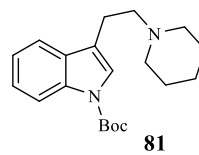
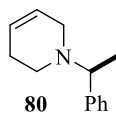
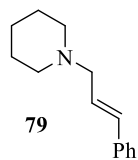
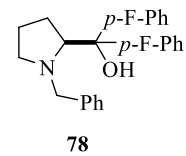
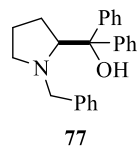
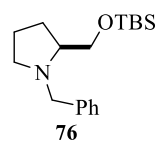
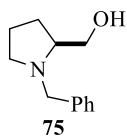
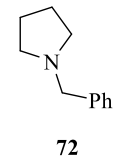
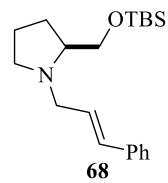
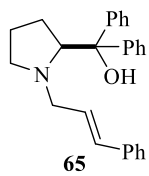
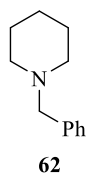


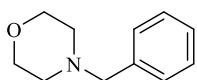
*trans*-61



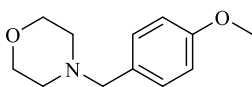
(-)-1

## ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO II

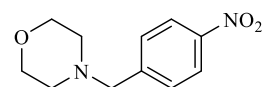




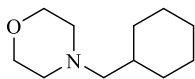
90



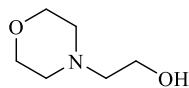
94



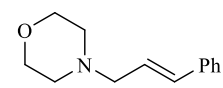
95



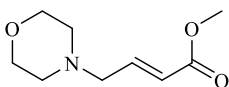
96



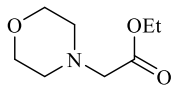
97



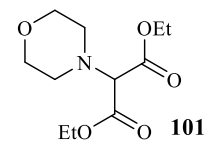
98



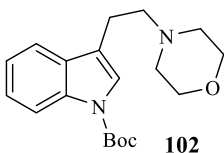
99



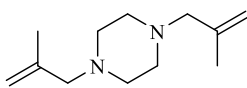
100



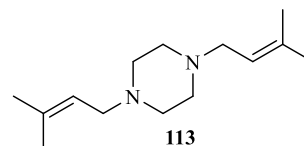
101



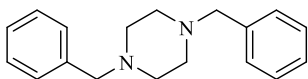
102



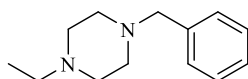
112



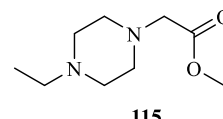
113



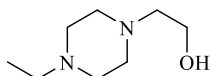
109



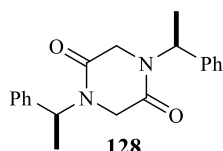
114



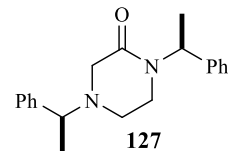
115



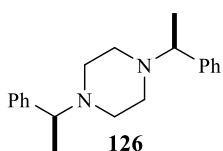
116



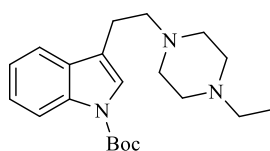
128



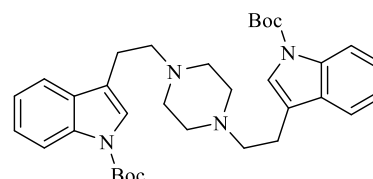
127



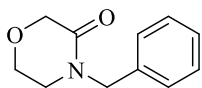
126



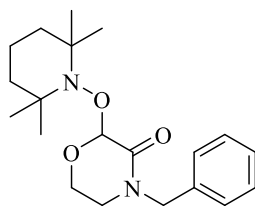
117



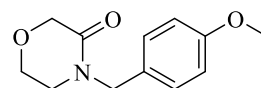
118



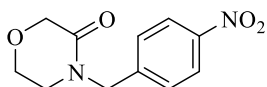
91



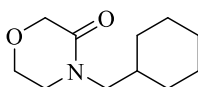
92



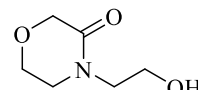
103



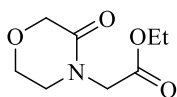
104



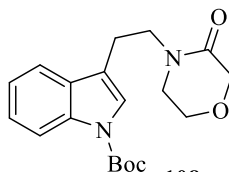
105



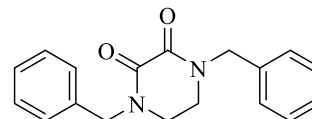
106



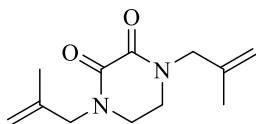
107



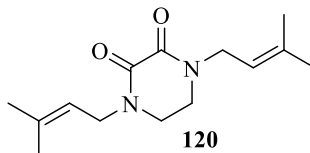
108



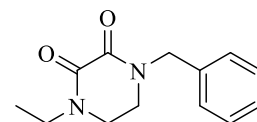
111



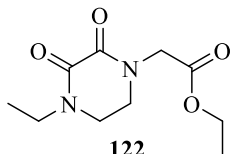
119



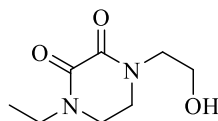
120



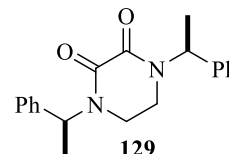
121



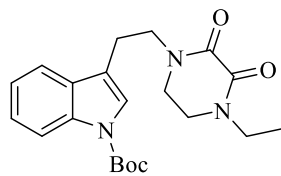
122



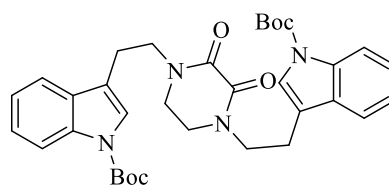
123



129



124



125

## ABREVIATURAS

---

9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
ACCN	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
AIBN	2,2'-Azobis(isobutironitrilo)
AlCl <sub>3</sub>	Cloruro de Aluminio(III)
BH <sub>3</sub> ·THF	Complejo borano tetrahidrofurano
Bu <sub>3</sub> SnH	Hidruro de tributilestaño
CaH <sub>2</sub>	Hidruro de calcio
Cbz	Benciloxicarbonilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo
Cu(OTf) <sub>2</sub>	Triflato de cobre(II)
CuBr·SMe <sub>2</sub>	Bromuro de cobre(I) dimetilsulfuro
CuI	Yoduro de cobre(I)
DCE	1,2-Dicloroetano
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIB	(Diacetoxiyodo)benceno
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EI	Impacto electrónico
FAB <sup>+</sup>	Bombardeo rápido de átomos
FeCl <sub>3</sub>	Cloruro de hierro(III)
HCl	Ácido Clorhídrico
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
Hz	Hertz

KO <sup><i>t</i></sup> -Bu	<i>tert</i> -Butóxido de potasio
LiAlH <sub>4</sub>	Hidruro de litio y aluminio
LiHMDS	bis(Trimetilsilil)amiduro de litio
M	Molaridad
MeNO <sub>2</sub>	Nitrometano
MHz	Megahertz
NaClO	Hipoclorito de sodio
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Fosfato monobásico de sodio
NaHCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
Pd(OH) <sub>2</sub> /C	Hidróxido de paladio soportado en carbono
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
Py	Piridina
<i>R</i>	Configuración absoluta <i>R</i> sobre el átomo de carbono
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN 2D	Resonancia magnética nuclear de dos dimensiones
Ru	Rutenio
<i>S</i>	Configuración absoluta <i>S</i> sobre el átomo de carbono
SiO <sub>2</sub>	Gel de sílice
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBHP	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
TCDI	1,1'-Tiocarbonildiimidazol
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-1-il)oxilo
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	Tetrafluoroetileno

THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano

## GENERALIDADES

Los disolventes empleados como tetrahidrofurano (THF) y tolueno se destilaron a partir de sodio y bezofenona, mientras que el diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) se destilaron en presencia de  $\text{CaH}_2$ . Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasas (ALUGRAM Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>), visualizándose mediante una lámpara de UV (MINERALIGHT LAMP, Multibanda UV-256/366 nm) y reveladores como molibdato de amonio y yodo molecular. Se utilizó gel de sílice 60 Å para cromatografía en columna. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron de los espectrómetros Varian de 300 MHz y Bruker de 500 MHz. Las muestras se analizaron en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente, con TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz. La multiplicidad de las señales de un espectro de RMN  $^1\text{H}$  se designan de la siguiente manera: s, simple; d, doble; t, triple; c, cuádruple; m, múltiple; a, ancha; y sus combinaciones. La rotación óptica de los compuestos se midió en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D de sodio (589 nm) expresado en grados. Las mediciones se realizaron a una temperatura de 20 °C y la concentración de la muestra se expresa en g/100 mL. Los espectros de masas EI y FAB+ se registraron en un espectrómetro JEOL JMS AX505HA. Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro Fischer-Scientific en tubo capilar abierto y no fueron corregidos. Los estudios de difracción de rayos X se llevaron a cabo en un difractor Agilent Technologies SuperNova con un detector de área CCD (EosS2) a temperatura ambiente, usando radiación  $\text{Cu-K}\alpha$  ( $\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$ ) y  $\text{Mo-K}$ .

## CAPÍTULO I

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

## 1.1 Introducción

La piperidina destaca de entre los demás heterociclos por estar presente en una amplia gama de compuestos naturales o sintéticos<sup>1</sup> con actividad biológica importante. Por lo tanto, múltiples investigaciones, principalmente para desarrollar nuevos fármacos, tienen como rasgo distintivo la presencia de este heterociclo. Entre los alcaloides derivados de la piperidina se encuentran las 4-arilpiperidinas que son la unidad estructural que tienen un estatus importante dentro de la química medicinal, ya que presentan actividad contra un amplio rango de objetivos biológicos. Actualmente, varios fármacos, especialmente analgésicos y antipsicóticos contienen como estructura elemental a las 4-arilpiperidinas (Figura 1).

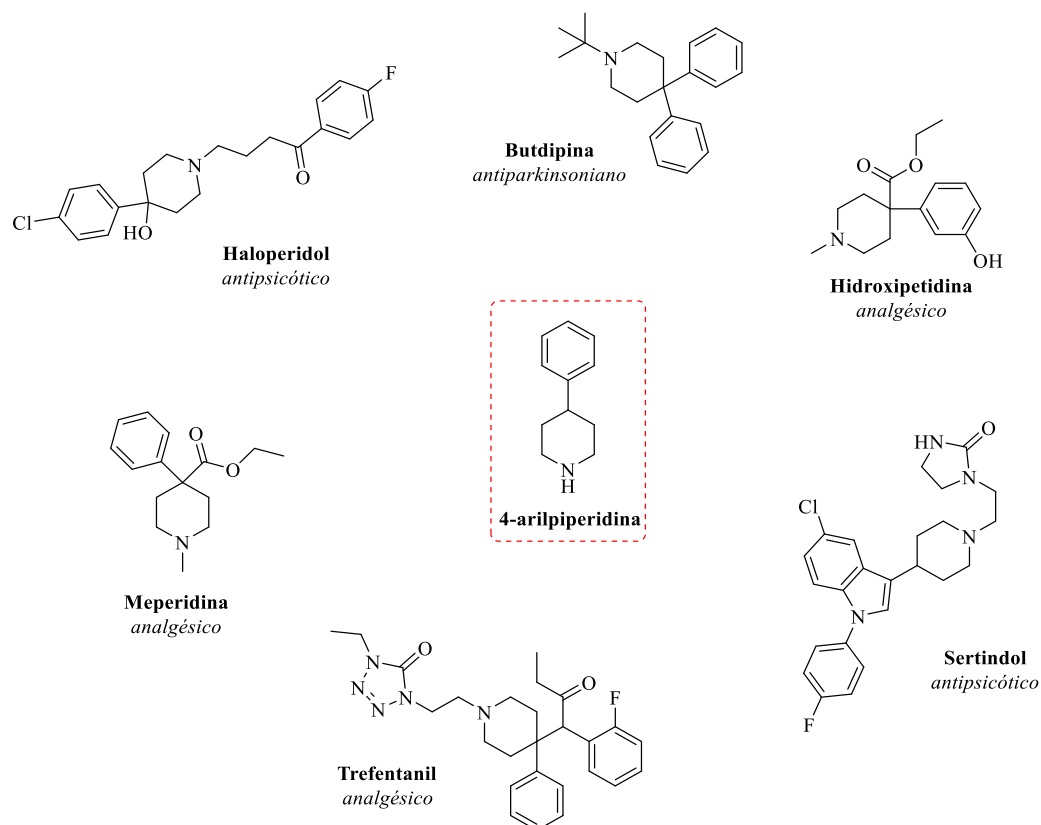
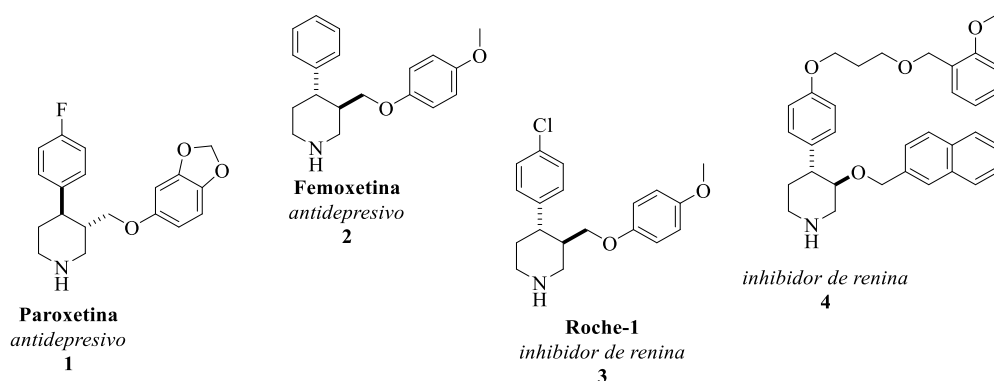


Figura 1. 4-arilpiperidinas como unidad estructural en analgésicos y antipsicóticos

*“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”*

Se presume que la actividad biológica de estos compuestos se debe a que fungen como emuladores del farmacóforo arilalquilamina, común en neurotransmisores como serotonina (5HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA) y el antagonista de los receptores de opiáceo.<sup>2</sup> No obstante, la discriminación de algunos receptores hacia las 4-arilpiperidinas creó la necesidad de incorporar un sustituyente en la posición 3 del anillo piperidínico, sustituyente que potenció la selectividad en los receptores que modulan las acciones fisiológicas y patofisiológicas de la 5HT. Los compuestos desarrollados que presentan este tipo de sustitución son ejemplificados primordialmente por la paroxetina **1**, femoxetina **2**, Roche-1 **3** y el inhibidor de renina **4** (Figura 2).



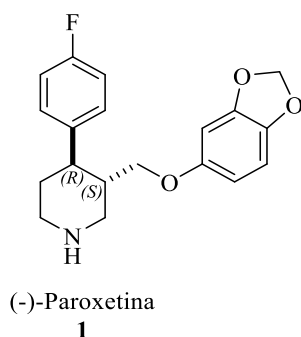
**Figura 2.** Piperidinas 3,4-disustituidas derivadas de las 4-arilpiperidinas

Estos compuestos son fármacos que tienen aplicación en el tratamiento de hipertensión,<sup>3</sup> asma,<sup>4</sup> infecciones bacterianas,<sup>5</sup> enfermedad de Alzheimer,<sup>6</sup> excitotoxicidad neuronal (epilepsia, enfermedad de Parkinson),<sup>7</sup> rinitis<sup>8</sup> y principalmente en depresión.<sup>9</sup>

El diseño de estos compuestos establece que la configuración absoluta en C3 y C4 es determinante para la actividad biológica. Por esta razón la búsqueda de nuevas metodologías para la síntesis de piperidinas 3,4-disustituidas de forma estero- y enantioselectiva crece día a día (en la literatura se puede encontrar mayoritariamente estrategias sintéticas enfocadas en la sustitución en C2 y C6 que aquellas que están enfocadas en la sustitución en C3 y C4).

## 1.2 Antecedentes

La Paroxetina -una piperidina *trans*-3,4-disustituida- es un alcaloide no natural que ha demostrado ser un potente y selectivo inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS), siendo el enantiómero (-)-paroxetina **1** (Figura 3) el que exhibe los efectos terapéuticos. Se comercializa bajo el nombre de Paxil<sup>®</sup> o Serotax<sup>®</sup> y es el antidepresivo con más ventas en todo el mundo, ya que no sólo se prescribe para el tratamiento de la depresión, sino también para desordenes obsesivo-compulsivo, desordenes de pánico y fobia social.<sup>10</sup> El éxito de este fármaco radica en su reducida propensión a causar efectos adversos, relacionados con los antidepresivos de primera generación. De ahí que, la atracción por desarrollar nuevas estrategias sintéticas para su síntesis estero- y enantioselectiva se ha convertido en el centro de atención de muchos químicos orgánicos.



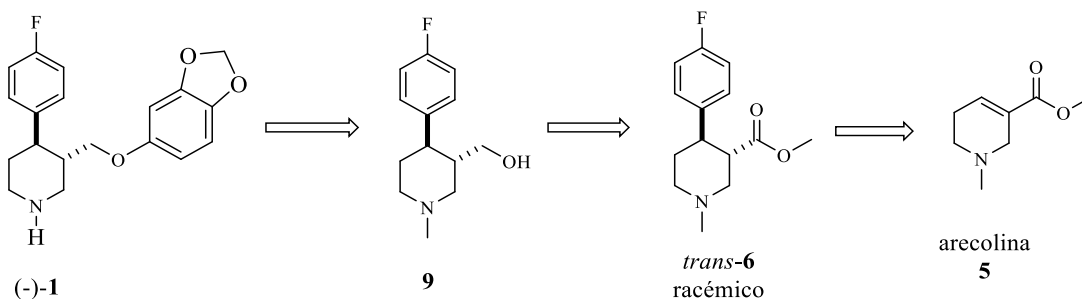
*Figura 3. Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; antidepresivo*

### 1.2.1 Primera síntesis de la (-)-paroxetina

Christensen y colaboradores<sup>11</sup> al estudiar a las 1-alkil-4-aryl-piperidinas 3-sustituidas demostraron que poseían propiedades farmacológicas como posibles antidepresivos o antiparkinsonianos. Además determinaron que los (-)-enantiómeros fueron los que presentaron mayoritariamente propiedades farmacológicas. Estos resultados los condujo a desarrollar nuevos compuestos con patrones de sustitución similares, pero con diferentes sustituyentes en C3 y C4. El resultado de esta investigación fue la primera síntesis de la (-)-paroxetina **1** en el año de 1977,<sup>12</sup> la cual se basó en la obtención del intermediario **9** a partir de la resolución de racematos del compuesto *trans*-**6**. Emplearon a la arecolina **5** como materia prima de partida

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

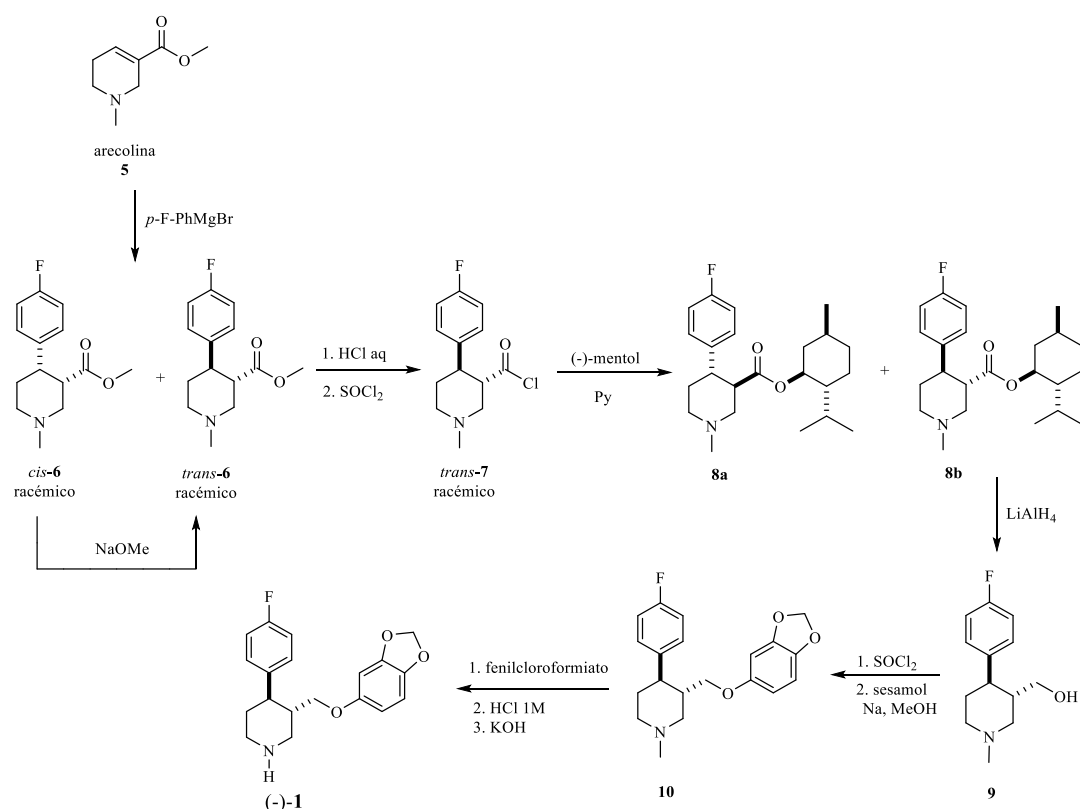
que les permitió incorporar al grupo arilo en la posición 4 del anillo piperidínico a través de una adición conjugada con bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio (Esquema 1).



**Esquema 1.** Análisis retrosintético para la preparación de (-)-1

El tratamiento de la arecolina **5** con bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio, dio la mezcla *cis*-**6** y *trans*-**6**, cada uno en su forma racémica. Trataron a *cis*-**6** racémico en presencia de NaOMe y proporcionó el *trans*-**6**, exclusivamente. La resolución del racemato *trans*-**7** mediante la esterificación con (-)-mentol, rindió a los diastereoisómeros **8a** y **8b** que fueron separados por destilación fraccionada. La inserción del 3,4-(metilenedioxi)fenol (sesamol) la lograron mediante la reducción del éster **8b** con LiAlH<sub>4</sub> seguida de la subsecuente transformación del alcohol primario a un derivado halogenado. Finalmente, la desmetilación de la amina terciaria **10** la realizaron usando fenilcloroformiato, HCl 1M a reflujo en 2-metoxietanol y KOH en tres pasos, de esta forma obtuvieron a (-)-**1** (Esquema 2).

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

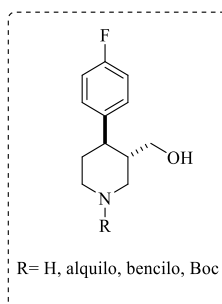


Esquema 2. Síntesis total de (-)-1 mediante resolución de racématos

## 1.2.2 Diversificación en la síntesis de la (-)-paroxetina

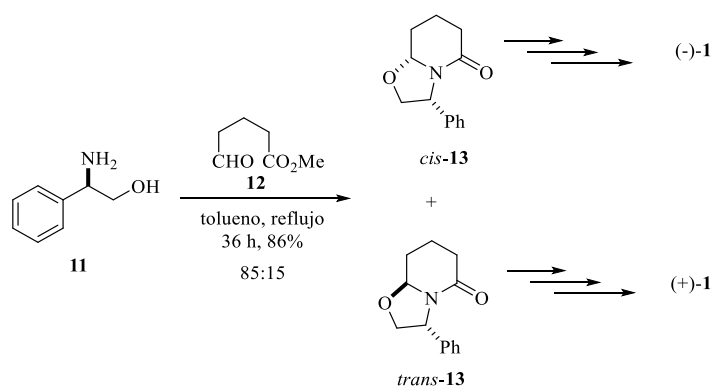
Hasta la fecha, el resultado de los esfuerzos por sintetizar a **1** ha conllevado principalmente a emplear auxiliares quirales,<sup>13</sup> fuentes naturales de quiralidad (“Chiral Pool”),<sup>14</sup> catálisis asimétrica<sup>15</sup> o resolución de racématos;<sup>16</sup> también hay reportes donde se emplea la asimetrización de intermediarios dicarbonílicos proquirales<sup>17</sup> y resolución enzimática.<sup>18</sup> Sin lugar a dudas, todas estas estrategias sintéticas llegan al intermediario *trans*-3-hidroximetil-4-*arilpiperidina* que es esencial en la síntesis de la (-)-paroxetina **1** y de sus derivados (Figura 4).

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

Figura 4. *trans*-3-Hidroximetil-4-arilpiperidina

## 1.2.2.1 Auxiliar quiral en la síntesis de la (-)-paroxetina

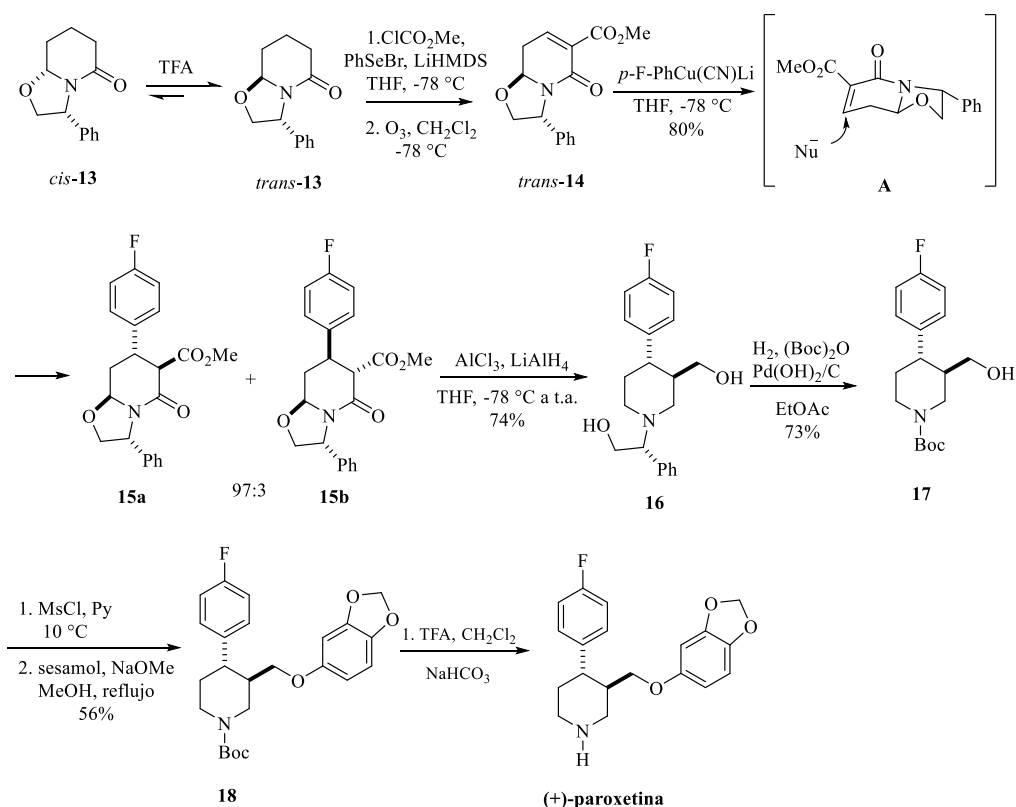
Lactamas bicíclicas no racémicas derivadas de  $\beta$ -aminoalcoholes han sido empleadas como materia prima en la obtención de carbociclos funcionalizados enantioméricamente puros y también son consideradas como la base en la síntesis de piperidinas polisustituidas. Esta química fue introducida por Meyer y colaboradores en el año 2000,<sup>19</sup> donde se prepararon a partir de ciclodehidratación entre un  $\gamma$ - o  $\delta$ -ceto ácido y (*R*)-fenilglicinol. Estas lactamas fueron empleadas por el grupo de investigación de Amat<sup>20</sup> en la síntesis enantiodivergente de (+)-**1** y (-)-**1**. Al calentar a reflujo (*R*)-fenilglicinol **11** y 5-oxopentanoato de metilo **12** por 36 h obtuvieron a las lactamas bicíclicas *cis*-**13** y *trans*-**13** en un rendimiento del 86% y una relación diastereoisomérica 85:15, respectivamente (Esquema 3).

Esquema 3. Lactamas bicíclicas preparadas a partir del auxiliar quiral **11**

Al tratar a *cis*-**13** en condiciones ácidas se alcanzó el equilibrio termodinámico hacia la *trans*-**13**, cuantitativamente. Por lo tanto, empezaron la síntesis con la preparación de la

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada *trans*-**14** proveniente de *trans*-**13**, con la intención de llevar a cabo la incorporación del sustituyente arilo en la posición 4 mediante una adición conjugada, misma que se favoreció con la incorporación de un segundo grupo electroattractor. Éste compensó la baja reactividad de las lactamas insaturadas frente a nucleófilos, además fungió como precursor del grupo hidroximetilo. Sometieron a *trans*-**13** con LiHMDS, cloruro de metilformiato y bromuro de fenilselenio, seguido de una ozonólisis y sin previa purificación, la lactama *trans*-**14** la trataron con (*p*-fluorofenil)cianocuprato de litio. El producto de la adición conjugada fue la mezcla diastereoisomérica **15a** y **15b** en una relación 97:3 y en un rendimiento del 80%. El grupo de Amat propuso que la alta estereoselectividad de la adición conjugada se puede explicar a través de un ataque pseudoaxial del nucleófilo sobre la lactama bicíclica conformacionalmente restringida **A** (Esquema 4).



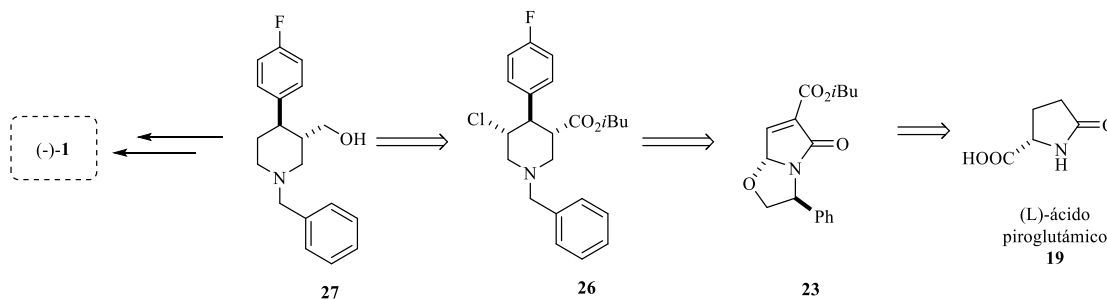
Esquema 4. Síntesis de la (+)-paroxetina a través de la lactama bicíclica *trans*-**13**

“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

El compuesto **15a** lo trataron con  $\text{LiAlH}_4$  en presencia de  $\text{AlCl}_3$  para llevar a cabo no sólo la reducción del éster y del carbonilo de la lactama, sino también la ruptura del enlace C-O de la oxazolidina proporcionando a **16**, el cual se convirtió en el alcohol **17** mediante una hidrogenólisis en presencia de di-*t*-butildicarbonato. La subsecuente mesilación y posterior incorporación del sesamol mediante una  $\text{S}_{\text{N}}2$  produjo a **18**, que al ser tratado con TFA en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obtuvieron a la (+)-paroxetina. La obtención de (-)-**1**, la realizaron empleando a la lactama bicíclica *cis*-**13**, aplicando la misma ruta sintética. Debido a que ambos enantiómeros de la paroxetina se pueden obtener de las correspondientes lactamas derivadas del mismo auxiliar quiral ((*R*)-fenilglicinol) se dice que es una síntesis enantiodivergente.

### 1.2.2.2 Empleo de la fuente natural de quiralidad en la síntesis de la (-)-paroxetina

Cossy y colaboradores<sup>21</sup> reportaron la síntesis formal de la (-)-paroxetina **1** en 8 pasos a partir del (L)-ácido piroglutámico. Emplearon al aminoácido **19** como fuente de quiralidad y del átomo de nitrógeno. Su estrategia sintética se basó en una expansión anular del prolinol derivado de **23** y de una deshalogenación radicalaria de **26** con AIBN/ $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . La expansión estereoselectiva generó al anillo de piperidina disustituido en las posiciones precisas para llegar al precursor **27** de la (-)-paroxetina (-)-**1** (Esquema 5).

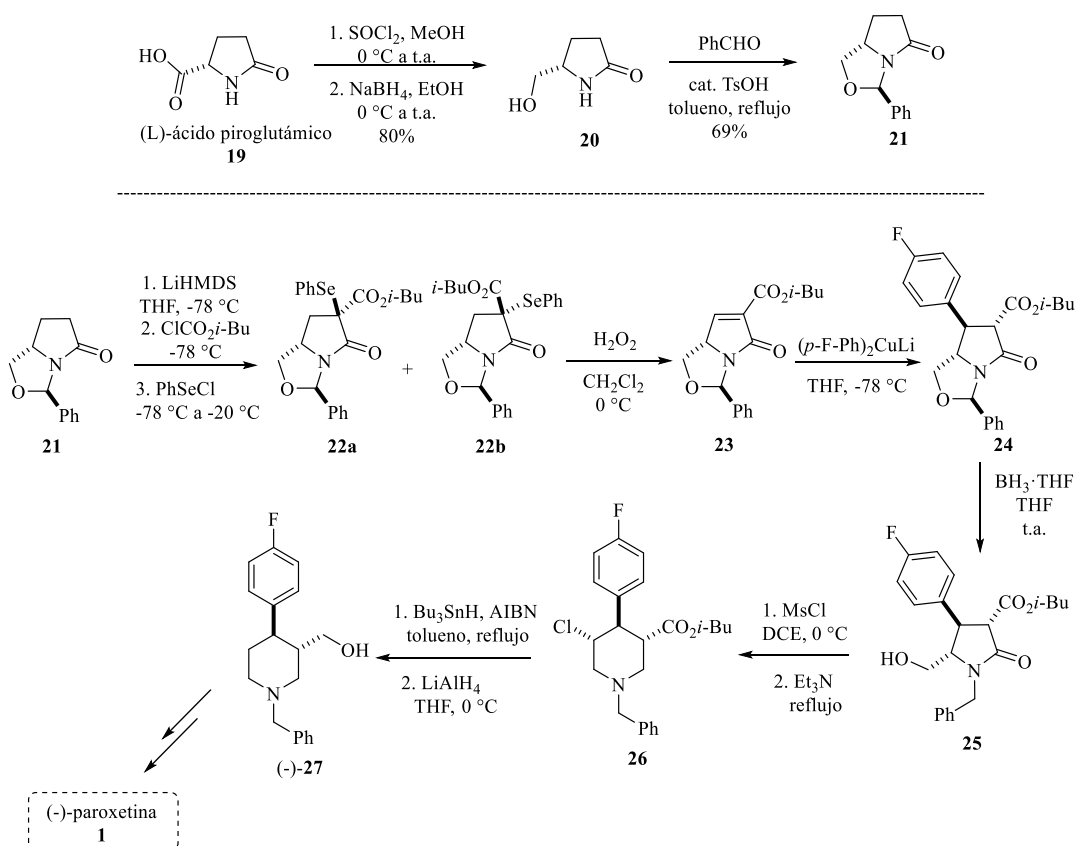


**Esquema 5.** Análisis retrosintético para la obtención de (-)-**1** por Cossy y colaboradores

Este grupo de investigación preparó a la lactama bicíclica **21** de forma enantiopura a partir del (L)-ácido piroglutámico **19** en tres pasos y en un rendimiento del 56%. Trataron a la lactama **21** con un exceso de  $\text{LiHMDS}$ , seguida de cloroformiato de isobutilo y cloruro de fenilselenio. El producto de esta reacción fue la mezcla de diastereoisómeros **22a** y **22b** en un

“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

rendimiento cuantitativo. La incorporación diastereoselectiva del grupo *p*-fluorofenilo la realizaron a través de una adición conjugada sobre la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **23**, que se obtuvo de la oxidación de los fenilselenoésteres **22a** y **22b** con  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Prepararon el prolinol **25** de la reducción de **24** con  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  que también favoreció la ruptura del enlace C-O de la oxazolidina. Consiguieron la expansión anular estereoselectiva al tratar a **25** con  $\text{MsCl}$  y  $\text{Et}_3\text{N}$ . La deshalogación radicalaria y la subsecuente reducción del éster, les permitió sintetizar a (-)-**27** precursor de (-)-**1** (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis formal de (-)-**1**

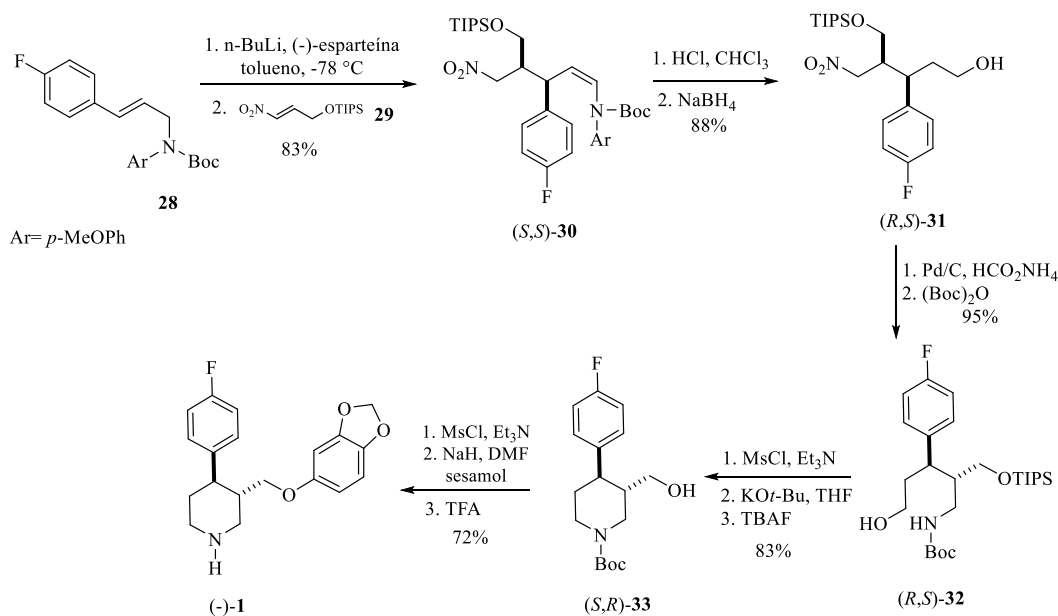
### 1.2.2.3 Uso de bases quirales en la síntesis de la (-)-paroxetina

Los trabajos realizados sobre litiaciones mediadas por (-)-esparteína y adiciones conjugadas de *N*-Boc-alilaminas a nitro compuestos  $\alpha,\beta$ -insaturados para dar *Z*-enecarbamatos en buenos rendimientos y altas enantio- y diastereoselectividades fueron desarrollados por el grupo de

“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

trabajo de Johnson.<sup>22</sup> Al someter a una serie de reacciones a los *Z*-enecarbamatos, estos fueron transformados en lactamas en muy buenos rendimientos. De esta forma sintetizaron diversas piperidinas trisustituidas en las posiciones 3, 4 y 5; además, demostraron la utilidad sintética de su metodología en la síntesis de la (-)-paroxetina.

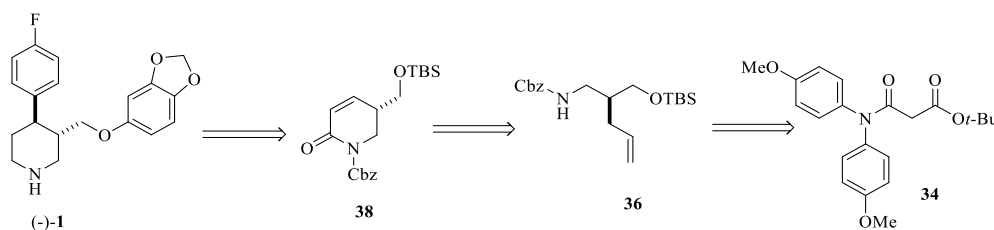
Este grupo de investigación trató al compuesto **28** con *n*-BuLi en presencia de (-)-esparteína, para llevar a cabo la adición conjugada sobre el nitroalqueno **29**, que rindió al enecarbamato (*S,S*)-**30** como único diastereoisómero en un rendimiento del 83%. La hidrólisis de (*S,S*)-**30** y subsecuente reducción del aldehído resultante proporcionó el correspondiente alcohol (*R,S*)-**31** en un rendimiento del 88%. La reducción del grupo nitro mediante hidrógeno-transferencia y posterior protección, produjo a (*R,S*)-**32**. Sometieron al mesilato derivado de (*R,S*)-**32** en presencia de KO*t*-Bu para generar al anillo piperidínico, y al remover al grupo protector con TBAF obtuvieron al intermediario primordial **33**. Por último, realizaron la inserción del sesamol a través de una mesilación y posterior desplazamiento por parte de la sal de sesamol. La desprotección de la amina en presencia de TFA dio como producto a (-)-**1** en un rendimiento del 72% (Esquema 7).



**Esquema 7.** Síntesis de (-)-**1** utilizando litiación mediada por (-)-esparteína y reacción de adición conjugada

“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

Por otro lado, la investigación en alquilaciones asimétricas catalíticas de 1,3-dicarbonilos, desarrollada por Kim y colaboradores<sup>23</sup> los condujo a desarrollar una síntesis total asimétrica catalítica de la (-)-paroxetina. Para este fin, emplearon la transferencia de fase y al catalizador bromuro de (*S,S*)-3,4,5-trifluorofenil-NAS (**B**). La estrategia sintética se basó en la incorporación del grupo *p*-fluorofenilo a través de una adición conjugada diastereoselectiva sobre la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **38**, donde la obtuvieron de la ciclación y olefinación de **36**, derivada de la catálisis enantioselectiva de transferencia de fase sobre la maloamida éster **34** (Esquema 8).

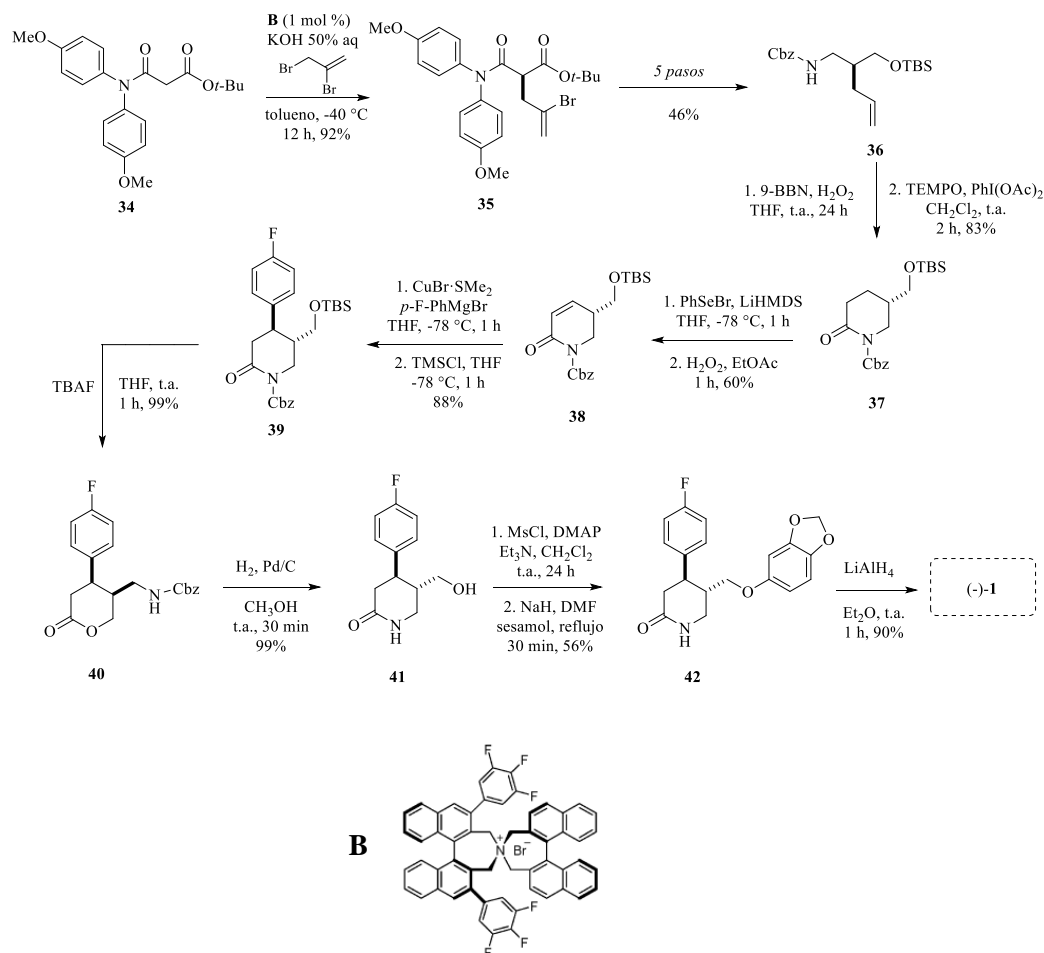


**Esquema 8.** Análisis retrosintético para la obtención enantioselectiva de (-)-1

Comenzaron la síntesis con la alilación enantioselectiva del éster de maloamida **34**, aplicando las condiciones catalíticas de transferencia de fase con bromuro de 2-bromoalilo que rindió al producto alilado **35** en un rendimiento del 92% y un e.e. del 95%. Después de 5 pasos de reacción, trataron el compuesto **36** con 9-BBN y el producto resultante lo sometieron a condiciones oxidantes, en presencia de TEMPO/PhI(OAc)<sub>2</sub>. El resultado fue la obtención directa de la lactama **37**. De manera que el esqueleto piperidínico funcionalizado en la posición 5 lo obtuvieron en 8 pasos de reacción. La inserción del grupo *p*-fluorofenilo al anillo piperidínico la realizaron mediante una adición conjugada. En consecuencia, la lactama **37** la hicieron reaccionar con bromuro de fenilselenio; el producto  $\alpha$ -fenilselenado se convirtió en la correspondiente lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **38** al tratarlo con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Una vez obtenido **38** lograron con éxito la adición conjugada diastereoselectiva, empleando al organocuprato de *p*-fluorofenilo, obteniendo el producto **39** en un rendimiento del 88% y una relación diastereoisomérica 49:1, a favor del *trans*-**39**. La desprotección del alcohol primario **39** con TBAF dio a la lactona **40** como resultado del desplazamiento del grupo amino por parte del grupo hidroxilo. Finalmente, la remoción del grupo Cbz mediante hidrogenólisis, regeneró a la lactama **41**. Introdujeron el sesamol en un proceso secuencial de reacciones de mesilación-

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

sustitución y finalmente con la reducción de la amida con  $\text{LiAlH}_4$ , obtuvieron a (-)-1 (Esquema 9).



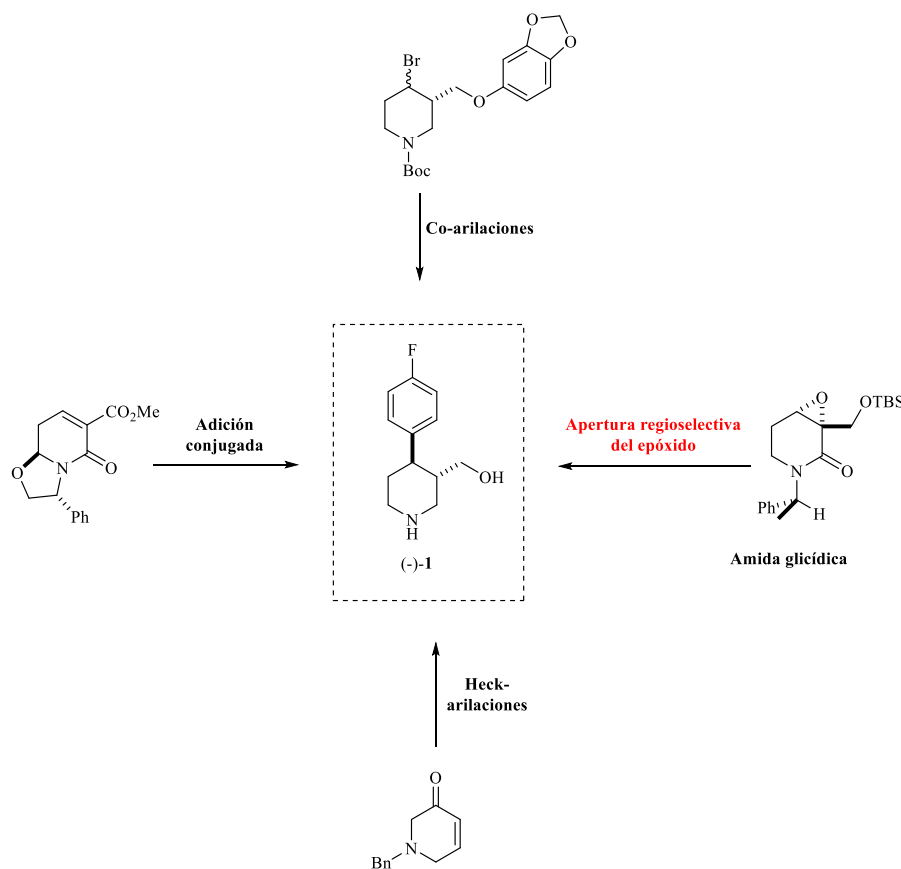
Esquema 9. Síntesis de (-)-1 vía catálisis de transferencia de fase

### 1.2.3 Amidas glicídicas; intermediarios sintéticos en alcaloides biológicamente activos

Se ha evidenciado que la estrategia empleada para incorporar al grupo *p*-fluorofenilo en la posición 4 del anillo piperidínico es a través de una adición conjugada de un derivado organocuprato sobre una lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada. No obstante, no es la única forma de hacerlo, pues en síntesis recientes de la (-)-paroxetina se han aplicado arilaciones catalizadas con compuestos derivados de cobalto (Co)<sup>24</sup> o reacciones de Heck.<sup>25</sup> Estas metodologías ofrecen rendimientos moderados y bajas diastereoselectividades.

“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

Una amida glicídica, 3,4-epoxi-2-piperidona fue visualizada por nuestro grupo de investigación como intermediario de partida en la síntesis de (-)-**1** y de esta forma establecer una ruta alternativa de la adición conjugada para la incorporación del grupo arilo en C4. Debido a la funcionalización presente en este tipo de compuestos, no sólo se facilita la incorporación del grupo arilo, sino también se pueden obtener piperidinas con patrones de sustitución variados en C3 y C4 (Figura 5).

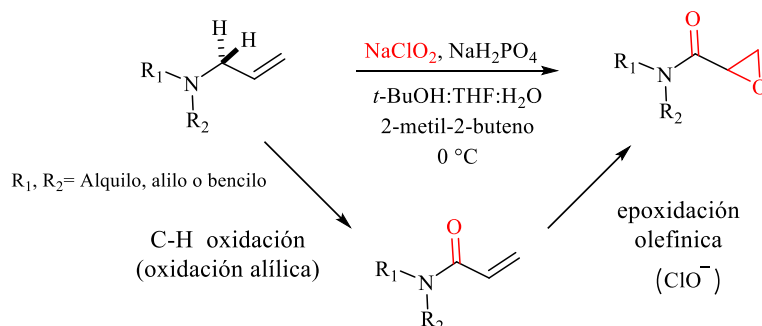


**Figura 5.** Introducción del grupo arilo; amida glicídica, nuevo precursor en la síntesis de (-)-**1**

Se ha publicado un método directo para preparar amidas glicídicas (2,3-epoxiamidas, como también se les conoce) a través de la oxidación selectiva y tándem de aminas alílicas terciarias mediadas con  $\text{NaClO}_2$ . Esta reacción fue desarrollada en el 2012 por nuestro grupo de investigación y consiste en una oxidación C-H seguida por la epoxidación del doble enlace

“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

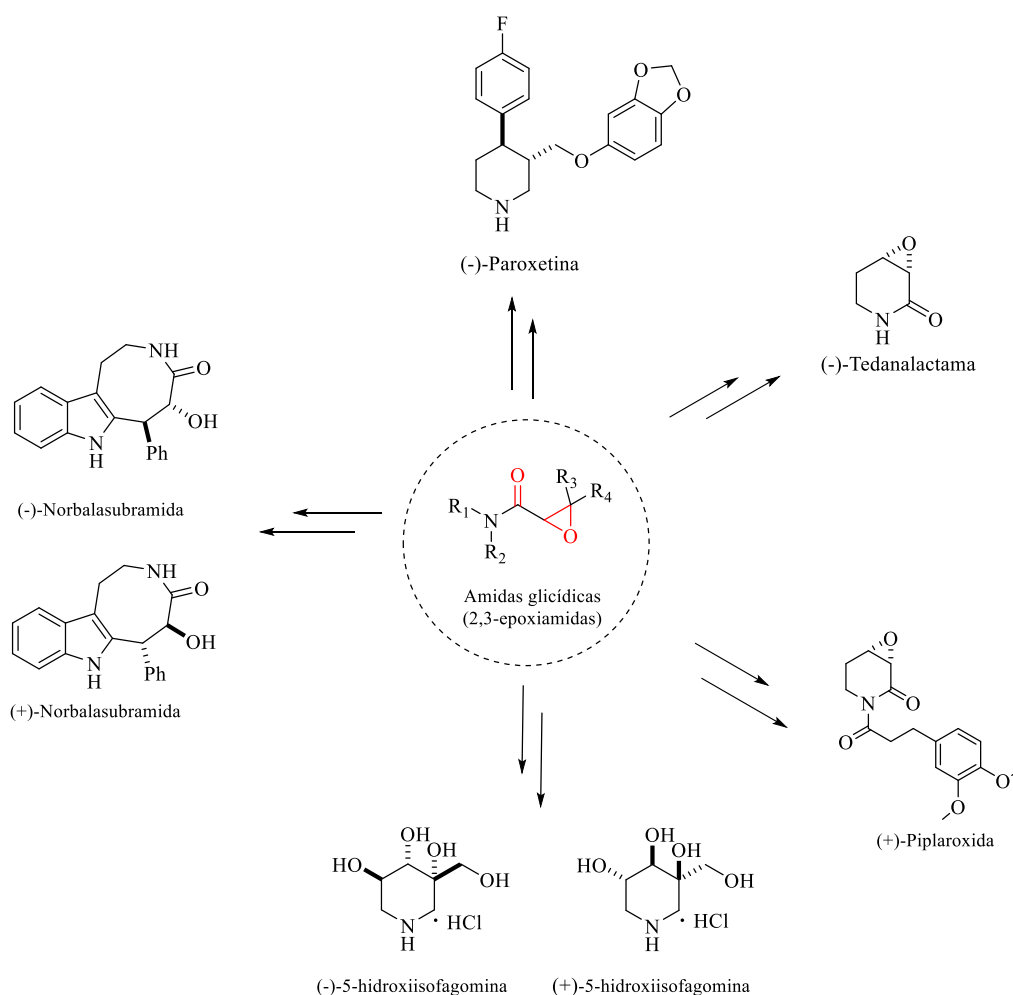
de la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada. Todo este proceso oxidativo tándem es realizado únicamente por el  $\text{NaClO}_2$ <sup>26</sup> (Esquema 10).



**Esquema 10.** Oxidación de aminas alílicas terciarias con  $\text{NaClO}_2$ ; obtención de amidas glicídicas

Este nuevo método sintético no sólo procede de una forma directa de preparar epoxiamidas sino que también lo hace a un costo económico y ambiental muy bajo, ya que sólo se usa el clorito de sodio ( $\text{NaClO}_2$ ) como único agente oxidante. Además, la preparación de las materias primas, aminas alílicas y especialmente alilpiperidinas quirales, se obtienen en buenos rendimientos a partir de materias primas simples y accesibles. Asimismo, la compatibilidad de los grupos funcionales típicos en las condiciones de reacción, permite obtener amidas glicídicas en un proceso competente y amigable con el medio ambiente. La versatilidad de estos intermediarios sintéticos y la eficiencia de la metodología ha sido demostrada en la síntesis total de ambos enantiómeros de la norbalasubramida,<sup>27</sup> en la síntesis de un potente inhibidor de glicolípidos,<sup>28</sup> en la síntesis de la (-)-tedanalactama, primera síntesis total de la (+)-piplaroxida<sup>29</sup> y la síntesis total de la (-)-paroxetina. Ésta última será discutida en este capítulo de la tesis (Figura 6).

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”



**Figura 6.** Amidas glicídicas, intermediarios versátiles en la obtención de alcaloides biológicamente activos

### 1.3 Justificación

La obtención eficiente de amidas glicídicas a partir de la oxidación de aminas alílicas terciarias mediadas con  $\text{NaClO}_2$  permite construir intermediarios sintéticos útiles para la síntesis total de una gran variedad de productos naturales y no naturales biológicamente activos a un costo económico y ecológico bajo. Por lo tanto, la aplicación de este método a la síntesis total de la (-)-paroxetina permitirá el desarrollo de una nueva síntesis de la (-)-paroxetina con un enfoque simple, accesible y amigable con el medio ambiente.

*“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”***1.4 Objetivos****1.4.1 Objetivo general**

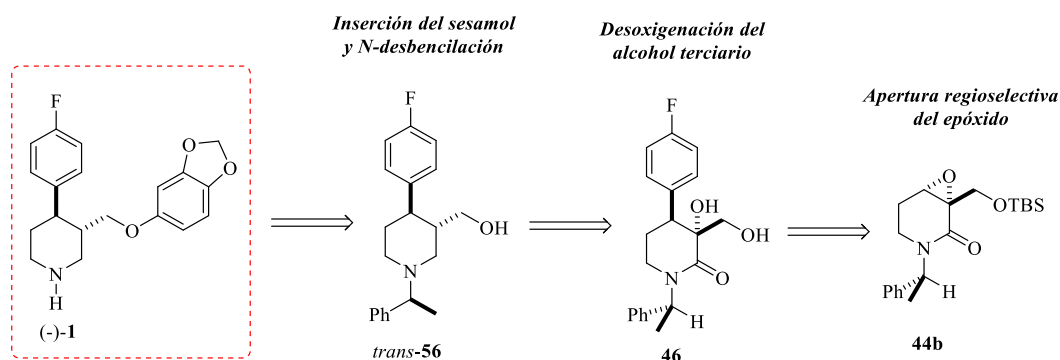
Lograr la síntesis total de la (-)-paroxetina resaltando una nueva estrategia sintética para incorporar al grupo arilo en C4 a partir de 3,4-epoxi-2-piperidonas diastereoisoméricas.

**1.4.2 Objetivos particulares**

- Estudiar la apertura regioselectiva y estereocontrolada del epóxido con el correspondiente  $\text{ArMgX}$  y  $\text{Cu(I)}$
- Realizar la desoxigenación selectiva del alcohol terciario en condiciones de Barton-McCombie
- Completar la síntesis de la (-)-paroxetina a través de dos estrategias diferentes

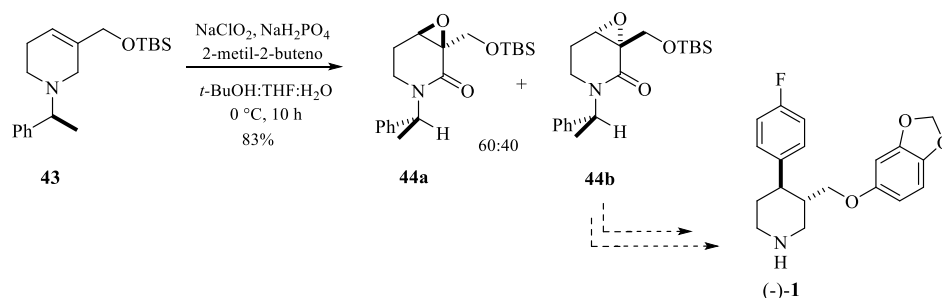
### 1.5 Discusión de resultados

La estrategia retrosintética de la (-)-paroxetina **1** se presenta en el Esquema 11. El precursor clave para acceder a (-)-**1** es la piperidina quiral *trans*-**56**, la cual se obtendría a partir de una desoxigenación selectiva del diol **46**. La obtención del compuesto **46**, se obtendría con la apertura regioselectiva y estereoselectiva del epóxido de la amida glicídica **44b** empleando al correspondiente reactivo de Grignard y en presencia de Cu(I).



**Esquema 11.** Análisis retrosintético para la obtención de (-)-**1**

La síntesis comenzó con la preparación de la amida glicídica **44b**, aplicando el protocolo de la doble oxidación tándem de aminas alílicas terciarias mediada con NaClO<sub>2</sub> sobre la alilpiperidina **43**. La alilpiperidina **43** se trató con NaClO<sub>2</sub> como agente oxidante, 2-metil-2-buteno como agente captador de cloro y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> para garantizar un pH ligeramente ácido y constante. Después de 10 h de reacción, se obtuvieron a los correspondientes diastereoisómeros **44a** y **44b** en un rendimiento del 83% con una relación diastereoisomérica 60:40 (determinada mediante RMN <sup>1</sup>H). Al analizar a las amidas glicídicas obtenidas, se dedujo que **44b** cuenta con la estereoquímica requerida en C4, lo que eventualmente nos conduciría a la (-)-paroxetina **1** (Esquema 12).

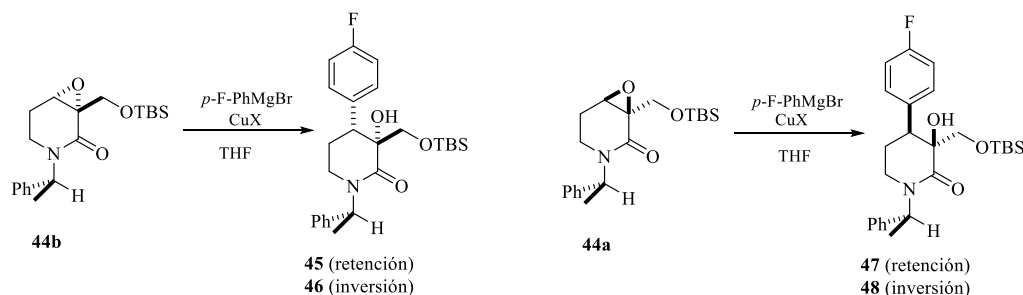
“*Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina*”

**Esquema 12.** Preparación de las amidas glicídicas **44a** y **44b** a partir de **43**

El primer intento de llevar a cabo la apertura del epóxido de **44b** con el reactivo de Grignard ( $p\text{-F-PhMgBr}$ ) de manera estereocontrolada en C4, fue haciendo reaccionarla en THF a temperatura ambiente en ausencia de un catalizador. Sin embargo, después de 2 h de reacción se obtuvo una mezcla compleja de productos. Por esta razón, se decidió usar una sal de Cu(I) para cambiar las propiedades del nucleófilo y llevar a cabo la apertura del epóxido de una manera más suave.<sup>30</sup> Se hizo una serie de experimentos con **44b** para buscar las condiciones de reacción óptimas (ver Tabla 1).

La primera prueba se hizo con Cu(II) y no se observó la formación de ningún producto (ensayo 1), así que se cambió a Cu(I) y los resultados fueron satisfactorios. En el ensayo 2, se empleó CuI a temperatura ambiente y se obtuvo al producto **45** en un rendimiento alto (80%). Al bajar la temperatura, el rendimiento disminuyó al 70% (ensayo 3). En la reacción con  $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$  a temperatura ambiente, se observó al producto de apertura del epóxido **46** (ensayo 4) en un rendimiento moderado del 66%. Sorpresivamente al comparar los espectros de RMN  $^1\text{H}$  entre los productos del ensayo 2 y 4, se notó que eran completamente diferentes (diastereoisómeros, vida infra). Inquietos por saber si ocurría lo mismo con la amida glicídica **44a**, se trató en las mismas condiciones de reacción de los ensayos 2 y 4. Igualmente se consiguió la apertura del epóxido obteniendo a **47** y **48** respectivamente, un buen rendimiento en el ensayo 5 y uno moderado en el ensayo 6. De igual forma, al comparar los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los productos previos, resultaron ser diferentes (diastereoisómeros, vida infra).

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

**Tabla 1.** Apertura del epóxido en presencia de una sal de cobre

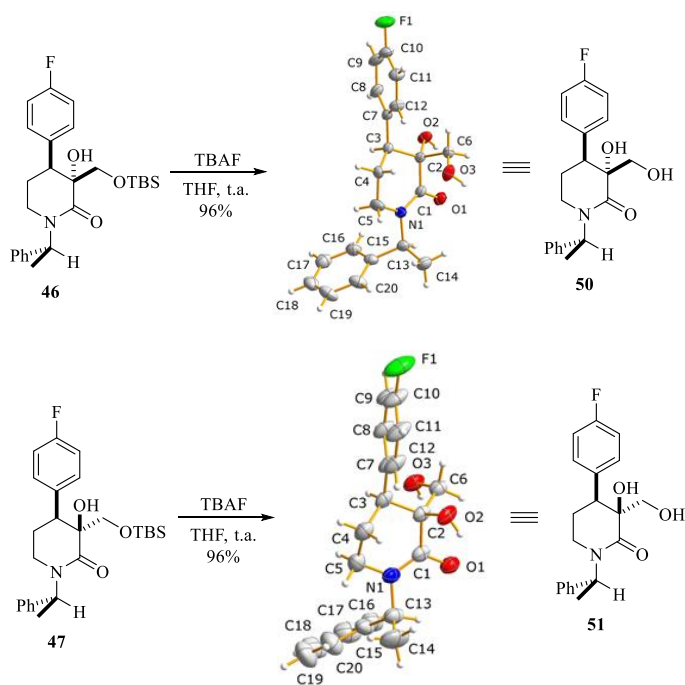
Ensayo <sup>a</sup>	Sustrato	CuX	T (°C)	t (h)	Producto	Rendimiento <sup>b</sup> %
1	<b>44b</b>	Cu(OTf) <sub>2</sub>	t.a.	12	---- <sup>c</sup>	
2	<b>44b</b>	CuI	t.a.	7	<b>45</b>	80
3	<b>44b</b>	CuI	-15	7	<b>45</b>	70
4	<b>44b</b>	CuBr·SMe <sub>2</sub>	t.a.	9	<b>46</b>	66
5	<b>44a</b>	CuI	t.a.	9	<b>47</b>	90
6	<b>44a</b>	CuBr·SMe <sub>2</sub>	t.a.	9	<b>48</b>	60

<sup>a</sup>Todas las reacciones se realizaron en THF y empleando 1 equiv. de CuX y 4 equiv. de *p*-F-PhMgBr

<sup>b</sup>Los rendimientos se calcularon después de purificar por columna cromatográfica

<sup>c</sup>Se recuperó la materia prima

La incertidumbre sobre la estereoquímica de los productos resultantes era latente, puesto que se obtuvieron cuatro diastereoisómeros a través del empleo de dos diferentes sales de cobre (CuI y CuBr·SMe<sub>2</sub>). Intuitivamente, se seleccionaron los compuestos **46** y **47** obtenidos de los ensayos 4 y 5 para transformarlos a productos sólidos que pudieran ser sometidos a un estudio de difracción de rayos-X. Por lo tanto, **46** y **47** se trataron con TBAF en THF a temperatura ambiente y después de 3 h de reacción se obtuvieron a los correspondiente dioles **50** y **51** en un rendimiento del 96%. El estado físico de los dioles es sólido, que al ser recristalizados con una mezcla tolueno/diclorometano se obtuvieron los monocristales óptimos para el análisis de difracción de rayos-X.

“*Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina*”

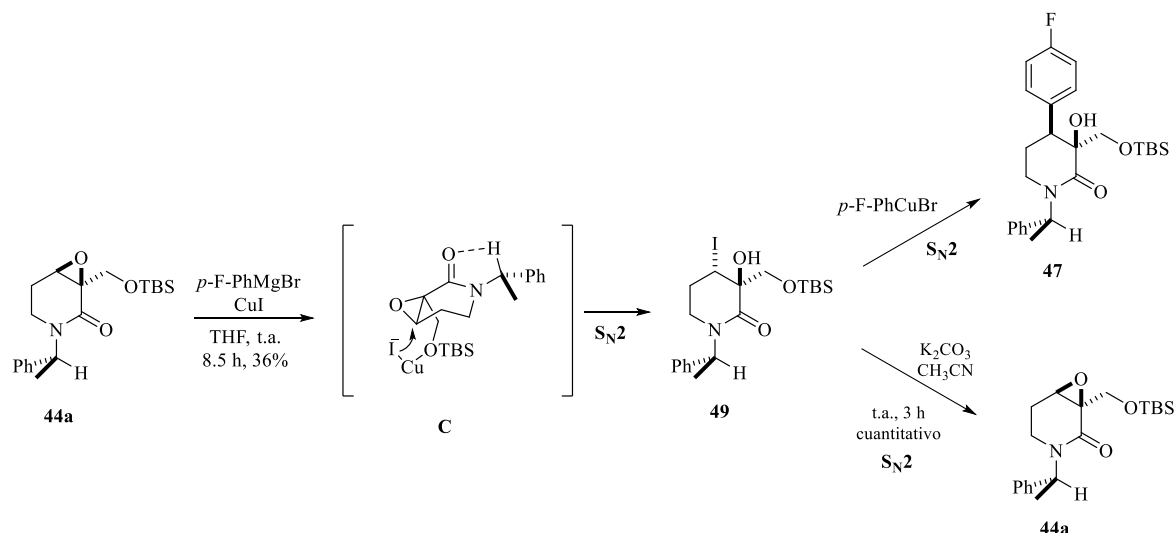
**Esquema 13.** Síntesis de los dioles **50** y **51** y asignación de la configuración absoluta en *C4*

Los gráficos de difracción de rayos-X permitieron asignar la configuración absoluta de los compuestos **46** y **47**. El compuesto **46** se asignó una configuración (3*R*,4*S*) y para **47** (3*S*,4*S*). Asimismo, demostraron que la reacción de apertura del epóxido en presencia de CuI, además de ser regioselectiva es altamente estereoselectiva y con retención de la configuración, mientras que con CuBr·SMe<sub>2</sub> ocurre con inversión de la configuración (Esquema 13).

Se investigó la inesperada formación de los productos de apertura con retención de configuración. Para este fin se trató a la amida glicídica **44a** con 1 equiv. de CuI y 1 equiv. de *p*-F-PhMgBr y después de 8.5 h de reacción, se observó la formación de la yodohidrina **49**,<sup>31</sup> y después de la purificación se obtuvo en un rendimiento del 36%. Al evidenciar la formación de este intermediario se pudo conjeturar que **47** se formó de la apertura inicial del epóxido por medio del ion yoduro (I<sup>-</sup>) a través de un mecanismo S<sub>N</sub>2, dada la formación del complejo quelante **C** el cual es estabilizado por un puente de hidrógeno intramolecular C-H...O<sup>32</sup> entre el hidrógeno benílico y el oxígeno del carbonilo. El ataque subsecuente del arilcuprato permitió la sustitución sobre el C4, incorporándose el grupo arilo al anillo piperidínico con retención de la configuración. Como prueba experimental de la estereoquímica de la yodohidrina **49**, se

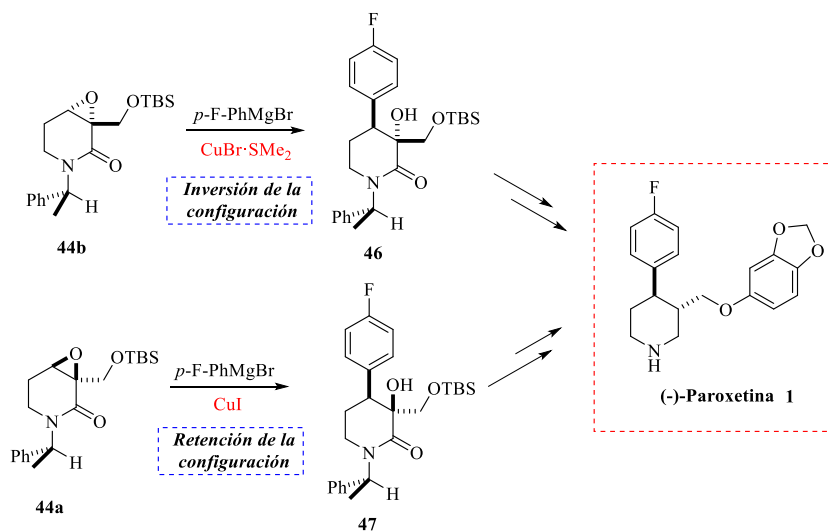
“*Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina*”

trató con una base, para dar a la amida glicídica **44a**, lo que supone que la apertura fue a través de una  $S_N2$  (Esquema 14).



**Esquema 14.** Prueba experimental para el estudio del mecanismo de apertura del epóxido con retención de configuración

En vista de los resultados obtenidos, se concluyó que la apertura diastereodivergente del epóxido de las amidas glicídicas **44a** y **44b** por el arilcuprato, rinde al precursor con el grupo arilo con la estereoquímica requerida para la síntesis de la (-)-paroxetina. Con base en esto, se desarrolló una nueva estrategia sintética convergente para obtener a (-)-**1** ya sea a partir de **44a** o **44b** (Esquema 15).

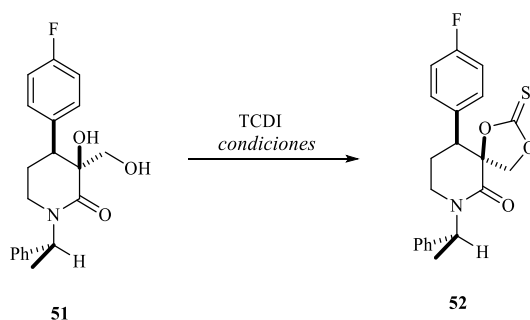


**Esquema 15.** Síntesis diastereoconvergente de la (-)-paroxetina

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

Para llevar a cabo la remoción del grupo hidroxilo en C3, se decidió preparar al precursor de radicales libres, el ciclotiocarbonato **52** a partir de **51** y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (TCDI).

**Tabla 2.** Preparación del precursor de radicales libres **52**



Ensayo	Condiciones	T (°C)	t (h)	Rendimiento%
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	12	----*
2	THF	t.a.	12	trazas
3	THF	reflujo	4	45 <sup>a</sup>
4	NaH, THF	t.a.	12	----*
5	DMAP, CHCl <sub>3</sub>	t.a.	5	cuantitativo <sup>b</sup>

<sup>a</sup>El rendimiento se calculó después de purificar por columna cromatográfica

<sup>b</sup>El espectro de RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción sólo mostró la formación del producto

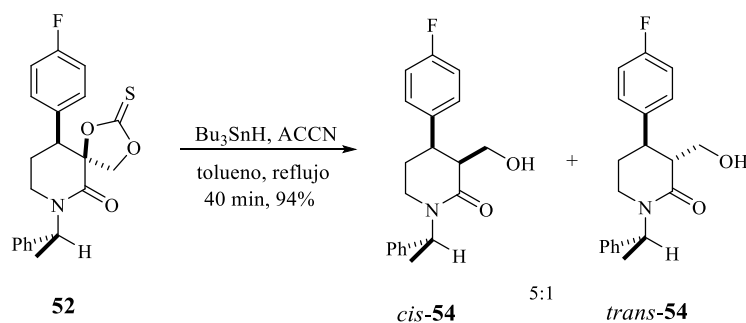
\*Se recuperó la materia prima

El diol **51** se eligió para encontrar las condiciones de reacción. Por lo tanto, primero se trató sólo con 1,1'-tiocarbonildiimidazol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. Sin embargo, después de 12 h la reacción no procedió (ensayo 1). Al cambiar de disolvente se observó la formación de trazas del producto **52** (ensayo 2). Al llevar la reacción a temperatura de reflujo de THF se obtuvo al precursor de radicales libres **52** en un rendimiento del 45 % (ensayo 3). Nuestros intentos por incrementar el rendimiento de reacción nos llevaron a probar con diferentes bases. Cuando se empleó DMAP en CHCl<sub>3</sub> hubo reacción total de la materia prima después de 5 h a temperatura ambiente, obteniéndose al ciclotiocarbonato **52**

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

cuantitativamente (ensayo 5); sin embargo, cuando se empleó NaH la reacción no procedió (ensayo 4).

La desoxigenación se realizó siguiendo el protocolo reportado por Barton y Subramanian.<sup>33</sup> Este tipo de reacción se caracteriza por ser regioselectiva, ya que la  $\beta$ -fragmentación del enlace C-O ocurre sobre el carbono que genera al radical más estable. En nuestro caso, el ciclitiocarbonato está formado por un alcohol primario y uno terciario, lo cual daría como resultado la desoxigenación selectiva del alcohol terciario.

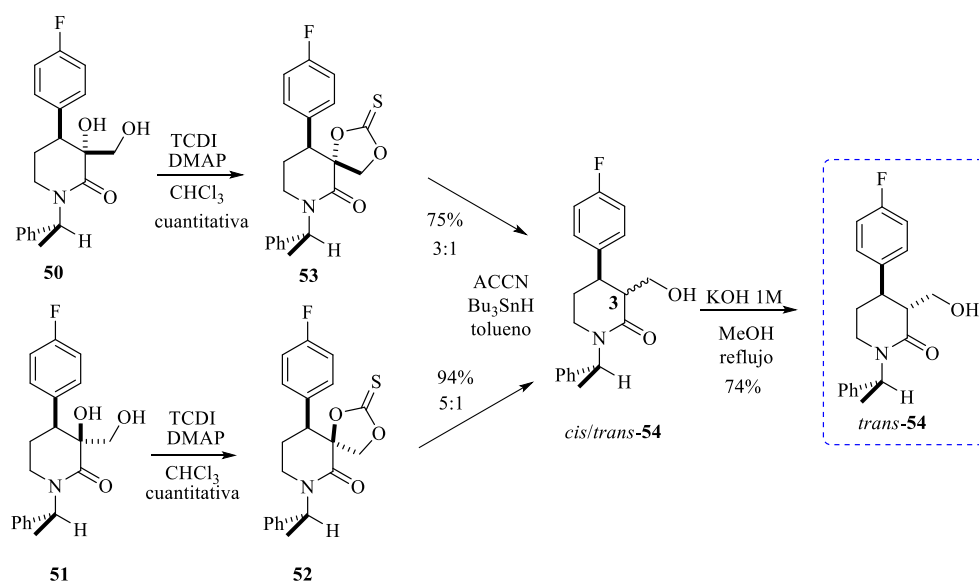


**Esquema 16.** Desoxigenación del alcohol terciario en condiciones de Barton-McCombie

El crudo de reacción **52** se trató con ACCN y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en benceno a temperatura de reflujo y después de 1 h, la materia prima se consumió. La reacción ofreció una mezcla de diastereoisómeros *cis/trans*-**54**, y la relación diastereoisomérica fue 9:1, respectivamente. La reacción de desoxigenación fue estereoselectiva a favor del sistema *cis*-**54** lo que podría tener una aplicación en la síntesis de otro alcaloide. Sin embargo, nuestro interés era obtener una mayor relación del compuesto *trans*-**54**. En un segundo ensayo se optó por emplear tolueno y el crudo de reacción reveló que se obtuvo una relación diastereoisomérica entre *cis/trans* de 5:1 (Esquema 16).

Las condiciones de reacción antes descritas se emplearon también sobre el compuesto **50**, obteniendo buenos rendimientos y una diastereoselectividad relativamente similar *cis/trans* (3:1). Es importante resaltar que esta nueva estrategia sintética converge en la obtención del intermediario 4-((*p*-fluorofenil)-2-oxo-3-piperidinil)metanol (*cis/trans*-**54**), esencial en esta síntesis (Esquema 17).

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

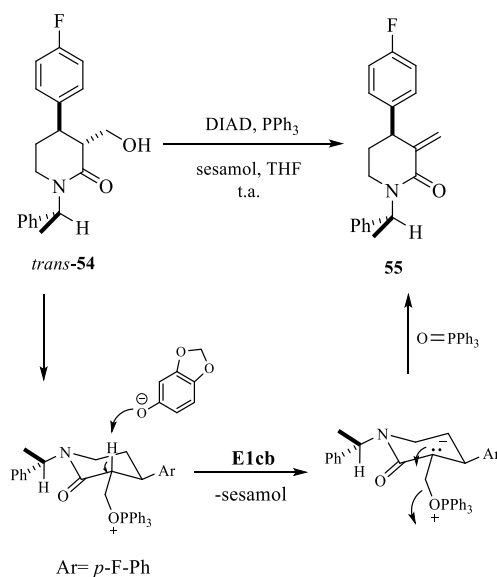


**Esquema 17.** Obtención del intermediario esencial *trans-54* en la síntesis de (-)-**1**

Debido a que en ambas desoxigenaciones se obtiene mayoritariamente al *cis-54*, se decidió epimerizar a C3 llevándolo a su forma termodinámicamente más estable, *trans-54*, empleando KOH 1M en metanol a reflujo durante 40 min<sup>34</sup> (Esquema 17). En un principio se realizó la epimerización usando NaOMe, pero sólo se degradó la materia prima, lo cual nos condujo a buscar una mejor opción. Habiendo llegado al precursor más importante *trans-54* en la síntesis de (-)-**1**, lo último que restaba era la inserción del sesamol y la remoción del auxiliar quiral.

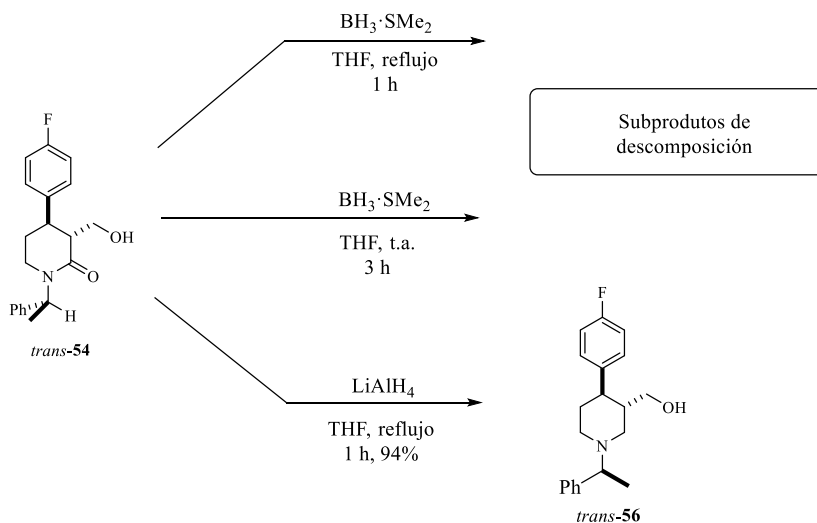
Se pensó primero incorporar al sesamol mediante una reacción de Mitsunobu. Entonces, el *trans-54* se trató con sesamol,  $\text{PPh}_3$  y DIAD en THF a temperatura ambiente. El resultado de esta reacción fue la obtención del producto de eliminación **55** probablemente vía un mecanismo de eliminación E1cb (Esquema 18).

## "Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina"



**Esquema 18.** Obtención del compuesto **55** a partir del *trans*-**54**

Se optó por reducir al carbonilo de la lactama *trans*-**54** con  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  y THF como disolvente, desafortunadamente sólo se observaron subproductos de descomposición (Esquema 19). Cuando se empleó  $\text{LiAlH}_4$  en THF a reflujo, después de 1 h se obtuvo a la piperidina *trans*-**56** en un excelente rendimiento.

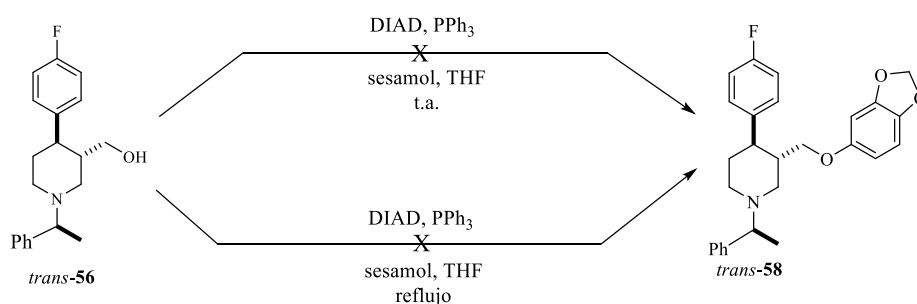


**Esquema 19.** Reducción del carbonilo de la lactama *trans*-**54**

Con la idea de que esta vez podría funcionar la reacción de Mitsunobu entre la piperidina *trans*-**56** y el sesamol se probaron las mismas condiciones de reacción antes

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

mencionadas. El primer ensayo se hizo a temperatura ambiente, pero la reacción no procedió, en consecuencia, se decidió calentarla a temperatura de reflujo, sin embargo, no hubo un resultado favorable (Esquema 20).



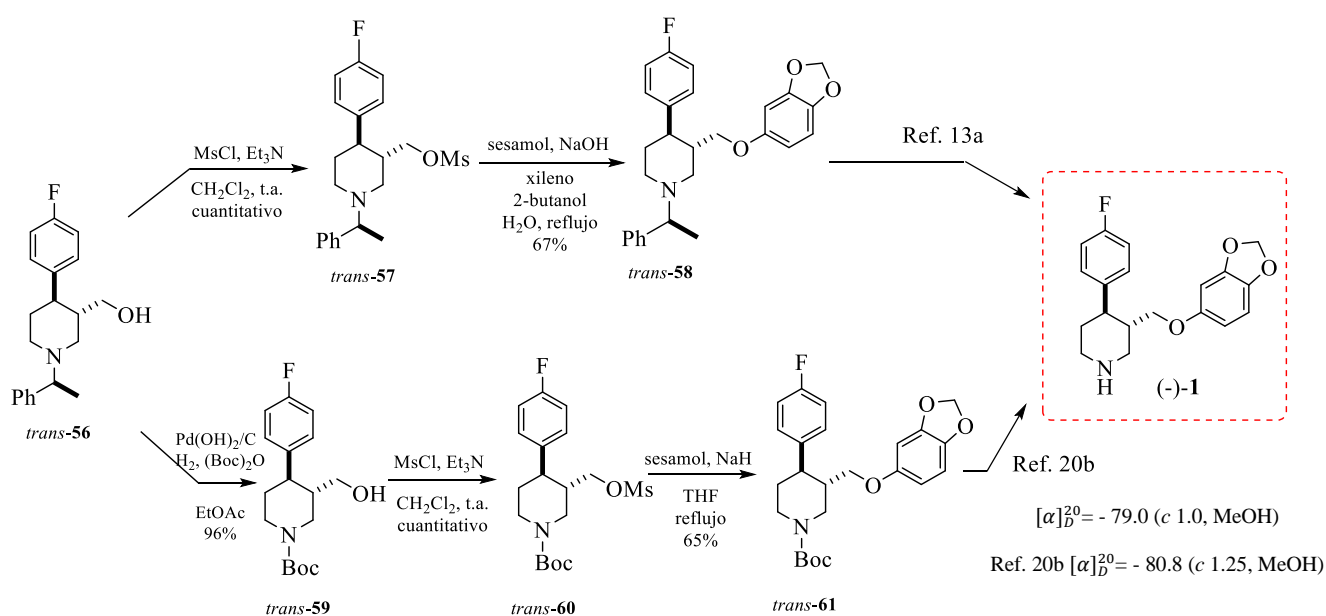
**Esquema 20.** Intentos por incorporar al sesamol en *trans*-**56** mediante una reacción de Mitsunobu

Ya que no pudimos incorporar al sesamol bajo las condiciones de Mitsunobu, se optó por completar la síntesis de (-)-**1** mediante la transformación del alcohol primario al correspondiente mesilato, seguida del ataque nucleofílico por parte de la sal de sesamol. Por lo tanto, el *trans*-**56** se hizo reaccionar con cloruro de mesilo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente y después de 3 h de reacción generó el mesilato *trans*-**57**. Sin previa purificación, el crudo de reacción se trató con NaOH y sesamol en una mezcla de disolventes xileno/2-butanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (3:1.5:1 respectivamente), y rindió al compuesto *trans*-**58** en un rendimiento del 67%. En la búsqueda de las condiciones de reacción adecuadas para llevar a cabo la *N*-desbencilación nos topamos con el reporte de Liu y colaboradores,<sup>13a</sup> donde llegan al mismo intermediario *trans*-**58**. Con este intermediario obtuvieron al clorhidrato de paroxetina (-)-**1** al tratarlo con HCl seguido del tratamiento con Pd/C y  $\text{H}_2$ .

Adicionalmente, se completó la síntesis de (-)-**1** a través de una variante de la ruta del grupo de investigación de Amat.<sup>20b</sup> Se realizó la *N*-desbencilación de *trans*-**56** con  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  en presencia de di-*t*-butildicarbonato y se formó al *trans*-**59**, el cual se transformó al correspondiente mesilato *trans*-**60** con MsCl en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se hizo una variante en la incorporación del sesamol tratando a *trans*-**60** con NaH y sesamol en THF a temperatura de reflujo durante 7 h lo que rindió al compuesto *trans*-**61** en un rendimiento del 65%. Finalmente, la remoción del grupo protector Boc con TFA rindió a la (-)-Paroxetina **1** en un

## “Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”

rendimiento del 75%. Los datos espectroscópicos de (-)-**1** así como su rotación óptica coinciden perfectamente con los reportados.<sup>20b,22</sup> El clorhidrato de (-)-paroxetina se preparó tratando a (-)-**1** con una disolución de HCl al 10% (Esquema 21).



Esquema 21. Obtención de la (-)-paroxetina **1**

## 1.6 Conclusiones

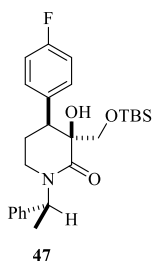
Se desarrolló una nueva apertura estereodivergente de dos epoxiamidas con un reactivo de Grignard y mediadas con Cu(I). Esto permitió incorporar al grupo arilo en C4 de 3,4-epoxi-2-piperidonas quirales y eventualmente se aplicó esta metodología a la síntesis total de la (-)-paroxetina. Además, con esta propuesta se puede preparar una gran variedad de piperidinas 3,4-disustituidas.

## 1.7 Sección experimental

### Procedimiento general para la apertura del epóxido

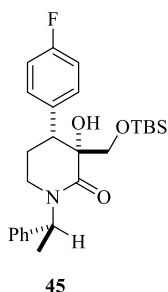
Una mezcla de yoduro de cobre (I) (1 equiv) y bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio (4 equiv) se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Después del tiempo determinado, se adicionó gota a gota una disolución de amida glicídica (2.76 mmol) en (2.8 mL) de THF durante 2 h, procurando no perder la coloración inicial de la mezcla de reacción (verde oscura). Después de 5 h, se adicionó (5 mL) de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se dejó en agitación durante 10 min. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 9:1). Se obtuvo al compuesto correspondiente:

#### (3*S*,4*S*)-3-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)-3-hidroxi-1-[(*S*)-1-feniletil]piperidin-2-ona (**47**)



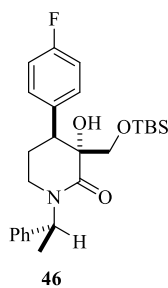
El compuesto **47** se obtuvo en un 90% de rendimiento como un jarabe incoloro.  $[\alpha]_D^{20} = -14.8$  ( $c = 2.5$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.11 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.57 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.83 (dc,  $J = 13.0, 3.5$  Hz, 1H), 2.25 (dddd,  $J = 13.0, 11.5, 11.5, 4.5$  Hz, 1H), 2.72 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 2.78 (ddd,  $J = 12.5, 11.0, 4.0$  Hz, 1H), 3.08 (ddd,  $J = 12.5, 4.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.29 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 5.97 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.32 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.5, -5.3, 14.7, 18.3, 25.8, 25.9, 41.5, 42.6, 51.5, 66.1, 75.2, 114.7 (d,  $J = 21.1$  Hz), 127.4, 127.6, 128.4, 130.7 (d,  $J = 7.6$  Hz), 135.3 (d,  $J = 3.2$  Hz), 139.3, 161.8 (d,  $J = 243.5$  Hz), 171.9. HRMS-FAB ( $m/z$ ):  $[M + H]^+$  calculado para C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>FNO<sub>3</sub>Si, 458.2527; encontrado 458.2512.

**(3R,4R)-3-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)-3-hidroxi-1-[(*S*)-1-feniletil]piperidin-2-ona (45)**



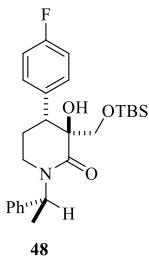
El compuesto **45** se obtuvo en un 80 % como un jarabe incoloro.  $[\alpha]_D^{20} = -145.26$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.08 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 1.55 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.79 (dc,  $J = 13.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.12 (dddd,  $J = 13.0, 11.5, 11.5, 4.5$  Hz, 1H), 2.72 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 12.5, 4.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.27 (td,  $J = 11.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.31 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 13.0, 3.0$  Hz, 1H), 3.91 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.08 (c,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.97 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 5H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.5, -5.4, 15.8, 18.1, 25.8, 25.8, 41.2, 42.8, 50.8, 65.9, 75.3, 114.8 (d,  $J = 20.9$  Hz), 127.1, 127.4, 128.5, 130.7 (d,  $J = 7.8$  Hz), 135.3 (d,  $J = 3.3$  Hz), 140.1, 161.8 (d,  $J = 243.4$  Hz), 172.3. HRMS-FAB ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{FNO}_3\text{Si}$ , 458.2527; encontrado 458.2544.

**(3R,4S)-3-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)-3-hidroxi-1-[(*S*)-1-feniletil]piperidin-2-ona (46)**



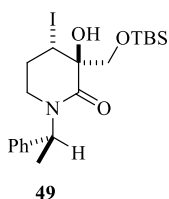
Empleando el mismo procedimiento pero usando  $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ . El compuesto **46** se obtuvo en un 66% de rendimiento como un jarabe incoloro.  $[\alpha]_D^{20} = -46.25$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.02 (d,  $J = 1.5$  Hz, 6H), 0.92 (s, 9H), 1.57 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.86 (td,  $J = 12.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.01 (dddd,  $J = 12.5, 11.5, 11.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 6.15 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.34 (m, 7H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.8, -5.7, 15.4, 18.1, 23.9, 25.8, 41.0, 46.3, 51.0, 67.2, 74.3, 114.7 (d,  $J = 20.9$  Hz), 127.5, 127.6, 128.5, 130.1 (d,  $J = 7.6$  Hz), 135.2 (d,  $J = 3.4$  Hz), 139.5, 161.9 (d,  $J = 243.6$  Hz), 172.9. HRMS-FAB ( $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{FNO}_3\text{Si}$ , 458.2527; encontrado 458.2557.

**(3*S*,4*R*)-3-[[*tert*-Butildimetilsilil]oxi]metil]-4-(*p*-fluorofenil)-3-hidroxi-1-[(*S*)-1-feniletil]piperidin-2-ona (48)**

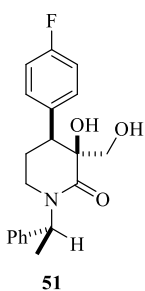


Empleando el mismo procedimiento pero usando CuBr·SMe<sub>2</sub>. El compuesto **48** se obtuvo en un 60% de rendimiento como un jarabe incoloro.  $[\alpha]_D^{20} = -63.4$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.05 (d,  $J = 1.5$  Hz, 6H), 0.95 (s, 9H), 1.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.80 (m, 1H), 2.81 (td,  $J = 12.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.09 (dddd,  $J = 12.5, 11.5, 11.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.20 (dd,  $J = 13.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 6.10 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.10 (m, 2H), 7.30 (m, 7H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.3, -5.9, 15.6, 18.2, 23.9, 25.6, 41.2, 46.6, 51.1, 67.4, 74.6, 114.5 (d,  $J = 20.7$  Hz), 127.3, 127.9, 128.3, 130.4 (d,  $J = 7.3$  Hz), 135.1 (d,  $J = 3.5$  Hz), 139.3, 161.8 (d,  $J = 243.2$  Hz), 172.3

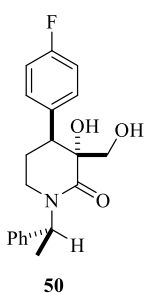
**(3*S*,4*S*)-3-[[*tert*-Butildimetilsilil]oxi]metil]-3-hidroxi-4-yodo-1-[(*S*)-1-feniletil]piperidin-2-ona (49)**



Una mezcla de CuI (0.11 g, 0.55 mmol) y bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio (0.27 mL, 0.55 mmol, 2M en Et<sub>2</sub>O) se dejó en agitación durante 2 h. Después del tiempo determinado, se adicionó a la mezcla de reacción una disolución de amida glicídica **44a** (0.20 g, 0.55 mmol) en (1 mL) de THF gota a gota durante 30 min. La mezcla resultante se dejó en agitación por 6.5 h. Se finalizó la reacción adicionando (3 mL) de una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 10:1) que dio 0.097 g de **49** (36%) como un líquido viscoso amarillento.  $[\alpha]_D^{20} = -67.59$  ( $c = 1.03$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 1.55 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 4.02 (dd,  $J = 9.7, 1.2$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J = 12.3, 3.7$  Hz, 1H), 5.98 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.31 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.4, -5.4, 15.3, 18.3, 26.0, 30.6, 31.9, 42.1, 51.6, 72.3, 74.0, 127.4, 127.5, 128.5, 139.1, 168.0. HRMS-FAB ( $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>3</sub>SiI, 490.1274; encontrado 490.1291.

**(3S,4S)-4-(p-Fluorofenil)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-[(S)-1-feniletíl]piperidin-2-ona (51)**

A una disolución de **47** (0.315 g, 0.69 mmol) en (8 mL) de THF a temperatura ambiente, se le adicionó TBAF (1.37 mL, 1.37 mmol, 1M en THF). La mezcla de reacción se dejó en agitación y después de 3 h se agregó 4 mL de H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 1:1) que dio 0.227 g de **51** (96%) como un cristal incoloro. Pf = 134-136 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -31.17$  (*c* = 1.01, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.86 (ddt, *J* = 13.5, 5.0, 4.0 Hz, 1H), 2.37 (dddd, *J* = 13.5, 11.5, 10.0, 5.5 Hz, 1H), 2.78 (ddd, *J* = 12.5, 10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 12.5, 5.5, 4.0 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 11.5, 10.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.3, 3.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H), 6.01 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.37 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.9, 25.6, 40.5, 43.6, 50.9, 66.8, 73.2, 114.9 (d, *J* = 20.9 Hz), 127.5, 127.7, 128.6, 130.7 (d, *J* = 7.8 Hz), 134.9 (d, *J* = 3.2 Hz), 139.2, 161.9 (d, *J* = 244.0 Hz), 172.8. HRMS-EI (*m/z*) [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>3</sub>, 343.1584; encontrado 343.1573.

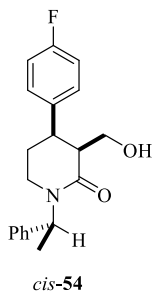
**(3R,4S)-4-(p-Fluorofenil)-3-hidroxi-3-(hidroximetil)-1-[(S)-1-feniletíl]piperidin-2-ona (50)**

Mediante el procedimiento anterior para la obtención de **51**. Se trató a **46**, que rindió a **50** en un 96% de rendimiento como un cristal incoloro. Pf = 155-157 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -103.77$  (*c* = 1.02, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.14 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 12.5, 9.0, 5.5 Hz, 1H), 3.00 (a, 1H), 3.20 (d, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 6.08 (c, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.35 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.4, 24.8, 40.0, 45.9, 50.8, 66.0, 73.5, 115.13 (d, *J* = 21.0 Hz), 127.4, 127.7, 128.7, 130.0 (d, *J* = 7.8 Hz), 134.2 (d, *J* = 3.4 Hz), 139.2, 161.9 (d, *J* = 244.4 Hz), 173.0. HRMS-FAB (*m/z*) [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>3</sub> 344.1662; encontrado 344.1661.

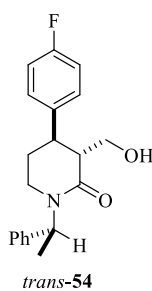
**(3,4-*cis/trans*)-(4*R*)-4-(*p*-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1-[(*S*)-1-feniletil]piperidin-2-ona**  
**(*cis/trans*-54)**

A una disolución de 1,2-diol **51** (0.48 g, 1.40 mmol) y DMAP (0.40 g, 3.34 mmol) en 50 mL CHCl<sub>3</sub> se dejó en agitación a temperatura ambiente y después de 10 min se adicionó vía cánula una disolución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0.29 g, 1.67 mmol) en 50 mL CHCl<sub>3</sub>. Después de 5 h se concentró el exceso de disolvente y se agregó 10 mL de H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (5 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se concentró mediante presión reducida. El crudo de reacción sin previa purificación se sometió a la siguiente reacción. Una disolución del crudo de reacción y ACCN (0.47 g, 1.95 mmol) en 245 mL de tolueno se llevó a temperatura de reflujo. Iniciado el reflujo se adicionó gota a gota Bu<sub>3</sub>SnH (0.60 mL, 2.23 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 40 min a dicha temperatura. Después del tiempo necesario, el exceso de disolvente se concentró mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros *cis/trans*-**54** en un 94% de rendimiento y en una relación (5:1) respectivamente. Siguiendo el mismo procedimiento de reacción pero con el diol **50** se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros *cis/trans*-**54** en un 75% de rendimiento en una relación (3:1).

**(3*R*,4*R*)-4-(*p*-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1-[(*S*)-1-feniletil]piperidin-2-ona (*cis*-54)**



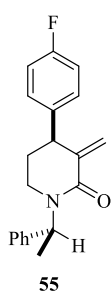
Sólido blanco. Pf = 133-135 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -40.97$  ( $c = 1.03$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.08 (ddt,  $J = 13.0, 8.0, 5.0$  Hz, 1H), 2.82 (ddd,  $J = 13.0, 6.2, 5.0$  Hz, 1H), 2.91 (ddd,  $J = 9.0, 6.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.09 (ddd,  $J = 13.0, 8.5, 5.0$  Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.82 (t,  $J = 10.0$ , 1H), 3.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.17 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.99 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.09 (m, 2H), 7.33 (m, 5H). NMR <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 14.9, 29.2, 38.3, 39.6, 46.8, 49.9, 62.2, 115.3 (d,  $J = 21.1$  Hz), 127.1, 127.4, 128.4, 129.0 (d,  $J = 7.8$  Hz), 136.0 (d,  $J = 3.3$  Hz), 139.7, 161.5 (d,  $J = 244.1$  Hz) 172.5. HRMS-FAB ( $m/z$ ) [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FNO<sub>2</sub>, 328.1713; encontrado 328.1705.

**(3*S*,4*R*)-4-(*p*-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1-[(*S*)-1-feniletil]piperidin-2-ona (*trans*-54)**

Sólido blanco. Pf = 148-150 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -79.06$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.80 (ddd,  $J = 12.5, 8.5, 7.0$  Hz, 1H), 3.18 (dt,  $J = 12.5, 4.0$  Hz, 1H), 3.60 (ddd,  $J = 11.0, 7.0, 3.2$  Hz, 1H), 3.68 (ddd,  $J = 11.0, 9.0, 3.5$  Hz, 1H), 4.13 (dd,  $J = 7.5, 3.5$  Hz, 1H), 6.15 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.01 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (m, 5H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.2, 30.9, 40.3, 40.9, 49.9, 50.1, 62.4, 115.7 (d,  $J = 21.2$  Hz), 127.4, 127.5, 128.5 (d,  $J = 7.8$  Hz), 128.6, 138.5 (d,  $J = 3.2$  Hz), 139.5, 161.7 (d,  $J = 244.1$  Hz), 172.1. HRMS-FAB ( $m/z$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FNO}_2$ ; 328.1713 encontrado 328.1707.

**Procedimiento para la epimerización de *cis*-54 a *trans*-54**

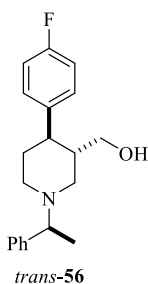
A una disolución de *cis*-54 (0.10 g, 0.30 mmol) en 4 mL de MeOH se le adicionó KOH (0.30 mL, 0.30 mmol, 1M). La mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 40 min. Después del tiempo requerido, se concentró el disolvente y se agregó 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . Se hicieron extracciones con EtOAc (5 x 5 mL), la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el exceso de disolvente se concentró mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvo 0.079 g de *trans*-54 en un 78% de rendimiento.

**(*S*)-4-(4-Fluorofenil)-3-metileno-1-[(*S*)-1-feniletil]piperidin-2-ona (55)**

Una disolución de *trans*-54 (0.14 g, 0.43 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0.20 g, 0.77 mmol) y sesamol (0.12 g, 0.85 mmol) en 8.5 mL de THF se llevó a 0 °C y después de 10 min, se adicionó gota a gota DIAD (0.15 mL, 0.77 mmol). Transcurridos 15 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Después de 12 h, se agregó 5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , se separaron las fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (5 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el exceso de disolvente se concentró mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/EtOAc, 5:1). Se obtuvo 0.10 g de 55 en un 78% de rendimiento. Líquido viscoso amarillento.  $[\alpha]_D^{20} = -162.32$  ( $c = 0.51$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.83 (ddd,  $J = 12.5, 7.0, 5.5$  Hz, 1H),

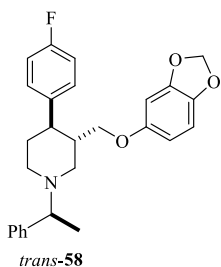
3.08 (ddd,  $J = 13.0, 6.5, 5.0$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 7.5, 5.0$  Hz, 1H), 5.13 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.22 (c,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.52 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.02 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (m, 5H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.2, 30.3, 39.5, 44.3, 50.7, 115.4 (d,  $J = 21.3$  Hz), 124.7, 127.4, 127.5, 128.5, 129.2 (d,  $J = 7.9$  Hz), 138.0 (d,  $J = 3.1$  Hz), 140.1, 141.2, 161.6 (d,  $J = 243.9$  Hz), 163.7

**{(3*S*,4*R*)-4-(*p*-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1-[1-(*S*)-feniletil]}piperidina (*trans*-56)**



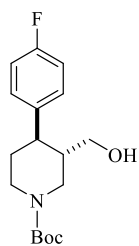
Una mezcla de *trans*-54 (0.083 g, 0.25 mmol) y  $\text{LiAlH}_4$  (0.043 g, 1.13 mmol) se colocó en un baño de hielo y después de 15 min se adicionó cuidadosamente 3 mL de THF. Al finalizar la adición del disolvente, la suspensión se dejó en agitación a temperatura ambiente y al cabo de 10 min, se llevó a temperatura de reflujo. Después de 1 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Al transcurrir 15 min, la suspensión se colocó en un baño de hielo.

Entonces, se agregó gota a gota 2 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ . A las sales formadas se le hicieron lavados con EtOAc (5 x 5 mL) y la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . El exceso de disolvente se concentró mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvo 0.075 g de *trans*-56 en un 94% de rendimiento. Sólido blanco. Pf = 129-131 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.23$  ( $c = 1.06$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), lit.<sup>13a</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.72 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 2.25 (td,  $J = 11.0, 5.0$  Hz, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.23 (dd,  $J = 10.5, 6.5$  Hz, 1H), 3.36 (ddd,  $J = 10.5, 3.5, 2.0$  Hz, 1H), 3.40 (dd,  $J = 10.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.51 (c,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 6.96 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 4H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.5, 34.6, 44.4, 44.5, 50.8, 54.5, 64.2, 65.0, 115.3 (d,  $J = 20.8$  Hz), 126.9, 127.8, 128.1, 128.8 (d,  $J = 7.7$  Hz), 140.2 (d,  $J = 3.2$  Hz), 143.1, 161.4 (d,  $J = 242.7$  Hz). HRMS-FAB ( $m/z$ )  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{FNO}$ , 314.1920; encontrado 314.1910.

**(3*S*,4*R*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(*p*-fluorofenil)-1-(1-(*S*)-feniletil)piperidina****(*trans*-58)**

A una disolución de *trans*-**56** (0.068 g, 0.22 mmol) y MsCl (18  $\mu$ , 0.24 mmol) en 4 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente después de 10 min se adicionó Et<sub>3</sub>N (28  $\mu$ , 0.21 mmol). Después de 3 h de reacción, se agregó 2 mL de H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (4 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró, el exceso de disolvente se concentró mediante presión reducida.

Sin previa purificación el crudo de reacción de *trans*-**57** se agregó a una mezcla de disolventes xileno/2-butanol (3 mL/1.5 mL) respectivamente, también se adicionó una disolución de sesamol (0.041 g, 0.30 mmol) y NaOH (0.037 g, 0.97 mmol) en 1 mL de H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 18 h. Después del tiempo requerido, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le hicieron extracciones con EtOAc (5 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 10:1). Se obtuvo 0.063 g de *trans*-**58** en un 67% de rendimiento. Aceite incoloro.  $[\alpha]_D^{20} = -67.61$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>), lit.<sup>13a</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -87.4$  para *trans*-**58**·HCl ( $c = 1.0$ , MeOH). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.93 (td,  $J = 11.0, 3.5$ , 1H), 2.02 (t,  $J = 11.0$ , 1H), 2.22 (m, 1H), 2.38 (td,  $J = 11.0, 5.0$  Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.51 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 9.5, 3.0$  Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 6.12 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.33 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.62 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.95 (t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.14 (m, 2 H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.6, 34.6, 42.4, 44.3, 50.9, 54.8, 64.9, 69.7, 97.9, 101.0, 105.5, 107.8, 115.3 (d,  $J = 21.0$  Hz), 126.8, 127.7, 128.1, 128.8 (d,  $J = 7.7$  Hz), 139.9 (d,  $J = 3.1$  Hz), 141.4, 143.4, 148.1, 154.4, 161.4 (d,  $J = 242.5$  Hz). HRMS-FAB ( $m/z$ ) [M + H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>FNO<sub>3</sub>, 434.2131; encontrado 434.2102.

**(3*S*,4*R*)-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(*p*-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina (*trans*-59)***trans*-59

A una disolución de *trans*-56 (0.032 g, 0.10 mmol), di-*t*-butildicarbonato (0.040 g, 0.18 mmol) y Pd(OH)<sub>2</sub> (0.013 g, en 20% en peso) en 1.5 mL de EtOAc se colocó dentro de una hidrogenador a 100 Psi de H<sub>2</sub> durante 11 h. Después del tiempo requerido, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se hicieron lavados con EtOAc. El exceso de disolvente se concentró mediante presión reducida. El

crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>,

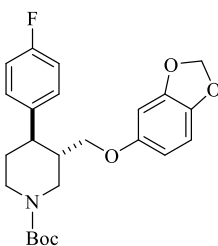
hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvo 0.030 g de *trans*-59 en un 96% de rendimiento. Líquido

viscoso incoloro.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.01$  ( $c = 1.87$ , MeOH), lit.<sup>20b</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.8$  ( $c = 1.75$ , MeOH)). RMN

<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.25 (s, 9H), 1.64 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.70 (t,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.77 (a, 1H), 3.25 (dd,  $J = 11.0, 6.5$  Hz, 1H), 3.43 (dd,  $J = 11.0, 3.0$  Hz, 1H),

4.20 (a, 1H), 4.36 (a, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.15 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 28.4,

34.0, 43.8, 44.0, 63.0, 79.7, 128.7 (d,  $J = 20.9$  Hz), 128.7 (d,  $J = 7.9$  Hz), 139.4 (d,  $J = 3.2$  Hz), 154.9, 161.5 (d,  $J = 243.1$  Hz)

**(3*S*,4*R*)-3-[(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil]-1-(*tert*-Butoxicarbonil)-4-(*p*-fluorofenil)piperidina (*trans*-61)***trans*-61

A una disolución de *trans*-59 (0.047 g, 0.15 mmol) y MsCl (13  $\mu$ , 0.17 mmol) en 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se dejó en agitación a temperatura ambiente.

Después de 10 min, se adicionó Et<sub>3</sub>N (21  $\mu$ , 0.15 mmol) a la mezcla de reacción. Al transcurrir 1.5 h se agregó 1.5 mL de H<sub>2</sub>O. Se separaron las

fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se

concentró mediante presión reducida. Sin previa purificación el crudo de reacción de *trans*-60

se empleó para la siguiente reacción. Una disolución de NaH (15 mg, 0.37 mmol, 60% disperso en aceite mineral) y sesamol (33 mg, 0.24 mmol) en 1.5 mL de THF se dejó en

agitación durante 1 h a temperatura ambiente. Después del tiempo requerido, una disolución

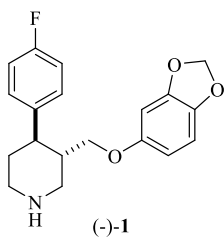
del crudo de reacción de *trans*-60 en 1.5 mL de THF se adicionó a la mezcla de reacción.

Finalmente, la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 6 h. La reacción se

dejó enfriar a temperatura ambiente y después de adicionó 3 mL de H<sub>2</sub>O, se separaron las

fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (5 x 8 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se removió mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 10:1). Se obtuvo 42.4 mg de *trans*-**61** en un 65% de rendimiento. Aceite incoloro.  $[\alpha]_D^{20} = -23.46$  ( $c = 0.47$ , MeOH), lit.<sup>20b</sup>  $[\alpha]_D^{22} = -25.1$  ( $c = 1.0$ , MeOH). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50 (s, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.67 (td,  $J = 12.5, 3.7$  Hz, 1H), 2.81 (m, 2H), 3.44 (dd,  $J = 9.5, 6.5$  Hz, 1H), 3.60 (dd,  $J = 9.5, 3.0$  Hz, 1H), 4.24 (a, 1H), 4.44 (a, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.13 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 6.35 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.14 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 28.5, 33.9, 41.9, 44.0, 68.7, 79.7, 98.0, 101.1, 105.5, 107.8, 115.5 (d,  $J = 21.0$  Hz), 128.7 (d,  $J = 7.8$  Hz), 139.1 (d,  $J = 3.3$  Hz), 141.6, 148.1, 154.2, 154.8, 161.6 (d,  $J = 243.1$  Hz)

### (-)-Paroxetina



A una disolución de *trans*-**61** (37 mg, 0.09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) se adicionó lentamente TFA (0.5 mL, 6.38 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 20 min a temperatura ambiente. Después se agregó una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se hicieron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 5 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se removió mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/MeOH, 1:1). Se obtuvo 21 mg de (-)-**Paroxetina 1** en un rendimiento del 75%. Aceite incoloro;  $[\alpha]_D^{20} = -79.7$  ( $c = 1.0$ , MeOH), lit.<sup>20b</sup>  $[\alpha]_D^{22} = -80.8$  ( $c = 1.25$ , MeOH). Finalmente, (-)-paroxetina se disolvió 0.5 mL de MeOH (0.5 mL) y se adicionó 0.01 mL de una disolución de HCl al 10%. El disolvente se removió mediante presión reducida y la purificación se realizó por medio de recristalización empleando una mezcla de disolventes MeOH/Et<sub>2</sub>O/Hexano que dio al clorhidrato de paroxetina. Cristal incoloro.  $[\alpha]_D^{20} = -84.0$  ( $c = 0.27$ , MeOH) lit.<sup>13a</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -88.0$  ( $c = 1.0$ , MeOH), la espectroscopia de RMN fue idéntica a la reportada.

## 1.8 Referencias

---

<sup>1</sup> (a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435. (b) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 637. (c) Pinder, A. R. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 491.

<sup>2</sup> Engelstoft, M.; Bondo, H. *J. Acta Chem. Scan.* **1996**, *50*, 164.

<sup>3</sup> Cody, W. L.; Holsworth, D. D.; Powell, N. A.; Jalaie, M.; Zhang, E.; Wang, W.; Samas, B.; Bryant, J.; Ostroski, R.; Ryan, M. J.; Edmunds, J. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 59.

<sup>4</sup> Levell, J.; Astles, P.; Eastwood, P.; Cairns, J.; Houille, O.; Aldous, S.; Merriman, G.; Whiteley, B.; Pribish, J.; Czekaj, M.; Liang, G.; Maignan, S.; Guilloteau, J.-P.; Dupuy, A.; Davidson, J.; Harrison, T.; Morley, A.; Watson, S.; Fenton, G.; McCarthy, C.; Romano, J.; Mathew, R.; Engers, D.; Gardyan, M.; Sides, K.; Kwong, J.; Tsay, J.; Rebello, S.; Shen, L.; Wang, J.; Luo, Y.; Giardino, O.; Lim, H.-K.; Smith, K.; Pauls, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2859.

<sup>5</sup> Quesnelle, C. A.; Gill, P.; Roy, S.; Dodier, M.; Marinier, A.; Martel, A.; Snyder, L. B.; D'Andrea, S. V.; Bronson, J. J.; Frosco, M.; Beaulieu, D.; Warr, G. A.; DenBleyker, K. L.; Stickle, T. M.; Yang, H.; Chaniewski, S. E.; Ferraro, C. A.; Taylor, D.; Russell, J. W.; Santone, K. S.; Clarke, J.; Drain, R. L.; Knipe, J. O.; Mosure, K.; Barrett, J. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2728.

<sup>6</sup> Wenzel, B.; Sorger, D.; Heinitz, K.; Scheunemann, M.; Schliebs, R.; Steinbach, J.; Sabri, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 1197.

<sup>7</sup> Guzikowski, A. P.; Tamiz, A. P.; Acosta-Burrueal, M.; Hong-Bae, S.; Cai, S. X.; Hawkinson, J. E.; Keana, J. F. W.; Kesten, S. R.; Shipp, C. T.; Tran, M.; Whittemore, E. R.; Woodward, R. M.; Wright, J. L.; Zhou, Z.-L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 984.

- 
- <sup>8</sup> Fonquerna, S.; Miralpeix, M.; Page`s, L.; Puig, C.; Cardu`s, A.; Anto`n, F.; Vilella, D.; Aparici, M.; Prieto, J.; Warrellow, G.; Beleta, J.; Ryder, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1165.
- <sup>9</sup> (a) Martin, L. L.; Klioze, S. S.; Worm, M.; Crichlow, C. A. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1347.  
(b) Artigas, F. *ACS Chem. Neurosci.* **2013**, *4*, 5.
- <sup>10</sup> Bourin, M.; Chue, P.; Guillon, Y. *CNS Drugs Rev.* **2001**, *7*, 25.
- <sup>11</sup> Christensen, J. A.; Squires, R. F. *US 3912743* **1974**.
- <sup>12</sup> Christensen, J. A.; Squires, R. F. *US 4007196* **1977**.
- <sup>13</sup> (a) Liu, L. T.; Hong, P.-C.; Huang, H.-L.; Chen, S.-F.; Wang, C.-L. J.; Wen, Y.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 419. (b) Yamada, S.; Jahan, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8673. (c) Murthy, K. S. K.; Rey, A. W.; Tjepkema, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5355. (d) Somaiah, S.; Sashikanth, S.; Raju, V.; Venugopal, K.; Reddy, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1.
- <sup>14</sup> Cossy, J.; Mirguet, O; Gomez-Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3543.
- <sup>15</sup> (a) Senda, T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6852. (b) Nemoto, T.; Sakamoto, T.; Fukuyama, T.; Hamada, Y. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4977. (c) Johnson, T. A. ; Curtis, M. D.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1004. (d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11204. (e) Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A.; *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, *45*, 4305.; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4411. (f) Hynes, P. S.; Stupple, P. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1389. (g) Valero, G.; Schimer, J.; Cisarova, I.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1943. (h) White, N. A.; Ozboya, K. E.; Flanigan, D. M.; Rovis, T. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 442. (i) Číhalova, S.; Valero, G.; Schimer, J.; Humpl, M.; Dračinský, M.; Moyano, A.; Rios, R.;

*“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”*

---

Vesely, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8942. (j) Bower, J. F.; Riis-Johannessen, T.; Szeto, P.; Whitehead, A. J.; Gallagher, T. *Chem. Commun.* **2007**, 728.

<sup>16</sup> (a) Sugi, K.; Itaya, N.; Katsura, T.; Igi, M.; Yamazaki, S.; Ishibashi, T.; Yamaoka, T.; Kawada, Y.; Tagami, Y.; Otsuki, M.; Ohshima, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 529. (b) Czibula, L.; Nemes, A.; Sebök, F.; Jr, S. C.; Mák, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3336.

<sup>17</sup> (a) Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S.; *Synlett* **2002**, 2074. (b) Gill, C. D.; Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9213. (c) Chaubey, N. R.; Ghosh, S. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1206.

<sup>18</sup> (a) de Gonzalo, G.; Brieva, R.; Sánchez, V. M.; Bayod, M.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8947. (b) Palomo, J. M.; Fernández-Lorente, G.; Mateo, C.; Fernández-Lafuente, R.; Guisan, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2375. (c) Palomo, J. M.; Fernández-Lorente, G.; Mateo, C.; Fuentes, M.; Guisan, J. M.; Fernández-Lafuente, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2653. (d) de Gonzalo, G.; Brieva, R.; Sánchez, V. M.; Bayod, M.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1725. (e) de Gonzalo, G.; Brieva, R.; Sánchez, V. M.; Bayod, M.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3333.

<sup>19</sup> Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503.

<sup>20</sup> (a) Amat, M.; Hidalgo, J.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1591. (b) Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Cantó, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Maravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3074.

<sup>21</sup> Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5705.

<sup>22</sup> Johnson, T. A.; Curtis, M. D.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1004.

<sup>23</sup> Kim, M.-H.; Park, Y.; Jeong, B.-S.; Park, H.-G.; Jew, S.-S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2826.

*“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”*

- 
- <sup>24</sup> Despiau, C. F.; Dominey, A. P.; Harrowven, D. C.; Linclau, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4335.
- <sup>25</sup> Koech, P. K.; Krische, M. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10594.
- <sup>26</sup> Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Hopfl, H.; Vazquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515.
- <sup>27</sup> Fuentes, L.; Hernández-Juárez, M.; Terán, J.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2013**, *24*, 878.
- <sup>28</sup> Gómez-Fosado, C. G.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5607.
- <sup>29</sup> Romero-Ibañez, J.; Xochicale-Santana, L.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1174.
- <sup>30</sup> Chamorro Arenas, D. (2015). *Avances sintéticos hacia la Paroxetina y Aplicación de una reacción radicalaria en la síntesis de la Cefalosporolida (estructura modelo de la EBC-23)*. Licenciatura. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
- <sup>31</sup> (a) Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis* **1994**, 225. (b) Bonini, C.; Chiummiento, L.; Lopardo, M. T.; Pullez, M.; Colobert, F.; Solladié, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2695.
- <sup>32</sup> (a) Sandoval-Lira, J.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Hopfl, H.; Hernandez-Perez, J. M.; Teran, J. L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4481. (b) Mejia, S.; Hernandez-Perez, J. M.; Sandoval-Lira, J.; Sartillo-Piscil, F. *Molecules* **2017**, *22*, 361.
- <sup>33</sup> (a) Barton, D. H. R.; Subramanian, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.* **1997**, 1718. (b) Redlich, H.; Sudau, W.; Paulsen, H.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4253. (c) Tarnowski, A.; Retz, O.; Bar, T.; Schmidt, R. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 112. (d) Rokach, J.; Khanapure, S. P.;

*“Síntesis diastereoconvergente de la (-)-Paroxetina”*

---

Hwang, S.-W.; Adiyaman, M.; Schio, L.; FitzGerald, G. A. *Synthesis* **1998**, 569. (e) Chen, S.-H.; Huang, S.; Gao, Q.; Golik, J.; Farina, V. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1475.

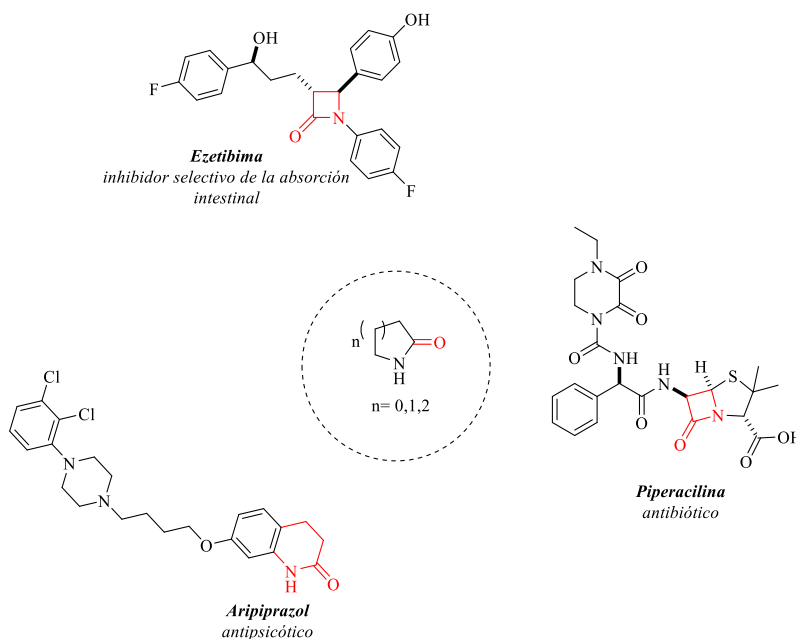
<sup>34</sup> Pastre, J. C.; Duarte, C. R. C. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1657.

## CAPÍTULO 2

“Oxidación selectiva  $C_{(sp^3)}-H$  de  $N$ -heterociclos en ausencia de metales de transición”

## 2.1 Introducción

Los  $N$ -heterociclos representan uno de los grupos más importantes de la química orgánica, ya que con frecuencia se emplean para desarrollar nuevos compuestos con actividad biológica. Estudios realizados por la FDA revelaron que al menos el 59% de los fármacos aprobados en Estados Unidos contienen a un heterociclo nitrogenado como unidad estructural.<sup>1</sup> Particularmente, las lactamas poseen un amplio espectro de actividad biológica frente a varias enfermedades. Desde la perspectiva de la química medicinal estos compuestos orgánicos reducen la hidrofiliicidad de las especies y además proporcionan sitios adicionales de aceptores de enlaces de hidrógeno que podrían mejorar la eficacia del fármaco y potencialmente reducir la toxicidad.<sup>2</sup> El empleo de lactamas como intermediarios sintéticos para la preparación de compuestos con propiedades farmacológicas ha propiciado el desarrollo de metodologías sintéticas eficientes a partir de materias primas simples. Actualmente, esta necesidad ha llevado a emplear metales de transición para activar la posición alfa al átomo de N de piperidinas y pirrolidinas.<sup>3</sup> La versatilidad de estos intermediarios sintéticos ha permitido preparar principalmente antibióticos, anticoagulantes y antipsicóticos<sup>4</sup> (Figura 1).

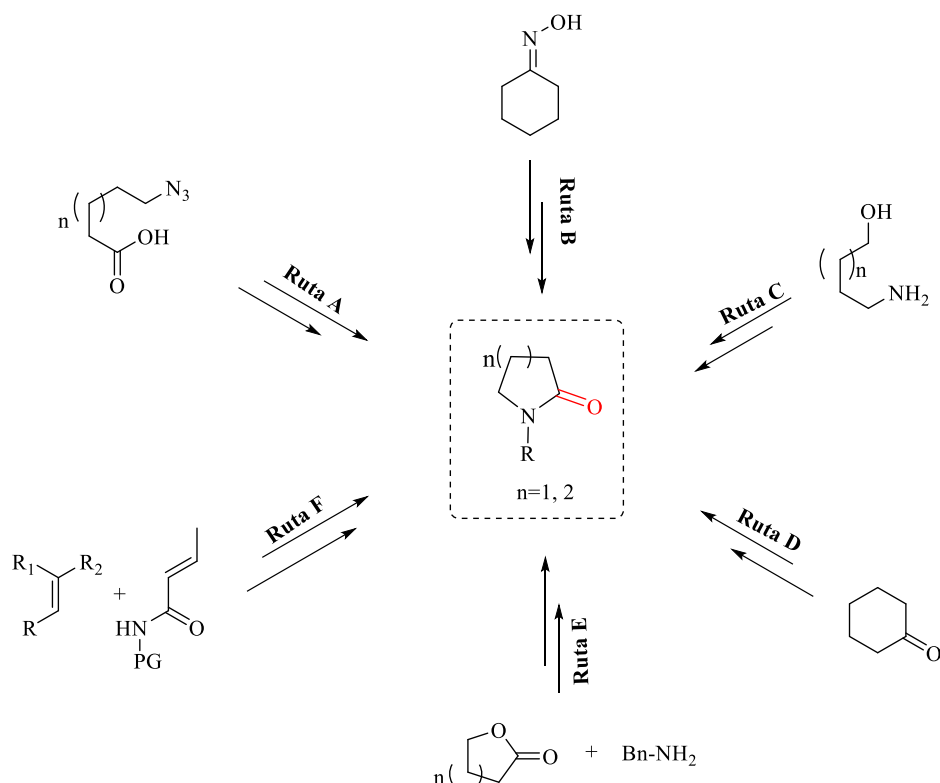


**Figura 1.** Lactamas derivadas de  $N$ -heterociclos presentes en fármacos

Sin embargo, el uso de metales de transición para activar al  $C_{\alpha}$ -H de las pirrolidinas y piperidinas significa un elevado costo económico y ecológico por lo tanto, el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que permitan activar al  $C_{\alpha}$ -H en condiciones libres de metales de transición representan un gran aporte al desarrollo de metodologías. Además, representa un gran reto para todo químico orgánico, siendo esta una de las formas de demostrar su destreza e ingenio científico.

## 2.2 Antecedentes

En la literatura se encuentra una amplia variedad de estrategias sintéticas para la preparación de lactamas. Por ejemplo, en los métodos clásicos, se construyen a través de una secuencia de pasos, ya sea, mediante reducción/ciclación de derivados de azidas (ruta A),<sup>5</sup> el arreglo de Beckman (ruta B),<sup>6</sup> la dehidrogenación de alcoholes en presencia de un catalizador de Ru (ruta C),<sup>7</sup> la reacción de Schmidt (ruta D),<sup>8</sup> la lactamización de lactonas con aminas (ruta E)<sup>9</sup> o mediante una cicloadición entre un alqueno y una amida  $\alpha,\beta$ -insaturada activada (ruta F)<sup>10</sup> (Figura 2).

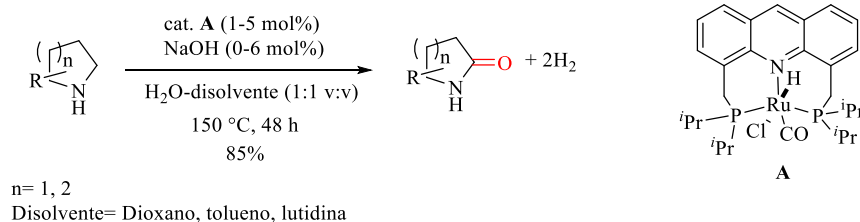


**Figura 2.** Métodos clásicos para la preparación de lactamas

No obstante, en este tipo de reacciones se necesita preparar al precursor de la lactama a través de una secuencia de pasos de reacción, limitando algunas veces su preparación. Nuevas metodologías se han desarrollado para la obtención de lactamas de manera directa a través de oxidaciones C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-H. Para este fin se ha empleado principalmente catalizadores de metales de transición y agentes oxidantes suaves. Debido a la alta quimio- y regioselectividad de este tipo de reacciones, se han convertido en una alternativa rápida y segura para obtener lactamas en un sólo paso.

### 2.2.1 Activación C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-H mediante el empleo de metales de transición

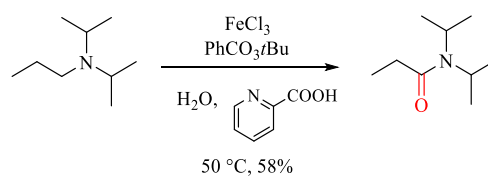
Recientemente, el grupo de investigación de Milstein<sup>11</sup> reportó una metodología para preparar  $\gamma$ - y  $\delta$ -lactamas a partir de la dehidrogenación de aminas cíclicas, catalizada por un complejo de rutenio **A** y usando al H<sub>2</sub>O como agente oxidante (Esquema 1). Pese a que se obtienen buenos rendimientos, la eficiencia del método se ve afectada por el empleo de altas temperaturas (150 °C) y periodos largos de reacción (>48 h).



**Esquema 1.** Dehidrogenación de aminas cíclicas a sus correspondientes lactamas mediado por un complejo de Ru

Una alternativa más económica fue propuesta por Emmert y colaboradores<sup>12</sup> donde emplearon al FeCl<sub>3</sub> para promover la activación C-H del metileno adyacente al átomo de nitrógeno en presencia de ácido picolínico. La importancia de esta metodología consistió en trabajar con aminas terciarias de cadena abierta. Aunque emplearon al H<sub>2</sub>O como fuente de átomos de oxígeno, el uso de cantidades equimolares de peroxibenzoato de *tert*-butilo merma la aplicación de esta reacción (Esquema 2).

“Oxidación selectiva C(sp<sup>3</sup>)-H de N-heterociclos en ausencia de metales de transición”



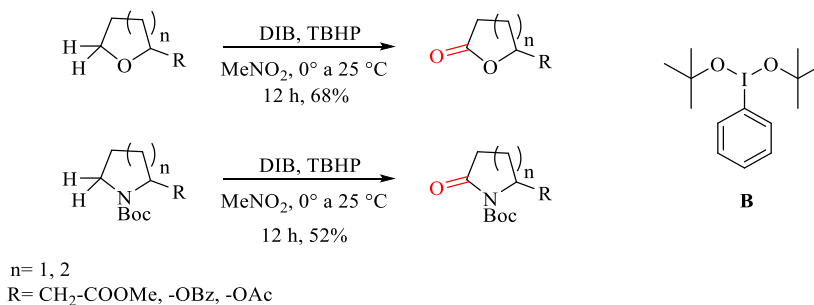
**Esquema 2.** Obtención de amidas a partir de aminas terciarias de cadena abierta en presencia de FeCl<sub>3</sub>

Aun cuando se obtienen buenos rendimientos, una probable desventaja de estas metodologías radica en el empleo de metales de transición, ya que se requieren grandes cantidades cuando se lleva a cabo un proceso a gran escala, que en consecuencia sería muy costoso y no ecológico.

### 2.2.2 Activación C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-H en ausencia de metales de transición

Existen pocas alternativas que permiten la activación C-H, mediante el uso de agentes oxidantes de bajo grado de toxicidad.

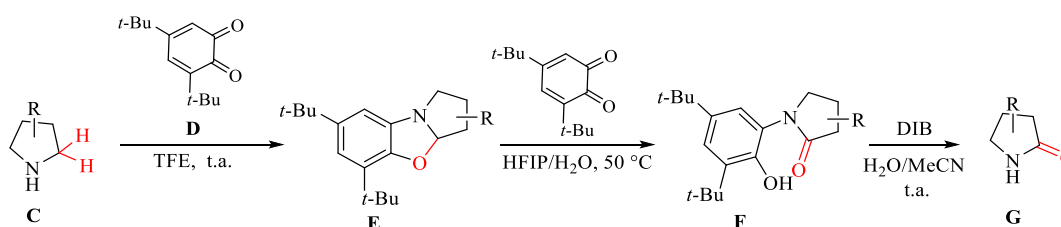
En estudios previos de oxidaciones alílicas,<sup>13</sup> Yeung y colaboradores establecieron un protocolo de oxidación empleando DIB/TBHP, que *in situ* generaron a la especie bis(*tert*-butilperoxi)iodobenceno **B**, responsable de proporcionar al radical *tert*-butilhidroperóxido que tiene la capacidad de extraer un protón metilénico. Estos resultados los condujo a someter a aminas y éteres cíclicos en las ya mencionadas condiciones oxidantes. El resultado fue la activación del enlace C-H adyacente al átomo de O/N,<sup>14</sup> originando a las correspondientes lactonas y lactamas. A pesar de los buenos rendimientos en lactonas, la presencia de aminas cíclicas ricas en electrones proporcionó el producto de *N*-oxidación, de tal forma que, al desactivar al N, consiguieron satisfactoriamente a las lactamas (Esquema 3).



**Esquema 3.** Oxidación C-H de aminas y éteres cíclicos con DIB/TBHP

“Oxidación selectiva C(sp<sup>3</sup>)-H de N-heterociclos en ausencia de metales de transición”

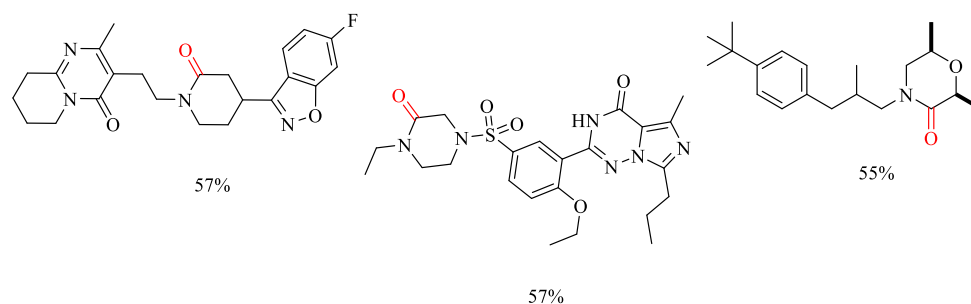
Por otro lado, el empleo de 3,5-di-*tert*-butil-*o*-benzoquinona para promover la activación C-H en derivados de pirrolidinas, fue la estrategia desarrollada por Rong y colaboradores<sup>15</sup> que les permitió obtener una familia de lactamas, en buenos rendimientos. La reacción se realizó en tres pasos; primero ocurre una condensación/ciclación entre la pirrolidina **C** y la 3,5-di-*tert*-butil-*o*-benzoquinona **D** para dar a **E**; después, al agregar un equivalente más del derivado de quinona, las condiciones de reacción generaron la *N*-aril-2-pirrolidina **F**. Por último, la remoción del grupo arilo proporcionó la lactama correspondiente **G** (Esquema 4).



**Esquema 4.** Obtención de pirrolidinas 2-sustituidas en tres pasos mediante un derivado de quinona en ausencia de metales de transición

Actualmente, la estrategia desarrollada por el grupo de investigación de Griffiths<sup>2</sup> se coloca como la más atractiva, ya que está exenta del uso de agentes oxidantes fuertes (peróxidos) y especialmente en ausencia de metales de transición. La oxidación C-H de aminas terciarias cíclicas, se logró mediante el uso de I<sub>2</sub> en presencia de una base (NaHCO<sub>3</sub>) y empleando como disolvente una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O o DMSO/H<sub>2</sub>O. La presencia de diferentes grupos funcionales en los sustratos no se ven afectados bajo estas condiciones, obteniendo como resultado una serie de  $\gamma$ -,  $\delta$ - y  $\epsilon$ -lactamas en tiempos cortos de reacción (Esquema 5).



*“Oxidación selectiva C(sp<sup>3</sup>)-H de N-heterociclos en ausencia de metales de transición”*

**Figura 3.** Aplicación de la oxidación C<sub>(sp<sup>3</sup>)-H</sub> como última etapa de reacción para la preparación de fármacos.

Las estrategias sintéticas mencionadas anteriormente se encuentran entre las más recientes y representativas dentro de las activaciones C<sub>(sp<sup>3</sup>)-H</sub> para la obtención de amidas, lactonas y derivados. Sin embargo, debido a la enorme importancia de estos compuestos en química medicinal, se requiere desarrollar mejores métodos de oxidación C-H a bajo costo económico y ecológico. Por lo tanto, el segundo capítulo de esta tesis reporta nuestros esfuerzos sintéticos recientes para desarrollar un método de oxidación selectiva C-H y catalítica de aminas cíclicas y análogas a sus correspondientes productos de oxidación usando agentes oxidantes baratos y no tóxicos.

### 2.3 Justificación

El desarrollo o invención de nuevas reacciones de oxidación C<sub>(sp<sup>3</sup>)-H</sub> en ausencia de metales de transición y empleando agentes oxidantes baratos e inocuos como el NaClO<sub>2</sub>, NaClO y TEMPO significa no sólo un aporte científico importante en pro del desarrollo de compuestos orgánicos sino también una tregua para el medio ambiente.

## 2.4 Objetivos

### 2.4.1 Objetivo general

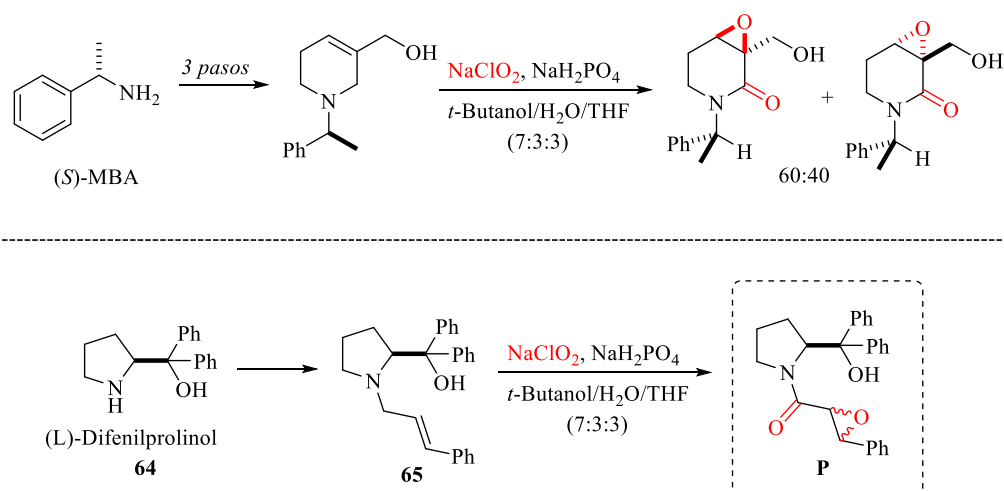
Desarrollar una nueva reacción de oxidación selectiva y catalítica C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-H de *N*-heterociclos y en ausencia de metales de transición, mediante el uso de NaClO<sub>2</sub>, NaClO y TEMPO.

### 2.4.2 Objetivos particulares

- Establecer las condiciones de reacción adecuadas para conseguir selectivamente la oxidación C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-H sobre un sustrato modelo
- Extender las condiciones de reacción a diferentes *N*-heterociclos
- Proponer y estudiar el mecanismo de reacción

## 2.5 Discusión de resultados

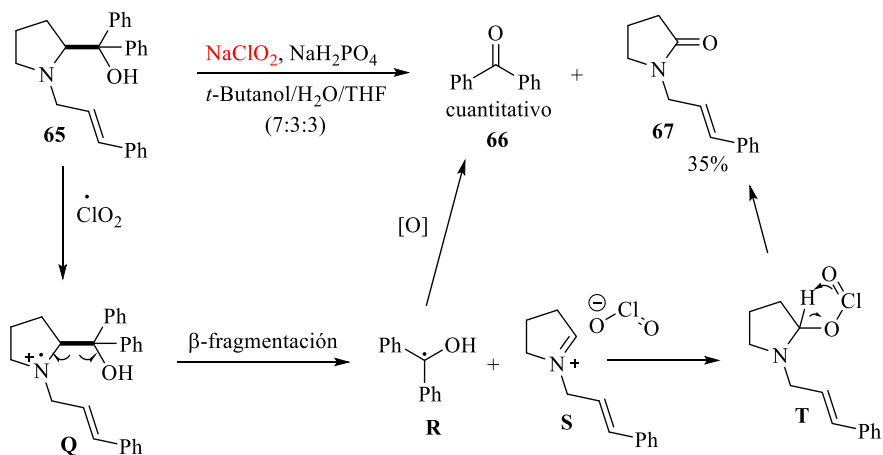
En el 2012, nuestro grupo de investigación reportó el primer método directo de preparación de amidas glicídicas (2,3-epoxiamidas) a partir de aminas alílicas terciarias mediadas con NaClO<sub>2</sub>.<sup>16</sup> La importancia de esta metodología radica en la preparación de intermediarios sintéticos importantes en la síntesis de alcaloides naturales o no naturales, los cuales se obtuvieron en buenos rendimientos, pero bajas diastereoselectividades, a pesar de usar los auxiliares quirales como la (*S*)-metilbencilamina y el (*R*)-fenilglicinol. Debido a esto, nuestros esfuerzos por encontrar al auxiliar quiral efectivo nos condujo a buscar otros auxiliares quirales que pudieran usarse en esta reacción. Fue así como se decidió emplear al derivado del aminoalcohol (*L*)-prolinol **64** (Esquema 7).



**Esquema 7.** Obtención de amidas glicídicas usando a la (*S*)-MBA y (*L*)-difenilprolinol como auxiliares quirales

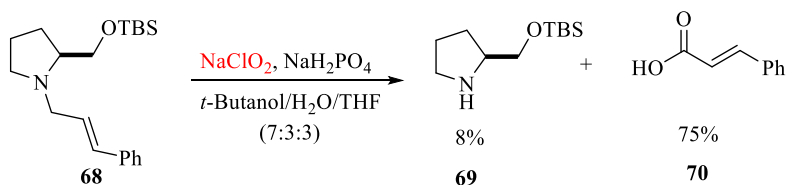
La amina alílica terciaria **65** se preparó mediante la alquilación de L-difenilprolinol **64** con bromuro de cinamilo y se sometió en las condiciones de reacción reportadas.<sup>14</sup> El primer ensayo (la reacción de **65**) arrojó inesperadamente la formación de una  $\gamma$ -lactama y benzofenona, sin embargo, no se observó la presencia de la amida glicídica **P**. La formación de **66** y **67** se puede explicar a través de la formación del radical catiónico el cual favorece la ruptura C-C, mediante una  $\beta$ -fragmentación para formar el radical estabilizado **R** y el ión iminio **S**. El radical **R** forma a **66** a través de un proceso oxidativo y la lactama **67** se obtiene a

partir de **S** que es atacado por el ión clorito y forma **T** con la eliminación de HClO para generar a **67** (Esquema 8).



*Esquema 8. Primer intento en la obtención de amidas glicídicas a partir del derivado del prolinol*

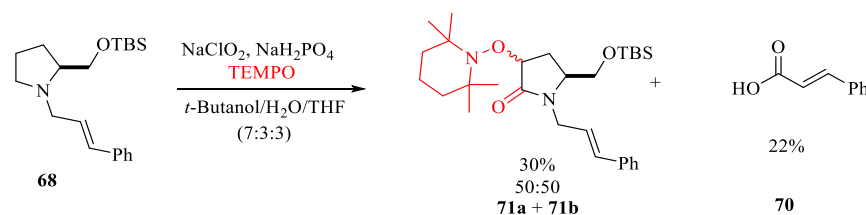
Dada la estabilidad del radical **R** por resonancia y por ser terciario, se decidió preparar al precursor **68**, el cual no formaría un radical estable y así evitar la fragmentación C-C. No obstante, al someterlo a las mismas condiciones de reacción, la ruptura C-C fue evitada, pero ahora se observó una ruptura C-N (**69** y **70**) (Esquema 9).



*Esquema 9. Desalquilación de 68 vía ruptura de enlace C-N*

Ahora, nuestros intentos por incrementar la diastereoselectividad de la oxidación tándem de **68** se vio frustrada por la desalquilación del grupo amino. Como en ningún ensayo se observó la presencia de la amida glicídica **P**, lo único que se hizo fue tratar de investigar el mecanismo de reacción. Por lo tanto, se consideró que en el curso de la reacción se forman radicales libres y una forma de evidenciarlo sería atraparlos con un radical persistente, como el (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxilo (TEMPO). Al someter al L-prolinol **68** en las mismas condiciones de reacción, pero ahora con 5 equivalentes de TEMPO, el resultado fue

igualmente inesperado. Ahora se obtuvo a las 3-alcoxi-amino lactamas **71a** y **71b**, en un rendimiento del 30% y en una relación diastereoisomérica del 50:50 (Esquema 10).

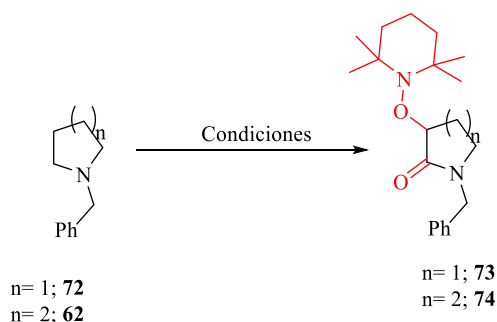


**Esquema 10.** Obtención de las alcoxi-amino lactamas **71a** y **71b** a partir de **68** usando TEMPO

La obtención inesperada de las alcoxi-amino lactamas **71a** y **71b** nos motivó a desarrollar una nueva reacción química de doble oxidación selectiva C<sub>α</sub>-H/C<sub>β</sub>-H de dos carbonos sp<sup>3</sup> para convertir pirrolidinas a sus correspondientes 3-alcoxi-amino pirrolidonas, en ausencia de metales de transición. En consecuencia, se dejó atrás la búsqueda del auxiliar quiral y nos enfocamos en hallar las condiciones de reacción adecuadas para elevar los rendimientos en la obtención de las alcoxi-amino lactamas. Entonces, nos dimos a la tarea de estandarizar las condiciones de reacción donde se empleo a **62** y **72** como sustratos de estudio (Tabla 1).

La bencilpiperidina **62** y la bencilpirrolidina **72** se sometieron en las mismas condiciones de reacción (ensayo 1 y 2) y no rindieron la formación de las alcoxi-amino lactamas. Lo que nos llevó a considerar el uso del NaClO para potenciar el carácter oxidante del NaClO<sub>2</sub> y del TEMPO.<sup>17</sup> El resultado de emplear 1.5 equiv de NaClO fue positivo ya que se obtuvieron rendimientos buenos y moderados de las alcoxi-amino lactamas **74** y **73**, respectivamente (ensayo 3 y 4). Cuando se disminuyó a 3 equivalentes de NaClO<sub>2</sub> los rendimientos se incrementaron un 5% y 10% respectivamente (ensayos 5 y 6). Al prescindir del NaClO<sub>2</sub> se inhibió la formación de las alcoxi-amino lactamas, como se puede ver en el ensayo 7. Se cambió la mezcla THF/H<sub>2</sub>O/*t*-BuOH por CH<sub>3</sub>CN y se observaron resultados similares (ensayos 8, 10, 11 y 12). Finalmente, al emplear más equivalentes de NaClO la reacción no precedió (ensayo 9). De acuerdo a los ensayos realizados los mejores resultados fueron cuando se empleó 2 equiv. de NaClO<sub>2</sub>, 1.5 equiv. de TEMPO y 1.5 equiv. de NaClO en CH<sub>3</sub>CN (ver Tabla 1).

**Tabla 1.** Doble oxidación selectiva C<sub>(sp<sup>3</sup>)-H</sub> de pirrolidina (**72**) y piperidina (**62**) en ausencia de metales de transición

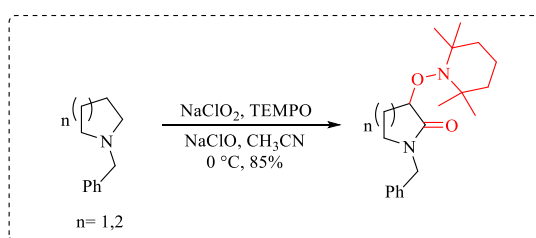


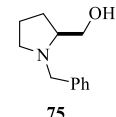
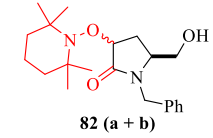
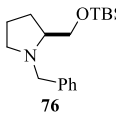
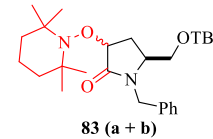
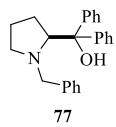
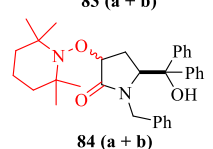
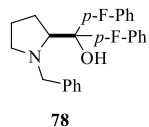
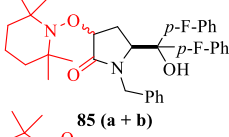
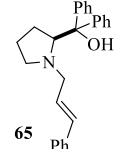
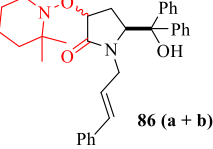
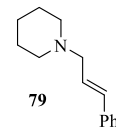
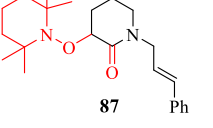
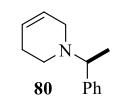
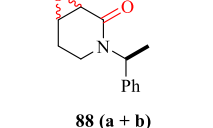
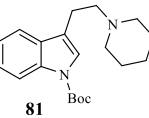
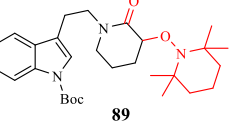
Ensayo <sup>a</sup>	Sustrato	NaClO <sub>2</sub> /TEMPO/ NaClO (equiv.)	Disolvente	t (h)	Producto /Rendimiento%
1	<b>62</b>	5/5/0	THF/H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (3/7/7)	4.0	---*
2	<b>72</b>	5/5/0	THF/H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (3/7/7)	4.0	---*
3	<b>62</b>	5/5/1.5	THF/H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (3/7/7)	1.0	<b>74</b> (80)
4	<b>72</b>	5/5/1.5	THF/H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (3/7/7)	2.0	<b>73</b> (45)
5	<b>62</b>	3/5/1.5	THF/H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (3/7/7)	1.0	<b>74</b> (85)
6	<b>72</b>	3/5/1.5	THF/H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (3/7/7)	2.0	<b>73</b> (55)
7	<b>62</b>	0/3/1.5	THF/H <sub>2</sub> O/ <i>t</i> -BuOH (3/7/7)	2.0	<b>74</b> (0)
8	<b>62</b>	5/5/1.5	CH <sub>3</sub> CN	2.0	<b>74</b> (80)
9	<b>62</b>	3/3/4.5	CH <sub>3</sub> CN	1.0	<b>74</b> (0)
10	<b>62</b>	3/3/1.5	CH <sub>3</sub> CN	2.0	<b>74</b> (85)
11	<b>62</b>	2/1.5/1.5	CH <sub>3</sub> CN	4.0	<b>74</b> (85)
12	<b>72</b>	2/1.5/1.5	CH <sub>3</sub> CN	4.0	<b>73</b> (60)

<sup>a</sup>Se utilizó 0.3 mmol de sustrato y la reacción se llevó de 0 °C a t.a., se empleó 10 equiv. de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> como buffer para mantener un pH ≈ 5

\*Se recuperó la materia prima

Con las condiciones de reacción establecidas, se probó el alcance de la reacción para evaluar la oxidación selectiva en diferentes sustratos (Tabla 2). Es importante mencionar que estos experimentos se realizaron en colaboración con el M.C. Urbano Osorio Nieto.

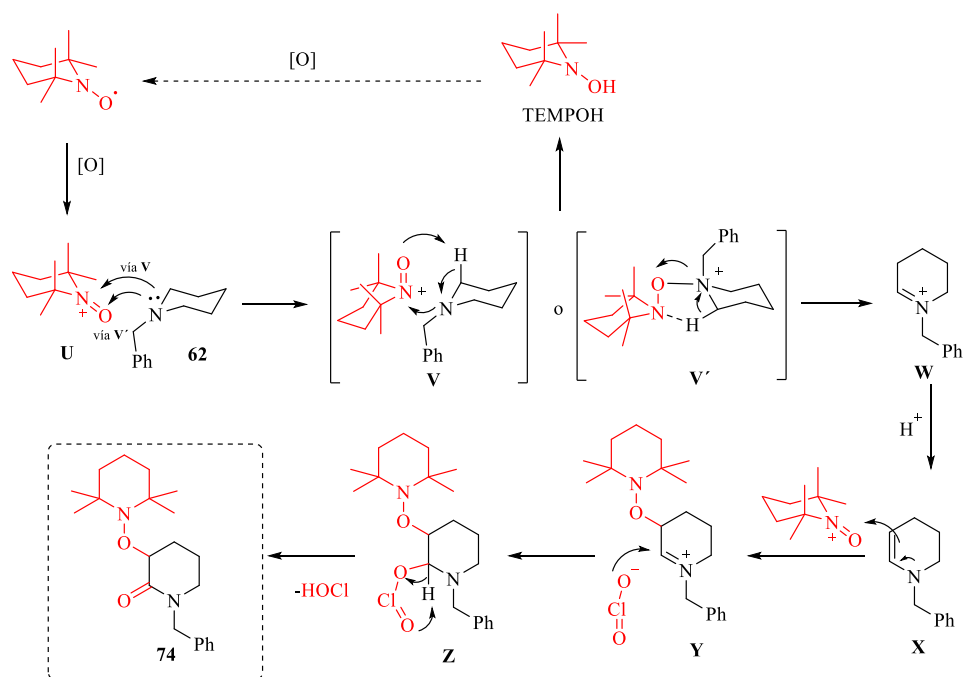
**Tabla 2.** Condiciones establecidas para la obtención de 3-alcoxi-amino lactamas y su aplicación en diferentes sustratos

Ensayo	Sustrato	Tiempo (h)	Producto/Rendimiento %
1	 75	0.5	 82 (a + b) 76 <sup>a</sup>
2	 76	0.5	 83 (a + b) 81 <sup>a</sup>
3	 77	0.3	 84 (a + b) 52 <sup>a</sup>
4	 78	0.3	 85 (a + b) 61 <sup>a</sup>
5	 65	0.5	 86 (a + b) 66 <sup>a</sup>
6	 79	1.0	 87 14
7	 80	1.0	 88 (a + b) 71 <sup>b</sup>
8	 81	3.0	 89 78

<sup>a</sup>Se obtuvo en una relación diastereoisomérica 50:50. <sup>b</sup>Se obtuvo en una relación diastereoisomérica 71:29

Se prepararon los sustratos derivados del L-prolinol (**65**, **75-78**) y las correspondientes piperidinas (**79-81**). El sustrato **75** rindió a las correspondientes alcoxi-amino lactamas diastereoisoméricas **82a** y **82b** en una relación 50:50 y en un rendimiento del 76% las cuales fueron fácilmente separadas mediante cromatografía en columna. La presencia del grupo hidroxilo no se vio afectado por las condiciones oxidativas ya que los alcoholes primarios se oxidan a ácidos carboxílicos en condiciones de reacción similares. Al proteger al alcohol primario con TBS, el sustrato **76** dio la mezcla diastereoisomérica **83a** y **83b** (ensayo 2) en un mejor rendimiento (81%), demostrando la compatibilidad de las condiciones de reacción con el grupo protector. En los ensayos 3, 4 y 5 se obtuvieron a las alcoxi-amino lactamas en rendimientos moderados ya que, como se demostró al principio, la presencia de grupos fenilo en los sustratos favorece la desalquilación. Se probaron las condiciones de reacción en la alilpiperidina quiral **80** (ensayo 7), esperando la funcionalización en C5 y C6, sin embargo, proporcionó la mezcla de amidas glicídicas **88a** y **88b**, con una diastereoselectividad moderada (71:29), siendo este un resultado interesante en el contexto de obtención de amidas glicídicas a través de métodos directos, pues en recientes reportes se obtienen en bajas diastereoselectividades.<sup>16</sup> Finalmente, la alcoxi-amino lactama derivada de la piperidina indólica **89** representa un importante intermediario sintético en la síntesis de alcaloides indólicos. Además, este resultado muestra la estabilidad del anillo aromático frente a especies electrofílicas generadas de los agentes oxidantes y la compatibilidad del grupo protector Boc.

El mecanismo de reacción de esta nueva transformación química se puede explicar a través de la formación del intermediario clave enamina **X**. La reacción comienza con la oxidación del TEMPO con NaClO, para generar al catión oxoammonio **U**, que reacciona con la amina cíclica **62** para dar a **V** o **V'**. La extracción del H endocíclico alfa al N genera al ion iminio **W** que debido a las condiciones ligeramente ácidas del medio se transforma rápidamente en la enamina **X**. La reacción de la enamina con el catión oxoammonio provee la incorporación del TEMPO en la posición beta, regenerándose el ion iminio **Y**, que sufre un ataque nucleofílico por parte del ion clorito. Después de la eliminación de HClO se forma a la 3-alcoxi-amino lactama **74** (Esquema 11).

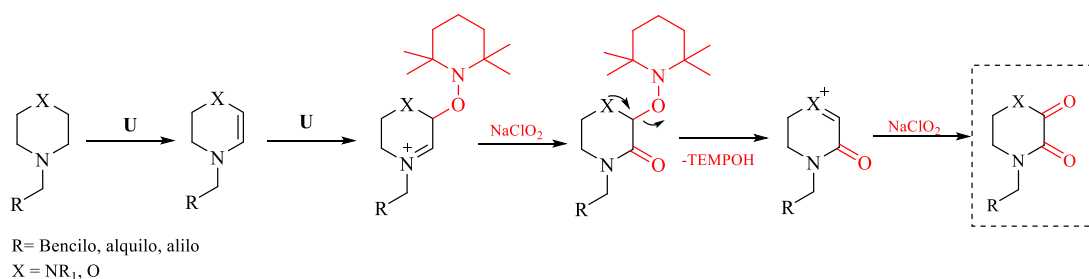


**Esquema 11.** Mecanismo de reacción propuesto para explicar la oxidación selectiva C<sub>α</sub>-H/C<sub>β</sub>-H

Esta nueva reacción de doble oxidación selectiva C<sub>α</sub>-H/C<sub>β</sub>-H ofrece varias ventajas si se requiere emplearla como una etapa intermedia dentro de una síntesis total. Ya que es la primera vez que se logra la funcionalización directa en C3 de pirrolidinas o piperidinas. Además, si enfocamos nuestra atención en el mecanismo de reacción propuesto, se podría dirigir la activación C<sub>α</sub>-H en dos posiciones (Esquema 12), esto se lograría en sustratos con dos heteroátomos derivados de la morfolina y piperazina. Como resultado, se obtendría una serie de lactamas derivadas de N-heterociclos, que son importantes intermediarios sintéticos principalmente en química medicinal y sin emplear metales de transición.

Basándonos en el mecanismo de reacción mostrado en el Esquema 11, nos dimos cuenta que el rol del TEMPO es regenerativo, entonces, si se diseña una nueva reacción donde no se incorpore el TEMPO, se podría lograr la oxidación C-H con TEMPO en cantidades catalíticas, y así se habría inventado una nueva reacción de oxidación C-H catalizada por el TEMPO (Esquema 12).

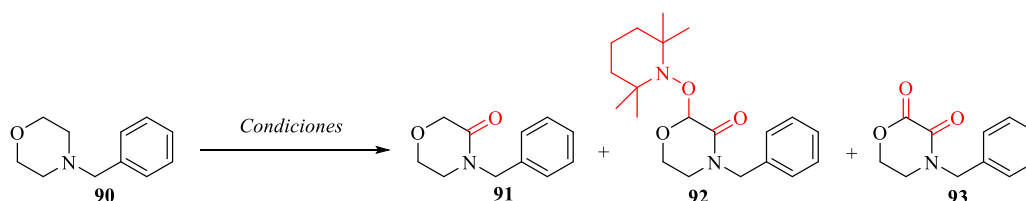
“Oxidación selectiva C(sp<sup>3</sup>)-H de N-heterociclos en ausencia de metales de transición”



**Esquema 12.** Oxidación selectiva C<sub>(sp<sup>3</sup>)-H</sub> de N-heterociclos con dos heteroátomos

Se sometió al derivado de la morfolina **90** como modelo de estudio para buscar las condiciones de reacción para dirigir la oxidación selectiva C<sub>α</sub>-H (Tabla 3).

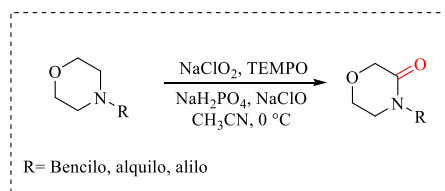
**Tabla 3.** Ensayos realizados para encontrar las condiciones de reacción adecuadas para la oxidación selectiva C<sub>α</sub>-H del derivado de la morfolina **90**



Ensayo	NaClO <sub>2</sub> /TEMPO/NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (equiv.)	NaClO <sup>b</sup> (equiv.)	t (h)	Producto <sup>a</sup> /Rendimiento%
1	3/0.1/10	0.50	2.5	<b>91</b> (54), <b>92</b> (6)
2	3/0.1/10	0.25	4.0	<b>91</b> (66), <b>92</b> (5)
3	3/0.1/10	0.17	3.5	<b>91</b> (68), <b>92</b> (6)
4	4/0.1/10	0.50	2.0	<b>91</b> (66), <b>92</b> (5)
5	4/0.1/10	0.25	3.5	<b>91</b> (68), <b>92</b> (7)
6	4/0.1/10	0.17	2.0	<b>91</b> (79), <b>92</b> (5)
7	5/0.1/10	0.50	3.0	<b>91</b> (67), <b>92</b> (5)
8	5/0.1/10	0.25	3.0	<b>91</b> (68), <b>92</b> (6)
9	5/0.1/10	0.17	3.0	<b>91</b> (68), <b>92</b> (5)
10	4/0.1/6	0.17	3.0	<b>91</b> (77), <b>92</b> (5)
11	4/0.1/4	0.17	2.5	<b>91</b> (79), <b>92</b> (5)

<sup>a</sup>Se obtuvo trazas del compuesto **93**. <sup>b</sup>Se empleó una disolución de NaClO al 3%

Se trató a la 4-bencilmorfolina **90** en las condiciones de oxidación descritas en la Tabla 3. Inicialmente, se probó con 10% mol de TEMPO, 3 equiv. de NaClO<sub>2</sub> y 0.5 equiv. de NaClO. Las reacciones se llevaron de 0 °C a temperatura ambiente en CH<sub>3</sub>CN. El resultado del primer ensayo fue la obtención de la 3-morfolinona **91**, en un rendimiento del 54%, también se observó la alcoxi-amino lactama **92** en un rendimiento del 6% y trazas del producto de oxidación **93**. Con este primer ensayo se pudo lograr la oxidación selectiva C<sub>α</sub>-H para la preparación de lactamas empleando cantidades catalíticas de TEMPO, en un rendimiento moderado. Ya que nuestro primer ensayo fue satisfactorio, la tarea consistió en incrementar los rendimientos de reacción. La disminución en los equivalentes de NaClO proporcionó mejores resultados en los ensayos 2 y 3, llegando hasta un rendimiento del 68% en la formación de **91**, aunque los tiempos de reacción se alargaron. Cuando se incrementaron los equivalentes de NaClO<sub>2</sub> y se probó con diferentes equivalentes de NaClO (ensayos 4, 5 y 6), se obtuvo a la 3-morfolinona **91** en buenos rendimientos. Trabajar con 0.17 equivalentes de NaClO rindió mejores resultados (Ensayo 6). Cuando se probaron 5 equivalentes de NaClO<sub>2</sub> los rendimientos no aumentaron aun cuando se trabajó con 0.17 equivalentes de NaClO procediendo en rendimientos moderados del 68% (ver ensayos 7, 8 y 9). Finalmente, se decidió cambiar los equivalentes de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> para ver si la reacción procedía con los mismos rendimientos. De esta manera, se probaron las condiciones de reacción del ensayo 6 ya que arrojó el mejor resultado, probando con 6 y 4 equivalentes de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Así, el mejor resultado se obtuvo del ensayo 11, que proporcionó la oxidación C<sub>α</sub>-H en un rendimiento del 79%. Los resultados demostraron que trabajar con 10% mol de TEMPO y con 0.17 equivalentes de NaClO son determinantes para que se lleve a cabo la reacción. La estandarización de las condiciones de reacción sugiere trabajar con 4 equivalentes de NaClO<sub>2</sub> y 4 equivalentes de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> respectivamente en CH<sub>3</sub>CN a 0 °C, 10% mol de TEMPO y con 0.17 equivalentes de NaClO. Para probar el alcance de la reacción se prepararon una serie de sustratos derivados de la morfolina (**94-102**) y piperazina (**112-118**).

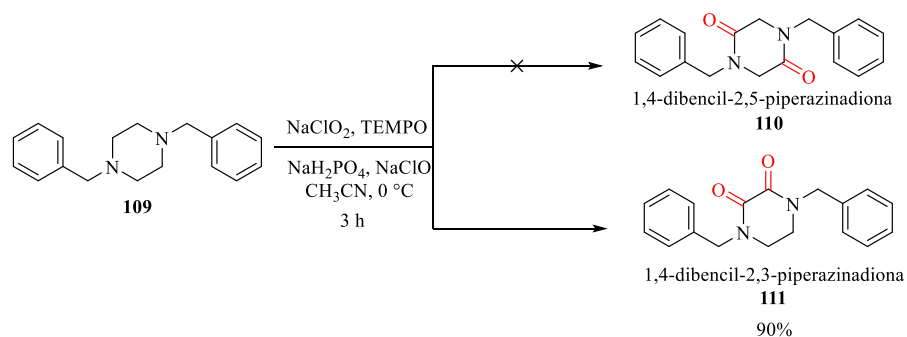
**Tabla 4.** Oxidación C-H de derivados de la morfolina

Ensayo	Sustrato	Tiempo (h)	Producto/Rendimiento%
1		1.5	36
2		2.0	50
3		5.0	66
4		2.0	46
5		0.5	---- <sup>a</sup>
6		1.0	---- <sup>a</sup>
7		1.0	52
8		9.0	---- <sup>b</sup>
9		1.0	18

<sup>a</sup>Subproductos de descomposición. <sup>b</sup>Producto de desalquilación

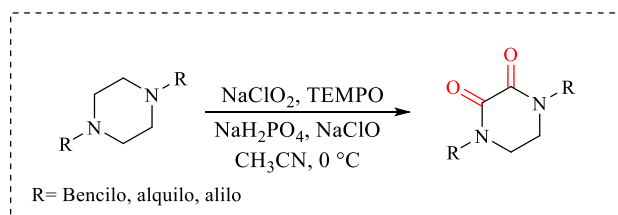
En el primer ensayo se obtuvo a **103** en un rendimiento del 36%. Por otro lado, el sustrato **95** rindió a la 3-morfolinona en un 50% de rendimiento. Se logró a **105** y **106** en rendimientos moderados del 66% y 46%, respectivamente. No se observó la oxidación del grupo hidroxilo, a pesar de que en condiciones de reacción similares se oxidan a ácidos carboxílicos. En las alilmorfolinas **98** y **99** no se formaron las 3-morfolinonas, los crudos mostraron un conjunto de señales complejas que no correspondían al producto o materia prima. Por otro lado, la preferencia por la extracción del H endocíclico sobre el H alfa al carbonilo de **100** rindió al producto de oxidación **107**, donde este resultado pone en contexto el alto grado de selectividad de la reacción. No se observó producto en el sustrato **101**, ya que se obtuvo el producto de desaquilación. Finalmente, la morfolina derivada del indol **102**, se sometió en las condiciones de oxidación rindiendo al compuesto **108**, en un rendimiento bajo.

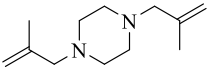
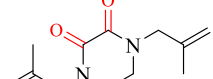
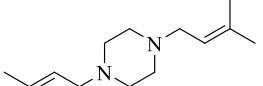
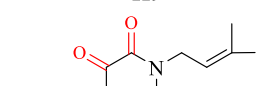
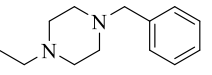
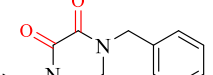
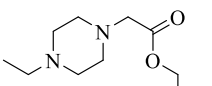
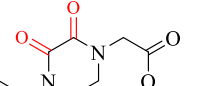
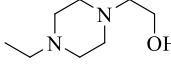
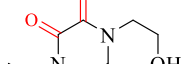
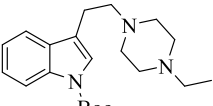
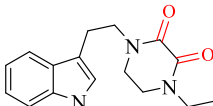
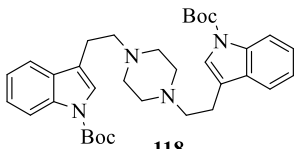
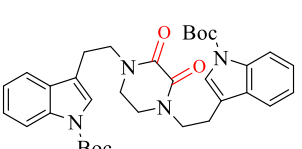
Cuando se probaron las condiciones de oxidación selectiva C<sub>α</sub>-H sobre derivados de la piperazina **109** se pensó que se obtendría el compuesto oxidado **110**, sin embargo, se observó una preferencia en la oxidación en C2 y C3 (Esquema 13). Este resultado fue esclarecido al comparar los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto **111** con los reportados.



*Esquema 13. Obtención de la 1,4-dibencil-2,3-piperazinadiona*

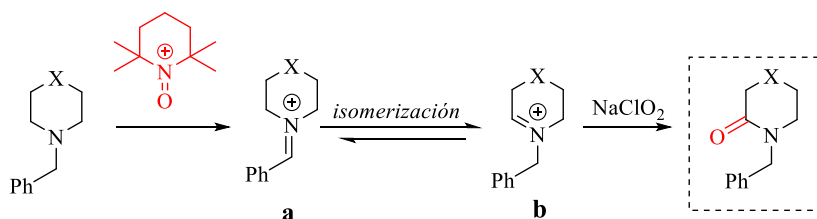
Los resultados inesperados nos emocionaron aún más ya que se obtuvo una nueva reacción para la preparación de 2,3-piperazinodionas mediante un método directo. Estos intermediarios sintéticos son importantes en química medicinal para la preparación de compuestos con actividad biológica.

**Tabla 5.** Oxidación C-H de derivados de la piperazina

Ensayo	Sustrato	Tiempo (h)	Producto/Rendimiento%
1	 <b>112</b>	1.0	 <b>119</b> 71
2	 <b>113</b>	1.0	 <b>120</b> 64
3	 <b>114</b>	9.0	 <b>121</b> 88
4	 <b>115</b>	2.0	 <b>122</b> 50
5	 <b>116</b>	5.0	 <b>123</b> 49
6	 <b>117</b>	4.0	 <b>124</b> 60
7	 <b>118</b>	1.5	 <b>125</b> 63

Los resultados fueron buenos, ya que en todos los casos se obtuvo al producto de doble oxidación (Tabla 5). En los sustratos **112** y **113**, la presencia del grupo alilo no fue perjudicial para la obtención de los productos de oxidación, siendo más tolerantes que en la morfolina. No hubo preferencia hacia la oxidación exocíclica en el sustrato **115**. De igual manera se observó la tolerancia del grupo hidroxilo en las condiciones de oxidación. Finalmente, en los sustratos derivados del indol (**117** y **118**), la estabilidad del anillo aromático frente a las condiciones de reacción no genera un producto de S<sub>E</sub>A pese a la presencia de especies electrofílicas derivadas de la degradación del NaClO<sub>2</sub>.

En la propuesta mecanística de estas nuevas reacciones se propone la formación de un ion iminio **b**, donde este podría provenir de una equilibración de otro ión iminio **a**. Por lo tanto, la oxidación C-H inicial sería sobre el C-H exocíclico (Esquema 14).



**Esquema 14.** Posible formación del ion iminio exocíclico **a**

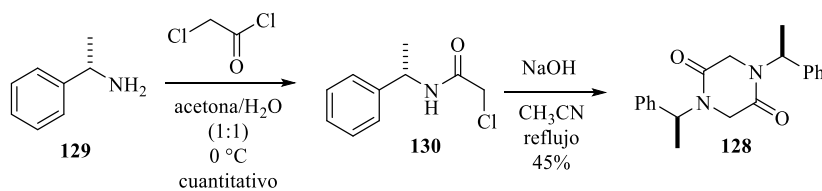
Se descartó la formación de un ion iminio exocíclico a través de un derivado de la piperazina quirral **128**. Preparáramos a los sustratos **126** y **127**, para demostrar la selectividad de la oxidación C-H (Figura 4).



**Figura 4.** Piperazinas quirales **126** y **127**

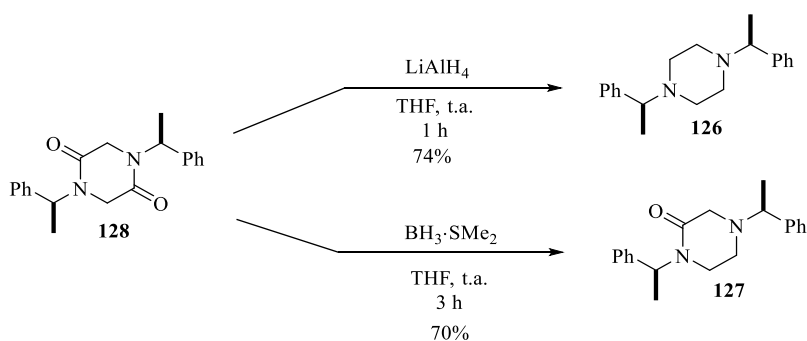
El compuesto **128** se preparó a partir de la estrategia empleada por Cho y colaboradores.<sup>18</sup> Se inició con la acilación de la (*S*)-feniletilamina con cloruro de 2-cloroacetilo, seguida de la ciclación en presencia de NaOH en CH<sub>3</sub>CN a temperatura de reflujo que dio a **128** en un rendimiento del 45% (Esquema 15).

“Oxidación selectiva C(sp<sup>3</sup>)-H de N-heterociclos en ausencia de metales de transición”



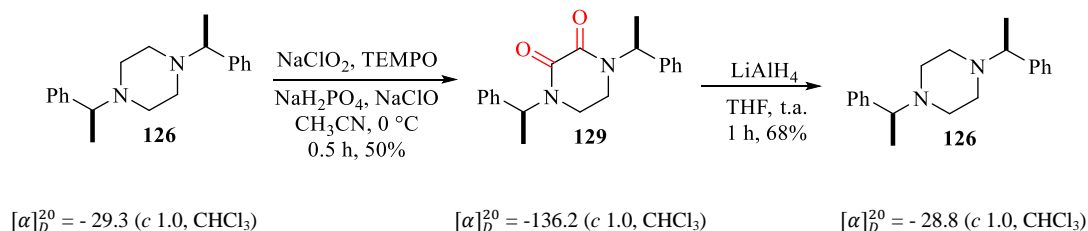
**Esquema 15.** Preparación del compuesto **128** empleando la metodología de Cho y colaboradores

Mediante el empleo de diferentes agentes reductores como el LiAlH<sub>4</sub> y el BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, se obtuvieron a los compuestos **126** y **127** en buenos rendimientos (Esquema 16).



**Esquema 16.** Empleo de diferentes agentes reductores; obtención de **126** y **127**

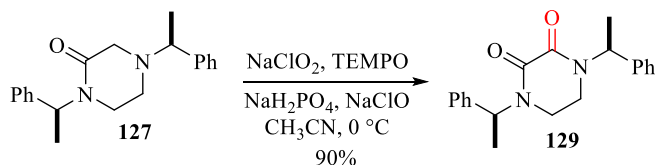
Por lo tanto, se pensó que si sometíamos al compuesto **126** en las condiciones de oxidación, la extracción selectiva del H endocíclico no provocaría ningún cambio sobre la estereoquímica del carbono quiral, no obstante, si esta preferencia no fuese observada, el producto perdería su pureza óptica (Esquema 17).



**Esquema 17.** Oxidación del sustrato **126**

La medición de la rotación óptica de **126** después del proceso de oxidación/reducción indicó que no perdió actividad óptica durante el proceso de oxidación, por lo tanto, se puede

concluir que, si existe la preferencia por la extracción del H endocíclico sobre el exocíclico, a pesar de ser éste un hidrógeno bencílico. Estos resultados proporcionaron una idea sobre el curso de la reacción. Además, al tratar al compuesto **127** en las condiciones de reacción, demuestra que la doble oxidación se lleva a cabo por etapas (Esquema 18).



*Esquema 18. Oxidación del sustrato 127*

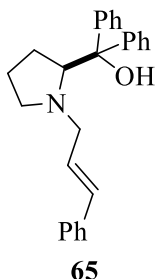
Hasta este momento se ha logrado la obtención de intermediarios sintéticos derivados de la morfolina y piperazina en rendimientos buenos y moderados. Los esfuerzos futuros estarán dirigidos hacia la aplicación de la oxidación selectiva C<sub>(sp<sup>3</sup>)</sub>-H como una etapa intermedia en la síntesis de un fármaco o producto natural, así como la comprensión del mecanismo de reacción.

## **2.6 Conclusiones**

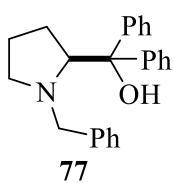
Se desarrolló una nueva reacción de oxidación selectiva C<sub>α</sub>-H/C<sub>β</sub>-H en compuestos derivados de pirrolidinas y piperidinas. Se dirigió la oxidación selectiva C<sub>α</sub>-H sobre heterociclos de morfolina y piperazina, obteniendo intermediarios sintéticos importantes en química medicinal. El empleo del agente oxidante NaClO<sub>2</sub> y del TEMPO en cantidades catalíticas, permite desarrollar una química más amigable con el medio ambiente. Estudios mecanísticos más profundos están en curso.

## 2.7 Sección experimental

### N-Cinamil- $\alpha,\alpha$ -difenil-L-prolinol (**65**)

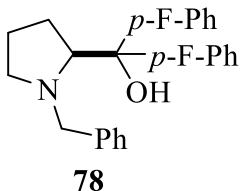


A una disolución de L-prolina (2.0 g, 17.37 mmol) en 20 mL de CH<sub>3</sub>OH a 0 °C se adicionó cuidadosamente SOCl<sub>2</sub> (2.53 mL, 34.7 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 5 h. Transcurrido el tiempo requerido, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida para obtener al clorhidrato de metil éster, se disolvió en 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y se agregó DMAP (1.06 g, 8.68 mmol) y Et<sub>3</sub>N (3.51 g, 34.74 mmol). Se dejó en agitación durante 15 min. Después se agregó una disolución de bromuro de cinamilo (4.10 g, 20.84 mmol) en 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Al finalizar la reacción, se adicionó 5 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y 10 mL de H<sub>2</sub>O. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (3 x 15 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvo al N-cinamil-L-prolinato de metilo (4.02 g). Sin previa purificación el crudo de reacción se disolvió en 30 mL de THF y se llevó a 0 °C, después de 5 min se agregó bromuro de fenilmagnesio (10.15 mL, 10.15 mmol, 1M en THF). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 3 h a 0 °C. La reacción se finalizó al agregar una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl hasta que se observó la formación de unas sales. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida y los sólidos se lavaron con EtOAc (5 x 10 mL). La porción líquida se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se concentró a través de presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna flash (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc, 6:1). Se obtuvo 1.276 g de **65** (85%) como un sólido cristalino blanco. Pf = 96-98 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +49.9$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.40–7.64 (m, 5H), 7.10–7.34 (m, 10H), 6.15 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.00 (ddd, *J* = 15.6, 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.88 (dd, *J* = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 3.14–3.18 (m, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 14.0, 5.2, 1.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 2.51 (dt, *J* = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 1.87–1.92 (m, 1H), 1.60–1.74 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 148.0, 146.4, 131.7, 128.7, 128.5, 128.0, 128.0, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.2, 126.2, 126.1, 125.6, 125.5, 77.7, 69.7, 57.5, 55.3, 29.8, 24.4. HRMS-ESI *m/z* 370.2075 (calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>NO, 369.2093).

**N-Bencil- $\alpha,\alpha$ -difenil-L-prolinol (77)**

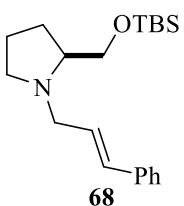
Empleando el procedimiento anterior, pero usando *N*-bencil-L-prolinato de metilo (1.0 g, 4.56 mmol) y bromuro de fenilmagnesio (9.12 mL, 9.12 mmol). Se obtuvo 1.31 g de **77** (84%) como un cristal blanco. Pf = 119-122 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +79.6$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); lit.<sup>19</sup>  $[\alpha]_D^{22} = +91.5$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H

(500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.31-7.14 (m, 8H), 7.09 (td, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.93 (a, 1H), 3.97 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.02 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 1.96 (dc, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 147.9, 146.6, 139.6, 128.5, 128.1, 128.0, 128.0, 126.8, 126.3, 126.2, 125.5, 125.5, 77.9, 70.6, 60.5, 55.5, 29.7, 24.1

**N-Bencil- $\alpha,\alpha$ -bis(4-fluorofenil)-L-prolinol (78)**

Empleando el procedimiento anterior, pero usando bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (2.85 mL, 5.7 mmol, 2M en Et<sub>2</sub>O). Se obtuvo 0.679 g de **78** (78.5%) como un cristal blanco. Pf = 150-152 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +71.4$  (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>); lit.<sup>17</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +94.4$  (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.69-7.65 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 6H), 5.01 (a, 1H), 3.93 (dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 10.0, 6.0, 4.5 Hz, 1H), 2.39 (dt, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 1.95 (aparente dc, *J* = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :

161.4 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 244.0 Hz), 161.2 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 243.5 Hz), 143.7 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.1 Hz), 142.4 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.2 Hz), 139.3, 128.4, 128.2, 127.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.7 Hz), 127.0 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.7 Hz), 127.0, 115.1 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.1 Hz), 114.9 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.0 Hz), 77.3, 70.6, 60.6, 55.5, 29.7, 24.1

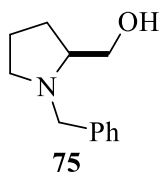
**N-Cinamil-O-*tert*-butildimetilsilil-L-prolinol (68)**

A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (0.464 g, 12.22 mmol) en 20 mL de THF a 0 °C se adicionó una disolución de *N*-cinamil-L-prolinato de metilo (2.0 g, 8.15 mmol) en 10 mL de THF. La disolución se dejó en agitación durante 3 h a 0 °C. Después del tiempo requerido, se adicionó cuidadosamente gota a gota 5 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta la aparición de una sal. La sal formada se

La sal formada se

filtró y se lavó con EtOAc y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 1:2). Se obtuvo 1.32 g de *N*-cinamil-L-prolinol (75%) como un líquido viscoso.  $[\alpha]_D^{20} = -35.8$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38-7.36 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.23 (tt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.28 (ddd, *J* = 16.0, 7.5, 6.0 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.56 (ddd, *J* = 13.5, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 10.5, 2.5 Hz, 1H), 3.15 (aparente c, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 13.5, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 2.69 (dddd, *J* = 5.5, 3.5, 3.0, 2.5 Hz, 1H), 2.36 (aparente c, *J* = 8.5 Hz, 1H), 1.91 (ddt, *J* = 12.5, 9.0, 8.5 Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 136.9, 131.8, 128.5, 127.5, 127.4, 126.2, 63.8, 62.0, 56.4, 54.4, 27.8, 23.5. A una disolución de TBSCl (0.754 g, 5.00 mmol) e imidazol (0.426 g, 6.26 mmol) en 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C se le adicionó lentamente una disolución de *N*-cinamil-L-prolinol (0.904 g, 4.17 mmol) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 3 h se agregó 5 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (3 × 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se concentró a través de presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 9:1). Se obtuvo 1.17 g de **68** (85%) como un líquido amarillo verdoso.  $[\alpha]_D^{20} = -45.8$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); lit<sup>20</sup>  $[\alpha]_D^{23} = -59.0$  (c = 0.8, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38-7.36 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21 (tt, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.33 (ddd, *J* = 16.0, 8.0, 6.5 Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.47 (dd, *J* = 10.0, 7.0 Hz, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.64 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 1.91 (ddt, *J* = 12.5, 8.5, 8.0 Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 137.0, 131.8, 128.4, 127.8, 127.2, 126.2, 67.0, 64.8, 57.8, 54.8, 28.3, 25.9, 22.8, 18.2, -5.3, -5.3

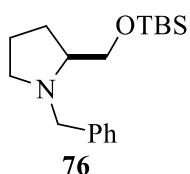
### *N*-Bencil-L-prolinol (**75**)



A una disolución de *N*-bencilprolinato de metilo (2.0 g, 9.12 mmol) en 10 mL de THF se le adicionó una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (0.693 g, 18.25 mmol) en 20 mL de THF. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente

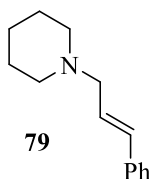
durante 2 h. Después de este tiempo, se agregó 5 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> gota a gota hasta formarse una sal. Las sales formadas se filtraron y se lavaron con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvo 1.52 g de **75** (87%) como un aceite amarillo.  $[\alpha]_D^{20} = -46.3$  (c = 1.15, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.34-7.24 (m, 5H), 3.99 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.76 (ddd, *J* = 12.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 8.0, 9.5 Hz, 1H), 1.93 (aparente dc, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 138.8, 128.7, 128.3, 127.1, 64.3, 61.6, 58.5, 54.3, 27.6, 23.4

### N-Bencil-O-*tert*-butildimetilsilil-L-prolinol (**76**)



A una disolución de imidazol (0.408 g, 6.00 mmol) y TBSCl (0.723 g, 4.80 mmol) en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le adicionó una disolución de **75** (0.765 g, 4.00 mmol) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 2 h, se adicionó 5 mL de una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se hicieron extracciones con EtOAc (3 × 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 12:1). Se obtuvo 1.03 g de **76** (84%) como un líquido amarillo verdoso.  $[\alpha]_D^{20} = -46.9$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 9.0, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 12.5, 8.5, 6.0 Hz, 1H), 2.21 (dt, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 1.90 (dc, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 139.9, 128.9, 128.0, 126.6, 67.1, 65.0, 60.4, 54.8, 28.0, 25.9, 22.8, 18.2, -5.3, -5.3

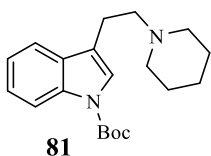
### 1-Cinamilpiperidina (**79**)



A una suspensión de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.58 g, 15.00 mmol) en 20 mL de MeCN se le adicionó piperidina (0.98 mL, 10.00 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después, se adicionó una disolución de bromuro de cinamilo (1.97 g,

10.00 mmol) en 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo. Después de 4 h, el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. Las sales resultantes se lavaron con EtOAc (5 × 10 mL). Se concentró el exceso de disolvente y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 2:1) Se obtuvo 1.12 g de **79** (56%) como un líquido café oscuro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38-7.36 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz 1H), 6.49 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.30 (dt, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 2H), 2.43 (a, 4H), 1.60 (c, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.44 (a, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 137.0, 132.5, 128.4, 127.3, 126.2, 61.8, 54.5, 25.9, 24.2

### 3-[2-(Piperidin-1-il)etil]-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**81**)



A una suspensión de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.704 g, 5.09 mmol) y *N*-Boc-2-bromoetilindole (0.826 g, 2.54 mmol) en 20 mL de CH<sub>3</sub>CN se le adicionó piperidina (0.325 g, 1.46 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura de reflujo durante 4 h. Después del tiempo requerido se concentró el exceso de disolvente mediante presión reducida. Las sales resultantes se lavaron con EtOAc (5 × 10 mL). La porción orgánica se concentró y el crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvo 1.20 g de **81** (90%) como un aceite amarillo. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.11 (a, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (a, 1H), 2.51 (a, 4H), 7.30 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.5, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.63 (m, 4H), 1.48 (a, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 149.8, 135.3, 130.7, 124.2, 122.5, 122.2, 119.1, 118.9, 115.2, 83.2, 59.0, 54.5, 28.1, 25.9, 24.3, 22.5. HRMS-ESI *m/z* 328.2151 (calculado 328.2151 para C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

### Oxidación con TEMPO/NaClO<sub>2</sub>/NaClO en una mezcla *t*-butanol/H<sub>2</sub>O/THF

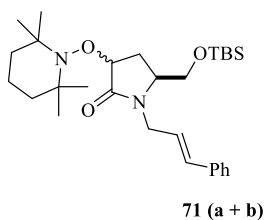
A una disolución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3 mmol), NaClO<sub>2</sub> (0.9 mmol) y TEMPO (0.9 mmol) en 2 mL de una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O/*t*-BuOH (3/7/7) a 0 °C se le adicionó una disolución de piperidina o piperidina (0.3 mmol) en 1.0 mL de THF. Inmediatamente, se adicionó 1.5 mL de una disolución de NaClO (aq, 3%) gota a gota a la mezcla de reacción. La reacción se dejó en agitación a 0 °C hasta que se consumió la materia prima. Finalmente, la reacción se trató con gotas de una disolución saturada de NaOH hasta que la apariencia color rojo-vino cambio a naranja claro. Se separaron las fases, a la fase orgánica se le hicieron lavados con una disolución saturada de NaCl (2 × 3 mL), mientras que la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3

× 5 mL). La fase orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida y el crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice.

### Oxidación con TEMPO/NaClO<sub>2</sub>/NaClO en MeCN

A una suspensión de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3.00 mmol), NaClO<sub>2</sub> (0.90 mmol) y TEMPO (0.60 mmol) en 5 mL de MeCN a 0 °C se le adicionó 1.5 mL de una disolución de NaClO (aq, 3%) y una disolución de pirrolidina o piperidina (0.30 mmol) en 1.0 mL de MeCN. La mezcla de reacción se siguió mediante CCF hasta que la materia prima reaccionó completamente. Finalmente, la reacción se trató con 0.3 mL de una disolución saturada de NaOH. La mezcla de reacción paso de color rojo-vino a naranja claro. Se formaron unas sales que fueron separadas de la fase orgánica. Las sales se lavaron con EtOAc (3 x 5 mL), mientras que la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (2 x 3 mL). Se juntaron las fases orgánicas y se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se secó mediante presión reducida y el crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna en gen de sílice. Las pirrolidinas y las piperidinas quirales produjeron una mezcla equimolar diastereomérica de 3-alcoxiamina lactamas.

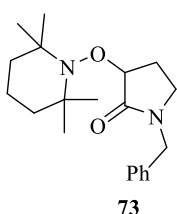
#### (5*S*,3*S*\*)-5-[[*tert*-Butildimetilsilil]oxi]metil]-1-cinamil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (**71a**)



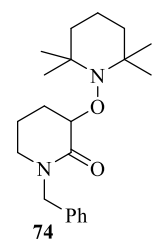
Eluyente (hexano/EtOAc, 19:1). Se obtuvo 0.024 g de **71a** (16%) como un líquido amarillo verdoso.  $[\alpha]_D^{20} = +42.9$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.33-7.31 (m, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.21 (tt, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.10 (ddd, *J* = 16.0, 8.0, 5.5 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.64 (ddd, *J* = 15.0, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 2.10 (dt, *J* = 12.5, 9.5 Hz, 1H), 1.43-1.41 (m, 9H), 1.22 (a, 3H), 1.11 (a, 3H), 1.07 (a, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.5, 136.2, 133.2, 128.4, 127.6, 126.2, 124.0, 82.5, 63.3, 60.8, 58.7, 54.8, 43.2, 40.4, 40.2, 34.3, 33.3, 32.3, 25.7, 20.2, 20.0, 18.0, 17.0, -5.6, -5.6. HRMS-ESI *m/z* 500.3432 (calculado para C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si, 500.3434).

**(5*S*,3*R*\*)-5-[[*tert*-Butildimetilsililoxi]metil]-1-cinamil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (71b)**

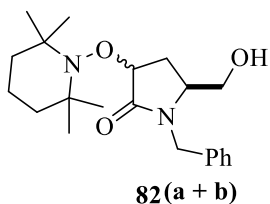
Se obtuvo 0.021g de **71b** (14%) como un líquido amarillo viscoso.  $[\alpha]_D^{20} = +46.1$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.35-7.21 (m, 5H), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.15 (dt, *J* = 15.5, 7.0 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.5, 5.0 Hz, 1H), 3.50- 3.46 (m, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 12.5, 7.0, 6.0 Hz, 1H), 1.82 (dt, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 1.47 (a, 4H), 1.43 (a, 3H), 1.31 (a, 2H), 1.24 (a, 3H), 1.16 (a, 3H), 1.10 (a, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.70 (s, 6H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172.3, 136.3, 132.7, 128.3, 127.4, 126.2, 124.2, 82.3, 64.4, 54.9, 43.2, 40.2, 40.1, 34.3, 32.4, 31.5, 25.6, 20.1, 20.0, 18.0, 16.9, -5.5, -5.6. HRMS-EI m/z 500.3433 (calculado para C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si, 500.3434).

**1-Bencil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (73)**

Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvo 0.059 g de **73** (60%) como un líquido amarillento viscoso. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.34-7.23 (m, 5H), 4.64 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.00 (dt, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 2.00 (tt, *J* = 12.5, 9.5 Hz, 1H), 1.57 (a, 1H), 1.46 (a, 4H), 1.44 (a, 3H), 1.32 (a, 1H), 1.28 (a, 3H), 1.15 (a, 3H), 1.11 (a, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 172.0, 136.0, 128.5, 128.2, 127.5, 83.1, 61.0, 59.0, 46.9, 41.9, 40.4, 40.2, 34.3, 32.4, 28.9, 20.3, 20.1, 17.11. HRMS-EI m/z 330.2306 (calculado para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 330.2307).

**1-Bencil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona (74)**

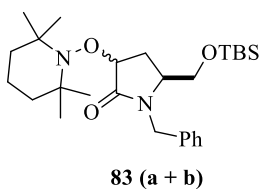
Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvo 0.087 g de **74** (85%) como un líquido amarillento viscoso. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.32-7.24 (m, 5H), 4.76 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 12.5, 6.5, 5.5 Hz, 1H), 3.11 (dt, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.48 (a, 6H), 1.25 (a, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (a, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 169.3, 137.0, 128.4, 128.1, 127.1, 80.5, 60.5, 59.7, 49.9, 45.9, 40.1, 34.1, 33.0, 27.1, 20.4, 20.1, 18.7, 17.0. HRMS-EI m/z 344.2493 (calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 344.2464).

**(3S,5S)-1-Bencil-5-(hidroximetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (82a)**

Eluyente (hexano/EtOAc, 2:12). Se obtuvo 0.041 g de **82a** (38%) como un cristal incoloro. Pf = 129-131 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +12.3$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.35-7.26 (m, 5H), 4.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 12.0, 4.5, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 3.36 (ddt, *J* = 4.5, 3.5, 3.0 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 13.0, 8.0, 6.5 Hz, 1H), 2.00 (dt, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.48 (a, 6H), 4.40-1.33 (m, 2H), 1.24 (a, 3H), 1.19 (a, 3H), 1.12 (a, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.2, 137.0, 128.8, 127.9, 127.7, 82.6, 62.1, 61.1, 59.3, 55.3, 45.3, 40.4, 34.4, 32.6, 30.9, 20.3, 20.2, 17.1. HRMS-EI m/z 360.2418 (calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 360.2413).

**(3R,5S)-1-Bencil-5-(hidroximetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (82b)**

Se obtuvo 0.040 g de **82b** (38%) como un cristal incoloro. Pf = 134-136 °C.  $[\alpha]_D^{20} = +39.5$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.34-7.26 (m, 5H), 4.87 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 15.0, 12.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 12.5, 8.5, 1.0 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.89 (a, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.46 (a, 7H), 1.32-1.27 (m, 4H), 1.14 (a, 3H), 1.11 (a, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 173.0, 136.5, 128.7, 128.1, 127.6, 82.3, 62.6, 62.5, 61.1, 59.0, 55.1, 55.1, 45.2, 45.1, 40.4, 40.3, 34.3, 33.0, 32.3, 20.4, 20.2, 17.1. HRMS-EI m/z 360.2408 (calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 360.2413).

**(5S,3R)-1-Bencil-5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (83a)**

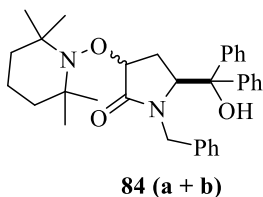
La configuración absoluta de C-3 se determinó por correlación química. Eluyente (hexano/EtOAc, 19:1). Se obtuvo 0.056 g de **83a** (40%) como un líquido pálido.  $[\alpha]_D^{20} = +54.1$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.33-7.25 (m, 5H), 4.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.87 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.38 (dt, *J* = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 2.07 (dt, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 1.57 (a, 2H), 1.45 (a, 7H), 1.27 (a, 3H), 1.13 (a, 3H), 1.10 (a, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s,

3H), 0.00 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.7, 136.2, 128.3, 128.0, 127.2, 82.4, 62.9, 60.7, 58.6, 54.5, 44.7, 40.3, 40.1, 34.2, 33.1, 32.2, 25.6, 20.1, 19.9, 17.9, 16.9, -5.7, -5.8. HRMS-EI m/z 474.3247 (calculado para C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si, 474.3278).

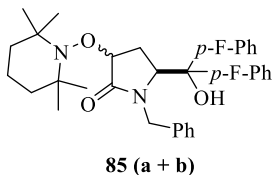
**(5S,3S)-1-Bencil-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (83b)**

Se obtuvo 0.058 g de **83b** (41%) como un líquido pálido.  $[\alpha]_D^{20} = +40.5$  (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.32-7.22 (m, 5H), 4.98 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 15 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.39 (ddd, J = 12.5, 8.0, 6.5 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 1.77 (a, 1H), 1.57 (a, 1H), 1.47-1.45 (m, 7H), 1.25 (a, 3H), 1.17 (a, 3H), 1.11 (a, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 172.8, 136.9, 128.4, 128.0, 127.2, 82.5, 64.1, 61.0, 59.1, 54.5, 44.8, 40.3, 34.4, 32.6, 31.4, 25.8, 20.1, 18.2, 17.1, -5.4, -5.5. HRMS-EI m/z 474.3275 (calculado para C<sub>27</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si, 474.3278).

**(5S,3S\* y 5S,3R\*)-1-Bencil-5-(hidroxidifenilmetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (84a y 84b)**



Eluyente (hexano/EtOAc, 19:1). Se obtuvo 0.079 g de la mezcla **84a** y **84b** (52%) como un líquido amarillento. Reportado como una mezcla de diastereoisómeros. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.55 (a, 2H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36-7.19 (m, 23H), 7.16 (tt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.70 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 9.0, 1H), 4.48 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.98 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.20 (dt, J = 15.0, 8.0 Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.66 (a, 3H), 1.47-1.39 (m, 12H), 1.33 (a, 3H), 1.27-1.24 (m, 9H), 1.07 (a, 6H), 0.99 (a, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 175.1, 173.0, 146.7, 145.0, 144.7, 144.3, 136.4, 136.1, 128.6, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2, 126.9, 126.8, 126.0, 125.9, 125.6, 125.3, 81.9, 81.8, 80.0, 76.9, 61.9, 60.9, 60.0, 58.8, 45.7, 45.0, 40.5, 40.2, 34.3, 34.2, 32.3, 31.4, 29.6, 20.3, 20.1, 17.1, 17.0. HRMS-EI m/z 512.3049 (calculado para C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 512.3039).

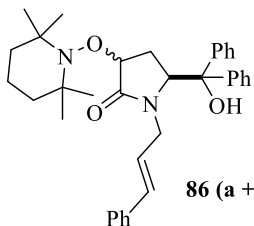
**(5*S*,3*R*\*)-1-Bencil-5-(bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (85a)**

Eluyente (hexano/EtOAc, 7:1). Se obtuvo 0.053 g de **85a** (32%) como un aceite viscoso.  $[\alpha]_D^{20} = +63.2$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.32-7.24 (m, 7H), 6.96 (t,  $J = 8.5$  Hz, 4H), 6.90 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.98 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.47 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.35 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 3.01 (a, 1H), 2.42 (dd,  $J = 13.0, 8.0$  Hz, 1H), 2.07 (dt,  $J = 12.5, 9.5$  Hz, 1H), 1.53 (a, 1H), 1.42-1.40 (m, 5H), 1.32 (a, 3H), 1.23 (a, 4H), 1.08 (a, 3H), 1.00 (a, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 174.8, 161.8 (d,  $^1J_{C-F} = 246.1$  Hz), 161.6 (d,  $^1J_{C-F} = 245.7$  Hz), 140.2 (d,  $^4J_{C-F} = 2.6$  Hz), 140.0 (d,  $^4J_{C-F} = 2.8$  Hz), 135.6, 128.4, 127.6 (d,  $^3J_{C-F} = 7.7$  Hz), 127.6 (d,  $^3J_{C-F} = 7.6$  Hz), 127.4, 127.2, 115.2 (d,  $^2J_{C-F} = 21.1$  Hz), 115.1 (d,  $^2J_{C-F} = 21.1$  Hz), 81.4, 79.1, 60.8, 59.8, 58.7, 45.7, 40.2, 40.0, 34.1, 33.6, 32.2, 20.1, 20.0, 16.9. HRMS-FAB  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 549.2919 (calculado para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 549.2929).

**(5*S*,3*S*\*)-1-Bencil-5-(bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (85b)**

Se obtuvo 0.047 g de **85b** (29%) como un aceite incoloro viscoso.  $[\alpha]_D^{20} = +78.6$  ( $c = 0.9$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.47-7.44 (m, 4H), 7.22 (a, 3H), 6.97 (dd,  $J = 12.5, 7.5$  Hz, 4H), 6.71 (d,  $J = 3.0$  Hz, 2H), 4.86 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.30 (a, 1H), 2.99 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.07 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 1.49-1.47 (m, 8H), 1.27-1.22 (m, 4H), 1.08- 1.05 (m, 3H), 0.91-0.87 (m, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 171.3, 160.2 (d,  $^1J_{C-F} = 245.0$  Hz), 159.9 (d,  $^1J_{C-F} = 244.8$  Hz), 141.0 (d,  $^4J_{C-F} = 2.7$  Hz), 139.2 (d,  $^4J_{C-F} = 2.7$  Hz), 134.5, 126.9, 126.0, 125.9, 125.8 (d,  $^3J_{C-F} = 7.7$  Hz), 125.4 (d,  $^3J_{C-F} = 7.7$  Hz), 113.7 (d,  $^2J_{C-F} = 21.1$  Hz), 113.6 (d,  $^2J_{C-F} = 21.1$  Hz), 80.2, 74.8, 60.2, 59.4, 58.6, 44.1, 38.9, 32.5, 31.5, 29.9, 18.9, 18.8, 15.4. HRMS-FAB  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> 549.2898 (calculado para C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 549.2929).

**(5*S*,3*R*\*)-1-Cinamil-5-(hidroxidifenilmetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (86a)**

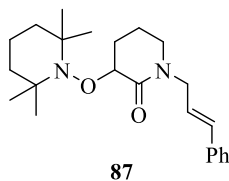


**86 (a + b)**

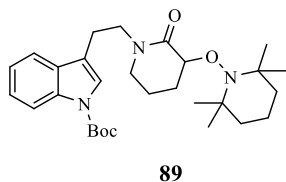
Eluyente (hexano/EtOAc, 6:1). Se obtuvo 0.056 g de **86a** (36%) como un líquido amarillento viscoso.  $[\alpha]_D^{20} = +53.3$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.46-7.42 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 7H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.05 (dd,  $J = 16.0, 1.0$  Hz, 1H), 5.89 (ddd,  $J = 16.0, 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.52 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 14.5, 4.0, 2.0$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 15.0, 9.0$  Hz, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.16 (dt,  $J = 13.0, 9.5$  Hz, 1H), 1.55-1.36 (m, 6H), 1.32 (a, 3H), 1.22 (a, 3H), 1.05 (a, 3H), 0.99 (a, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 174.7, 144.6, 144.3, 136.3, 133.9, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 124.4, 126.3, 125.9, 123.8, 81.9, 79.8, 60.9, 60.4, 58.8, 44.7, 40.4, 40.1, 34.2, 34.2, 32.2, 20.3, 20.1, 17.0. HRMS-EI  $m/z$  538.3166 (calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$ , 538.3195).

**(5*S*,3*R*\*)-1-Cinamil-5-(hidroxidifenilmetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (86b)**

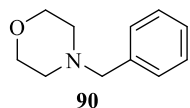
Se obtuvo 0.048 g de **86b** (30%) como un aceite viscoso amarillento.  $[\alpha]_D^{20} = +45.0$  ( $c = 0.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.68 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.55 (dd,  $J = 9.0, 1.5$  Hz, 2H), 7.35 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.32-7.23 (m, 8H), 7.18 (tt,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 5.82-5.73 (m, 2H), 4.75 (dd,  $J = 8.0, 3.0$  Hz, 1H), 4.43 (dd,  $J = 7.5, 3.0$  Hz, 1H), 4.23 (dd,  $J = 14.5, 3.5$  Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.78 (dd,  $J = 14.5, 6.5$  Hz, 1H), 2.24 (dt,  $J = 14.5, 8.0$  Hz, 1H), 2.07 (dt,  $J = 15.0, 3.0$  Hz, 1H), 1.45 (a, 8H), 1.23 (a, 4H), 1.05 (a, 3H), 0.88 (a, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 172.8, 146.5, 145.2, 136.2, 133.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.7, 127.0, 126.8, 126.3, 125.7, 125.2, 123.3, 81.9, 76.9, 61.8, 61.0, 59.9, 44.3, 40.4, 33.9, 33.0, 31.5, 20.5, 20.3, 16.9. HRMS-FAB  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  539.3299 (calculado para  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3$ , 539.3274).

**1-Cinamil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona (87)**

Eluyente (hexano/EtOAc, 10:1). Se obtuvo 0.015 g de **87** (14%) como un aceite amarillento. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.17 (dt, *J* = 16.0, 7.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 5.5, 3.5 Hz, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 14.5, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 4.11 (ddd, *J* = 14.5, 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.37 (ddd, *J* = 12.0, 6.5, 5.5 Hz, 1H), 3.21 (ddd, *J* = 12.0, 6.5, 4.5 Hz, 1H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.47 (a, 6H), 1.25 (a, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (a, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.2, 136.5, 133.0, 128.5, 127.6, 126.3, 124.3, 80.5, 60.6, 59.8, 48.8, 46.1, 40.2, 34.2, 33.0, 27.3, 20.5, 20.2, 18.9, 17.1. HRMS-EI *m/z* 370.2620 (calculado para C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 370.2620).

**3-(2-(2-oxo-3-((2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (89)**

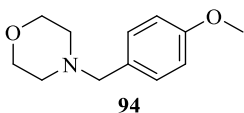
Eluyente (hexano/EtOAc, 4:1). Se obtuvo 0.116 g de **89** (78%) como un aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.13 (a, 1H), 7.61 (d, 7.5 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 5.5 Hz, 1H), 3.12 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.66 (s, 9H), 1.47 (a, 4H), 1.26 (m, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (a, 3H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 169.3, 149.6, 130.4, 124.3, 123.0, 122.4, 119.0, 118.0, 115.1, 83.3, 80.4, 60.5, 59.7, 47.9, 47.6, 40.2, 34.1, 33.0, 28.1, 27.1, 22.7, 20.5, 20.2, 18.9, 17.1. HRMS-EI *m/z* 497.3263 (calculado para C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, 497.3254).

**4-Bencilmorfolina (90)**

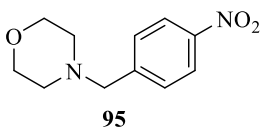
A una disolución de morfolina (0.5 mL, 5.74 mmol) y NaH (0.17 g, 7.00 mmol, 60% en aceite mineral) en 10 mL de THF, se dejó en agitación durante 10 min. Transcurrido el tiempo requerido la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y al cabo de 5 min se adicionó lentamente bromuro de bencilo (0.75 mL, 6.30 mmol). Después de estar en agitación durante 10 min se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 1 h, se agregó gotas de H<sub>2</sub>O

lentamente. Se hicieron extracciones con EtOAc (5 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc, 6:1). Se obtuvo 0.715 g de **90** (70%) como un líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 7.28 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 53.6, 63.4, 67.0, 127.1, 128.2, 129.2, 137.7

#### 4-((4-Metoxifenil)metil)morfolina (**94**)



Una disolución de (4-metoxifenil)metanol (0.87 g, 6.30 mmol), piridina (0.58 mL, 7.21 mmol) en 7.5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se llevó a 0 °C. Después de 15 min, se adicionó cuidadosamente SOCl<sub>2</sub> (0.59 mL, 8.15 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 1 h. Transcurrido el tiempo necesario, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Después, se concentró el exceso de disolvente y sin previa purificación se sometió a la siguiente reacción. A una disolución de morfolina (0.50 mL, 5.74 mmol) y NaH (0.17 g, 7.08 mmol, 60% en aceite mineral) en 4 mL THF se dejó en agitación durante 10 min. Al transcurrir el tiempo determinado, se adicionó lentamente una disolución del crudo de reacción (1-(clorometil)-4-metoxibenceno) (0.99 g, 6.32 mmol) en 6 mL de THF. La reacción se llevó a temperatura de reflujo. Después de 6 h, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó 2 mL de H<sub>2</sub>O lentamente y se hicieron extracciones con EtOAc (5 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se concentró mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvo 1.13 g de **94** (95%) como un líquido viscoso amarillento. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.41 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 53.4, 55.0, 62.7, 66.9, 113.5, 129.6, 130.2, 158.7

**4-((4-Nitrofenil)metil)morfolina (95)**

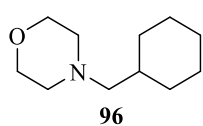
Una disolución de *p*-nitrobenzaldehído (1.00 g, 6.62 mmol) en 10 mL de MeOH, se llevó a 0 °C. Después de 15 min se adicionó moderadamente NaBH<sub>4</sub> (0.50 g, 13.22 mmol). La reacción se dejó en agitación durante 20 min. Transcurrido este tiempo, la reacción se llevó a temperatura ambiente y después se concentró el exceso de disolvente. Al crudo de reacción se le adicionó 10 mL de H<sub>2</sub>O y se hicieron extracciones con EtOAc (5 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. Se obtuvo un sólido amarillento. Sin previa purificación se sometió a la siguiente reacción. Una disolución de PPh<sub>3</sub> (2.59 g, 9.87 mmol) y I<sub>2</sub> (2.51 g, 9.88 mmol) en 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 10 min. Después se adicionó imidazol (1.12 g, 16.45 mmol) y se dejó 10 min más. Finalmente, se adicionó una disolución del crudo de reacción ((4-nitrofenil)metanol) (1.01, 6.59 mmol) en 15 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la mezcla de reacción. Después de 30 min se adicionó 10 mL de una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Se separaron las fases y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se concentró mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc, 11:1). Se obtuvo 1.29 g de 1-(yodometil)-4-nitrobenceno (75%) como un sólido amarillento. Una disolución de morfolina (0.37 mL, 4.24 mmol), 1-(yodometil)-4-nitrobenceno (1.22 g, 4.64 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.76 g, 5.50 mmol) en 10 mL de CH<sub>3</sub>CN se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Al finalizar la reacción se filtraron las sales y se hicieron lavados con EtOAc. El exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc, 9:1). Se obtuvo 0.56 g de **95** (60%) como un sólido amarillento. Pf = 69-72 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.47 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 7.54 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 53.5, 62.3, 66.8, 123.4, 126.8, 129.4, 145.8

**Obtención de derivados de la morfolina (96, 97, 99 y 100)**

Una disolución de morfolina (5.74 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.45 mmol) en 10 mL CH<sub>3</sub>CN se puso en agitación a temperatura ambiente y después de 10 min se adicionó el halogenuro de alquilo

correspondiente (6.89 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente o reflujo. Al final, se filtraron las sales y se hicieron lavados con EtOAc. Se concentró el exceso de disolvente mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc).

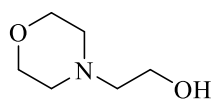
#### 4-(Ciclohexilmetil)morfolina (96)



96

Eluyente (Hexano/EtOAc, 4:1). **96** (40%) líquido viscoso incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.87 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.71 (m, 5H), 2.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.38 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.70 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 26.1, 26.8, 31.8, 34.6, 54.2, 66.1, 67.0

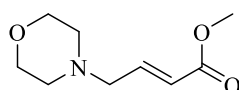
#### 4-Morfolinaetanol (97)



97

Eluyente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **97** (75%) líquido viscoso rojizo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.52 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.53 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.11 (a, 1H), 3.65 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 53.3, 57.5, 59.9, 66.8

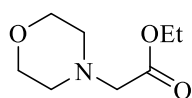
#### (E)-4-Morfolinobut-2-enoato de metilo (99)



99

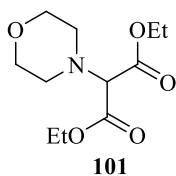
Eluyente (Hexano/EtOAc, 2:1). **99** (45%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.48 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.15 (dd, *J* = 6.3, 1.8 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 3.74 (s, 3H), 6.02 (dt, *J* = 15.6, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 51.4, 53.5, 59.4, 66.6, 123.2, 144.5, 166.4

#### 2-Morfolinoacetato de etilo (100)

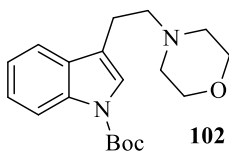


100

Reflujo. Eluyente (Hexano/EtOAc, 1:1). **100** (96%) líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.59 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.21 (s, 2H), 3.76 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 4.20 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.1, 53.1, 59.5, 60.5, 66.6, 169.9

**2-Morfolinomalonato de dietilo (101)**

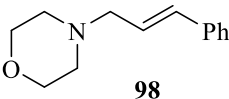
Eluyente (Hexano/EtOAc, 6:1). **101** (89%) líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.78 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 3.76 (t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 4.00 (s, 1H), 4.26 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 14.0, 50.4, 61.3, 66.4, 70.8, 166.7

**3-(2-Morfolinoetil)-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (102)**

Reflujo. Eluyente (Hexano/EtOAc, 1:1). **102** (61%) Líquido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66 (s, 9H), 2.55 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.69 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 8.13 (a, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:

22.2, 28.1, 53.6, 58.5, 66.9, 83.2, 115.2, 118.7, 118.7, 122.2, 122.6, 124.2, 130.4, 135.3, 149.6

**4-Cinamilmorfolina (98)**

Una disolución de morfolina (0.35 g, 4.02 mmol), bromuro de cinamilo (0.87 g, 4.41 mmol) y NaH (0.12 g, 5.00 mmol, 60% en aceite mineral) en 7 mL de THF, se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 12

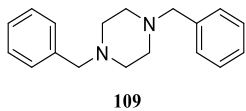
h, se adicionó lentamente gotas de H<sub>2</sub>O. Se hicieron extracciones con EtOAc (5 x 10 mL) y la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvo 0.57 g de **98** (70%) como un líquido incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.48 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.13 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 6.24 (dt, *J* = 15.9, 6.9 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 53.5, 61.3, 66.8, 125.9, 126.1, 127.6, 128.4, 133.2, 136.6

**Obtención de derivados de la piperazina (109 y 118)**

Una disolución de piperazina (1.16 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.48 mmol) en 10 mL de CH<sub>3</sub>CN se dejó en agitación a temperatura ambiente o reflujo. Después de 10 min se adicionó el halogenuro de alquilo correspondiente (2.55 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación. Al final, se filtraron las sales y se hicieron lavados con EtOAc. Se concentró el exceso de disolvente

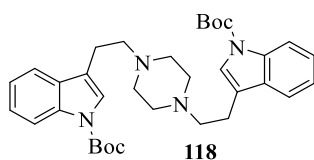
mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc).

### 1,4-Bis(fenilmetil)piperazina (109)



Eluyente (Hexano/EtOAc, 3:1). **109** (cuantitativa) líquido viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.48 (a, 8H), 3.51 (s, 4H), 7.27 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 53.0, 63.1, 127.0, 128.2, 129.2, 138.1

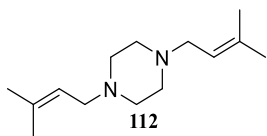
### 3,3'-(Piperazina-1,4-diilbis(etan-2,1-diil))bis(1H-indol-1-carboxilato de di-tert-Butilo) (118)



Reflujo. Eluyente (Hexano/EtOAc, 1:1). **118** (80%) sólido café claro. Pf = 131-133 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67 (s, 18H), 2.74 (a, 8H), 2.74 (m, 4H), 2.92 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 8.12 (a, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.6, 28.2, 53.2, 58.2, 83.4, 99.8, 115.2, 118.9, 122.3, 122.7, 124.3, 130.7, 135.4, 149.8

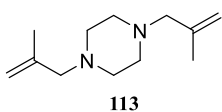
### Obtención de derivados de la piperazina 112 y 113

A una disolución de piperazina (0.3 g, 5.74 mmol) y NaH (0.17 g, 7.08 mmol, 60% en aceite mineral) en 3 mL de THF, se dejó en agitación durante 10 min a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo requerido la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y al cabo de 5 min se adicionó lentamente el halogenuro de alquilo correspondiente (0.89 mL, 7.65 mmol). Después de estar en agitación durante 10 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se agregó gotas de H<sub>2</sub>O lentamente. Se hicieron extracciones con EtOAc (5 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc).

**1,4-Bis(2-metil-2-propen-1-il)piperazina (112)**

112.7, 53.16, 142.7

Eluyente (EtOAc/Hexano, 2:1). **112** (90%) jarabe incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74 (s, 6H), 2.40 (a, 8H), 2.87 (s, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.86 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 20.9, 53.2, 65.3,

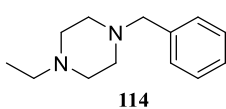
**1,4-Bis(3-metilbut-2-en-1-il)piperazina (113)**

25.9, 49.5, 54.5, 114.9, 141.9

Eluyente (Hexano/EtOAc, 5:1). **113** (78%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70 (s, 6H), 1.79 (s, 6H), 3.13 (a, 8H), 3.40 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 5.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18.2,

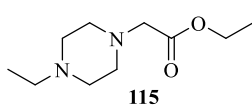
**Obtención de los derivados de la 1-etilpiperazina (114, 115, 116 y 117)**

Una disolución de 1-etilpiperazina (4.38 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5.72 mmol) en 10 mL de CH<sub>3</sub>CN se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 10 min se adicionó el halogenuro de alquilo correspondiente (4.85 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación hasta consumirse la materia prima. Al final se filtraron las sales y se hicieron lavados con EtOAc. Se concentró el exceso de disolvente mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc).

**1-Etil-4-(fenilmetil)piperazina (114)**

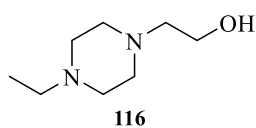
119.1, 129.1, 138.0

Eluyente (EtOAc/Hexano/MeOH, 2:1:0.3). **114** (67%) líquido amarillento viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.40 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.48 (a, 8H), 3.51 (s, 2H), 7.27 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (75

**2-(4-Etilpiperazin-1-il)acetato de etilo (115)**

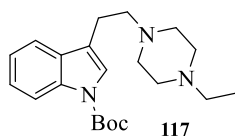
169.9

Eluyente (EtOAc/Hexano, 4:1). **115** (86%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.43 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.59 (a, 8H), 3.21 (s, 2H), 4.19 (c, *J* =

**2-(4-Etilpiperazin-1-il)etan-1-ol (116)**

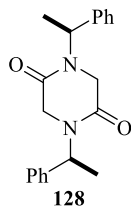
116

Eluyente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **116** (77%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.43 (c, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.53 (m, 10H), 3.64 (c, *J* = 5.4 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.7, 52.1, 52.6, 52.7, 57.7, 59.5

**3-(2-(4-Etilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (117)**

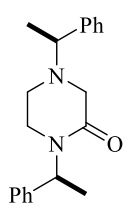
117

Reflujo. Eluyente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **117** (93%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.67 (s, 9H), 2.46 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (a, 8H), 2.72 (m, 2H), 2.90 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (a, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.9, 22.6, 28.2, 52.3, 52.8, 53.1, 58.2, 83.3, 115.2, 118.8, 118.9, 122.3, 122.6, 124.2, 130.6, 135.4, 144.8

**1,4-Bis((S)-1-feniletil)piperazina-2,5-diona (128)**

128

Se obtuvo a **128** siguiendo el procedimiento reportado en la referencia 16.  $[\alpha]_D^{20} = -311.4$  (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); lit.<sup>21</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -319.1$  (*c* = 2.2, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 3.52 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 5.96 (c, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.32 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 15.1, 44.6, 50.1, 127.3, 128.1, 128.8, 138.2, 163.8

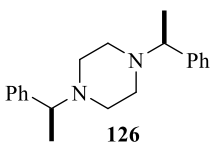
**1,4-Bis((S)-1-feniletil)piperazin-2-ona (127)**

127

Una disolución de **128** (0.75 g, 2.31 mmol) en 10 mL de THF se dejó en agitación a temperatura ambiente, después de 5 min se adicionó gota a gota BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub> (1.09 mL, 11.56 mmol). Después de 3 h, se agregó cuidadosamente gotas de MeOH. Se concentró el exceso de disolvente mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvo 0.50 g de **127** (70%) como un líquido viscoso.  $[\alpha]_D^{20} = -103.43$  (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 11.4, 6.8, 4.2 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 11.4, 6.6, 4.2 Hz, 1H), 3.18 (d, *J*

= 16.5 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 6.04 (c,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 7.29 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15.2, 19.7, 40.8, 47.3, 49.5, 55.4, 64.2, 127.3, 127.3, 127.5, 128.4, 139.7, 142.4, 167.0

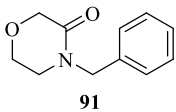
### 1,4-Bis((S)-1-feniletil)piperazina (**126**)



En un matraz de bola de 25 mL se colocó a **127** (0.63 g, 1.95 mmol) y LiAlH<sub>4</sub> (0.22 g, 5.85 mmol). El matraz de reacción se puso en un baño de hielo y después de 15 min se adicionó lentamente 6 mL de THF. Al finalizar la adición, el matraz se puso en agitación a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y se agregó cuidadosamente gotas de H<sub>2</sub>O. Se observó la formación de unas sales a las que se le hicieron lavados con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvo 0.43 g de **126** (74%) como un sólido blanco. Pf= 43-45 °C [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -29.0 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.35 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 2.39 (a, 8H), 3.32 (c,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 7.22 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.8, 50.8, 65.0, 126.8, 127.7, 128.1, 143.7

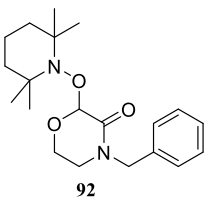
### Procedimiento general para la oxidación selectiva C<sub>(sp<sup>3</sup>)-H</sub>

Una disolución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.19 mmol) y TEMPO (0.03 mmol) en 1.0 mL de CH<sub>3</sub>CN, se puso en agitación a 0°C. Después de 10 min, se adicionó NaClO<sub>2</sub> (1.19 mmol) y una disolución de 4-bencilmorfolina (0.30 mmol) en 0.8 mL de CH<sub>3</sub>CN. Al instante se agregó 0.17 mL de NaClO (acuoso al 3%). La mezcla de reacción se dejó en agitación hasta que se consumió la materia prima. La reacción se tornó de color vino después de adicionar el NaClO. La mezcla de reacción se trató con gotas de una disolución saturada de NaOH, hasta que el color vino cambió a naranja. Se concentró el exceso de disolvente y se hicieron lavados con EtOAc, la fase orgánica se filtró y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el exceso de disolvente mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó en cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexano/EtOAc).

**4-(Fenilmetil)-3-morfolinona (91)**

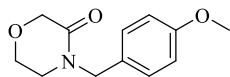
91

Eluyente (Hexano/EtOAc, 2:1). **91** (79%) líquido viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.26 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.35 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 45.3, 49.2, 63.7, 67.9, 127.5, 128.4, 128.6, 135.9, 166.7

**4-Bencil-2-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)morfolin-3-ona (92)**

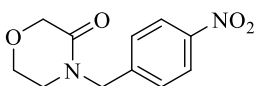
92

**92** (6%) líquido viscoso incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.23 (m, 10H), 1.53 (a, 8H), 3.09 (m, 1H), 3.45 (td, *J* = 11.7, 4.8 Hz, 1H), 3.64 (t, *J* = 11.7, 3.0 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 11.7, 3.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.31 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.0, 20.0, 20.7, 32.5, 33.9, 40.6, 45.3, 49.8, 57.3, 100.7, 127.6, 128.2, 128.6, 136.0, 164.1

**4-(4-Metoxibencil)morfolin-3-ona (103)**

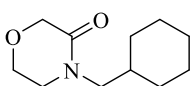
103

Eluyente (Hexano/EtOAc, 3:1). **103** (36%) líquido viscoso incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.25 (t, *J* = 5.4 Hz, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 45.1, 48.7, 55.2, 63.7, 68.0, 113.6, 129.0, 160.7, 170.3

**4-(4-Nitrobencil)morfolin-3-ona (104)**

104

Eluyente (Hexano/EtOAc, 1:1). **104** (50%) líquido amarillento viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.4 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.90 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 46.1, 49.1, 6.8, 68.2, 123.9, 128.7, 141.4, 143.7, 168.0

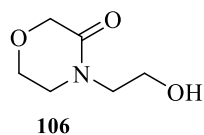
**4-(Ciclohexilmetil)morfolin-3-ona (105)**

105

Eluyente (EtOAc/Hexano, 3:1). **105** (66%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.69 (m, 5H), 3.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.54 (t, *J*

= 5.1 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 25.4, 25.6, 29.1, 30.5, 35.6, 45.7, 53.7, 65.3, 166.8

#### 4-(2-Hidroxietil)morfolin-3-ona (106)

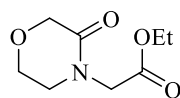


106

Eluyente (EtOAc/Hexano, 7:1). **105** (46%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.05 (a, 1H), 3.50 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 47.8, 50.2, 61.1, 63.8, 68.0, 168.6

#### 2-(3-Oxomorfolino)acetato de etilo (107)

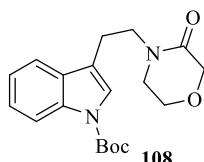


107

Eluyente (Hexano/EtOAc, 2:1). **107** (52%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.73 (m, 4H), 4.34 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.9, 41.7, 46.3, 62.2, 66.3, 66.6, 160.1, 162.3

CDCl<sub>3</sub>) δ: 13.9, 41.7, 46.3, 62.2, 66.3, 66.6, 160.1, 162.3

#### 3-(2-(3-Oxomorfolino)etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (108)

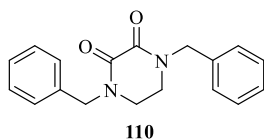


108

Eluyente (Hexano/EtOAc, 2:1). **108** (18%) líquido viscoso incoloro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67 (s, 9H), 3.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.13 (a, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.8, 28.2, 47.1, 47.2, 63.8, 68.1, 83.6, 115.3, 118.9, 119.0, 122.6, 122.6, 123.2,

124.5, 130.4, 135.3, 149.6, 169.3

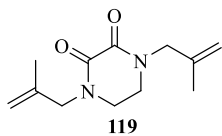
#### 1,4-Dibencilpiperazina-2,3-diona (110)



110

Eluyente (EtOAc/Hexano, 3:1). **110** (90%) sólido blanco. Pf = 199-201 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.34 (s, 4H), 4.67 (s, 4H), 7.31 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 43.4, 50.6, 128.1, 128.4, 128.9,

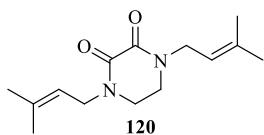
135.4, 157.4

**1,4-Bis(2-metilalil)piperazina-2,3-diona (119)**

119

Eluyente (EtOAc/Hexano, 4:1). **119** (71%) líquido incoloro viscoso; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71 (s, 6H), 1.75 (s, 6H), 3.44 (s, 4H), 4.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 4H), 5.15 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.9,

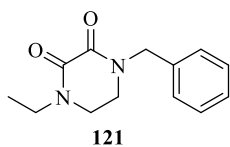
25.7, 43.1, 44.3, 117.5, 138.6, 157.2

**1,4-Bis(3-metilbut-2-en-1-il)piperazina-2,3-diona (120)**

120

Eluyente (EtOAc/Hexano/MeOH, 4:2:1). **120** (64%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.72 (s, 6H), 3.46 (s, 4H), 4.07 (s, 4H), 4.89 (s, 2H), 4.97 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 19.7,

43.1, 52.5, 114.0, 139.0, 157.2

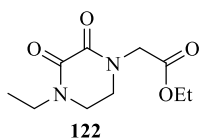
**1-Bencil-4-etilpiperazina-2,3-diona (121)**

121

Eluyente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **121** (88%) sólido blanco. Pf = 89-92 °C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.45 (m, 4H), 3.51 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.35 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.0, 42.1, 43.3, 43.6, 50.3, 127.8, 128.2, 128.7, 135.4, 156.8, 157.5

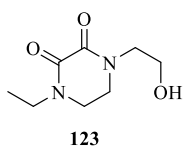
12.0, 42.1, 43.3, 43.6, 50.3, 127.8, 128.2, 128.7, 135.4, 156.8, 157.5

**2-(4-Etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)acetato de etilo (122)**

122

Eluyente (EtOAc/Hexano/MeOH, 2:1:0.3). **122** (50%) líquido incoloro viscoso. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.55 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.66 (m, 4H), 4.21 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H),

4.26 (s, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.9, 13.8, 42.1, 43.6, 45.3, 48.2, 61.4, 156.3, 157.7, 167.9

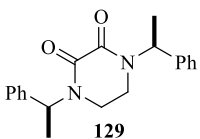
**1-Etil-4-(2-hidroximetil)piperazina-2,3-diona (123)**

123

Eluyente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **123** (49%) cristal incoloro. Pf = 87-90 °C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.51 (c, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.74 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 5.3 (t, *J* = 5.3 Hz, 2H). RMN <sup>13</sup>C

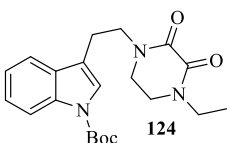
(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.0, 42.2, 43.7, 45.8, 50.2, 59.6, 157.2, 158.0

**1,4-Bis((S)-1-feniletil)piperazina-2,3-diona (129)**

Eluyente (EtOAc/Hexano, 2:1). **129** (50%) sólido blanco. Pf= 252-255 °C.

$[\alpha]_D^{20} = -29.0$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50 (d,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 2.90 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 5.99 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.32 (m,

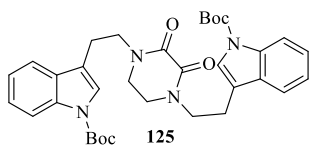
10H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 15.1, 38.9, 51.1, 127.2, 127.9, 128.6, 138.8, 157.2

**3-(2-(4-Etil-2,3-dioxopiperazin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo (124)**

Eluyente (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **124** (60%) sólido café claro. Pf = 115-118

°C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.67 (s, 9H), 3.02 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.48 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.75 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.13 (a, 1H). RMN <sup>13</sup>C (75

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12.0, 22.9, 28.0, 42.0, 43.5, 45.9, 48.2, 83.5, 115.1, 117.1, 118.7, 122.5, 123.1, 124.4, 130.0, 135.3, 149.4, 156.8, 157.3

**3,3'-((2,3-Dioxopiperazina-1,4-diil)bis(etano-2,1-diil))bis(1H-indol-1-carboxilato de di-tert-butilo) (125)**

Eluyente (EtOAc/Hexano, 3:1). **125** (63%) líquido viscoso café

oscuro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.66 (s, 18H), 2.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 3.17 (s, 4H), 3.71 (t,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 7.27 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.57 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 8.13 (a, 2H). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 22.9, 28.1,

45.3, 48.2, 83.6, 115.2, 117.0, 118.7, 122.5, 123.2, 124.5, 130.0, 135.3, 149.5, 157.2

## 2.8 Referencias

- 
- <sup>1</sup> Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- <sup>2</sup> Griffiths, R. J.; Burley, G. A.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 870.
- <sup>3</sup> Jobbins, M. O.; Majewski, M. W.; Oliver, A. G.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3141.
- <sup>4</sup> Cabrele, C.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10109.
- <sup>5</sup> (a) Hari, Y.; Osawa, T.; Kotobuki, Y.; Yahara, A.; Shrestha, A. R.; Obika, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4405. (b) Burés, J.; Martín, M.; Urpí, F.; Vilarrasa, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2203.
- <sup>6</sup> Donaruma, L. G.; Heldt, W. Z. *Org. React.* **1960**, *11*, 1.
- <sup>7</sup> Naota, T.; Murahashi, S-I. *Synlett*, **1991**, 693.
- <sup>8</sup> Wolff, H. *Org. React.* **1946**, *3*, 307.
- <sup>9</sup> Kim, K.; Hong, S. H. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4152.
- <sup>10</sup> Gesmundo, N. J.; Grandjean, J-M. M.; Nicewicz, D. A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1316.
- <sup>11</sup> Khusnutdinova, J. R.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2998.
- <sup>12</sup> Legacy, C. J.; Wang, A.; O'Day, B. J.; Emmert, M. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14907.
- <sup>13</sup> Zhao, Y.; Yeung, Y-Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2128.

- <sup>14</sup> Zhao, Y.; Ang, J. Q. L.; Ng, A. W. T.; Yeung, Y-Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 19765.
- <sup>15</sup> Rong, H.-J.; Cheng, Y.-F.; Liu, F.-F.; Ren, S.-J.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 532.
- <sup>16</sup> Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Hopfl, H.; Vazquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515.
- <sup>17</sup> Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564.
- <sup>18</sup> Cho, S.-D.; Song, S.-Y.; Kim, K.-H.; Zhao, B.-X.; Ahn, C.; Joo, W.-H.; Yoon, Y.-J.; Falck, J.R.; Shin, D.-S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 415.
- <sup>19</sup> Li, J.; Zhou, H.; Weng, J.; Wang, M.; Ge, C.; Tu, W. *Synlett* **2014**, *25*, 805
- <sup>20</sup> Laabs, S.; Münch, W.; Bats, J. B.; Nubbemeyer, U. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1317
- <sup>21</sup> O'Reilly, E.; Pes, L.; Paradisi, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1669