



# BUAP



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
**POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y**  
**CENTRO DE QUÍMICA-INSTITUTO DE CIENCIAS**

Laboratorio de Síntesis Orgánica

*“Funcionalizaciones de enlaces  $C(sp^3)-H$  y  $C(sp^3)-C(sp^3)$  de piperidinas en condiciones libres de metales de transición y su aplicación en la síntesis de alcaloides y N-derivados”*

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas  
en el área de Química Orgánica

Presenta: MC Julio Romero Ibañez

Director: Dr. Fernando Sartillo Piscil

Asesor: Dr. Silvano Cruz Gregorio

H. Puebla de Zaragoza

Marzo 2022

*A Dios,  
por su dádiva inmerecida.*

*A mi madre,  
por su inconmensurable  
e incondicional amor.*

Sé que en este intento por plasmar mi gratitud hacia Dios únicamente se evidenciará mi incapacidad para dar un reconocimiento apropiado a quien me ha colmado de bendiciones durante mi vida, no obstante, es imprescindible declarar que la culminación de esta etapa de mi vida ha sido posible por el favor de Dios en mí, todo honor a Él. Además, reconozco que Dios me ha concedido la dicha de conocer a grandiosas personas que me han alentado y apoyado durante este periodo de preparación académica:

Gracias Ma y Alex por confiar en mí, apoyarme y hacerme sentir amado.

Gracias Areli, Silvia Alejandra, Delfino, Lili, Karen y Dulce por brindarme su amistad genuina.

Gracias Dra Leticia por sus enseñanzas y por introducirme a esta extraordinaria área de la química.

Gracias Fer (Dr. Fernando) por desarrollar en mí el interés por la investigación y guiarme en mi formación académica.

Gracias Dr. Silvano por sus invaluable consejos.

Gracias Enrique y Adriana por su dedicación durante el tiempo que pasamos en el laboratorio.

Agradezco a los miembros de la comisión revisora y tutorial sus comentarios y sugerencias.

Dra. Leticia Quintero Cortés (FCQ-BUAP)

Dr. Alejandro Cordero Vargas (IQ-UNAM)

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez (IQ-UNAM)

Dr. Joel Luis Terán Vázquez (ICUAP-BUAP)

Dr. Eduardo Peña Cabrera (DCNE-UG)

Dra. Rosa Luisa Meza León (FCQ-BUAP)



**BUAP**

**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dra. Leticia Quintero Cortés, Dr. Alejandro Cordero Vargas, Dr. Eduardo Peña Cabrera y el Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Funcionalizaciones de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H y C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) de piperidinas en condiciones libres de metales de transición y su aplicación en la síntesis de alcaloides y N-derivados”**, que presenta el alumno **M.C. Julio Romero Ibáñez** para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente el primero de marzo del año dos mil veintidós.

**ATENTAMENTE**

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Leticia Quintero Cortés

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Dr. Eduardo Peña Cabrera

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Este trabajo fue realizado 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 asesoría del Dr. Silvano Cruz Gregorio.

La presente tesis se realizó con el apoyo económico de CONACyT (Programa 000536).

La participación en el SIBEAQO-IV se efectuó con el apoyo económico del CONCYTEP y CONACyT.

El presente trabajo fue presentado en los siguientes congresos y simposios:

- 54° congreso mexicano de química, 38° congreso nacional de educación química, Puebla, Puebla.
- XXIII, XXIV y XXVI Simposio interno del posgrado en ciencias químicas de la BUAP.
- Fourth Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry, Santa Clara, Cuba.
- XVI Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica (Virtual).
- LatinXChem 2021 (Virtual).

Así mismo, durante el tiempo correspondiente a los estudios de doctorado se generaron los siguientes artículos científicos:

- Concise and Environmentally Friendly Asymmetric Total Synthesis of the Putative Structure of a Biologically Active 3-Hydroxy-2-piperidone Alkaloid. Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F.\* *Synthesis* **2018**, *50*, 2878-2886.
- Transition-Metal-Free Deconstructive Lactamization of Piperidines. Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Sandoval-Lira, J.; Hernández-Pérez, J. M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F.\* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8867-8871; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 8959-8963.
- Electrochemical Deamination of Alkoxyamine Lactams. Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, E.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Bernès, S.; González-Perea, M.\*; Sartillo-Piscil, F.\* *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152279.
- Transition-Metal-Free Functionalization of Saturated and Unsaturated Amines to Bioactive Alkaloids Mediated by Sodium Chlorite. Romero-Ibañez, J.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F.\* *Synlett* **2021**, *32*, 1385.
- Selective Deconstructive Lactamization of the Indolo[2,3-a]quinolizine Skeleton for the Total Synthesis of (+) and (-)-Cuscutamine. Recoba-Torres, A.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sandoval-Lira, J.; Romero-Ibañez, J.\*; Sartillo-Piscil, F.\* *Submitted* **2022**.


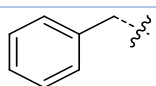
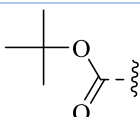
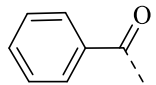

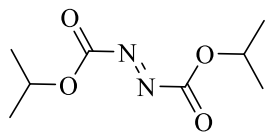
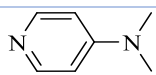
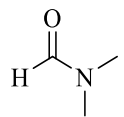
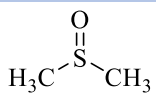
# ÍNDICE

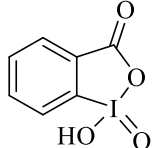

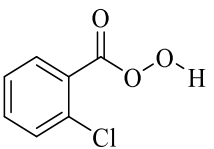
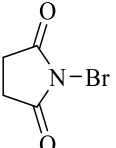
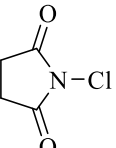
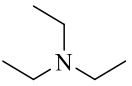
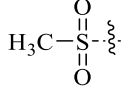
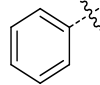
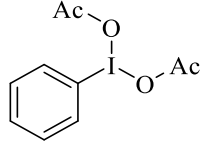
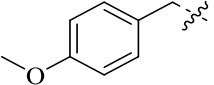
---


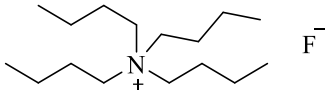
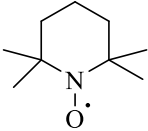
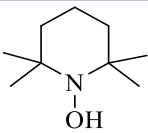
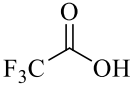

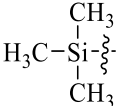
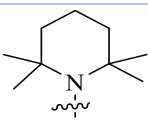
<b>ABREVIATURAS</b>	ix
<b>RESUMEN</b>	xii
<b>SUMMARY</b>	xv
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<i>Funcionalización de sitios inertes libre de metales de transición</i>	7
<i>Funcionalización de N-heterociclos mediada por clorito de sodio</i>	11
<b>CAPÍTULO 1. Lactamización deconstructiva de piperidinas</b>	15
1.1. <i>Introducción</i>	15
1.2. <i>Objetivo y planteamiento inicial</i>	17
1.3. <i>Discusión de resultados</i>	18
1.4. <i>Conclusiones</i>	27
1.5. <i>Sección Experimental</i>	28
<i>Lactamización deconstructiva de piperidinas libre de metales de transición</i>	29
<b>CAPÍTULO 2. Lactamización deconstructiva selectiva en la síntesis total de la Cuscutamina</b>	46
2.1. <i>Introducción</i>	46
2.2. <i>Objetivo y planteamiento inicial</i>	49
2.3. <i>Cuscutamina</i>	50
2.4. <i>Discusión de resultados</i>	55
2.5. <i>Conclusiones</i>	63
2.6. <i>Sección Experimental</i>	64
<b>CAPÍTULO 3. Electrodesaminación anódica de 3-alcoxiaminolactamas</b>	74
3.1. <i>Introducción</i>	74
3.2. <i>Objetivo y planteamiento inicial</i>	77
3.3. <i>Discusión de resultados</i>	79
3.4. <i>Conclusiones</i>	87
3.5. <i>Sección Experimental</i>	88
3.5.1. <i>Descripción del sistema galvanostático y voltamperométrico</i>	89
3.5.2. <i>Síntesis de 3-alcoxiaminolactamas</i>	89
3.5.3. <i>Síntesis de 3-hidroxilactamas</i>	91

3.5.4. Estudios de monocristales	99
<b>CAPÍTULO 4. Estudio del mecanismo de reacción de la doble oxidación de aminas cíclicas</b>	<b>101</b>
4.1. Introducción	101
4.2. Objetivo y planteamiento inicial	108
4.3. Discusión de resultados	108
4.4. Conclusiones	113
4.5. Sección experimental	114
<b>ANEXOS</b>	<b>119</b>

## ABREVIATURAS

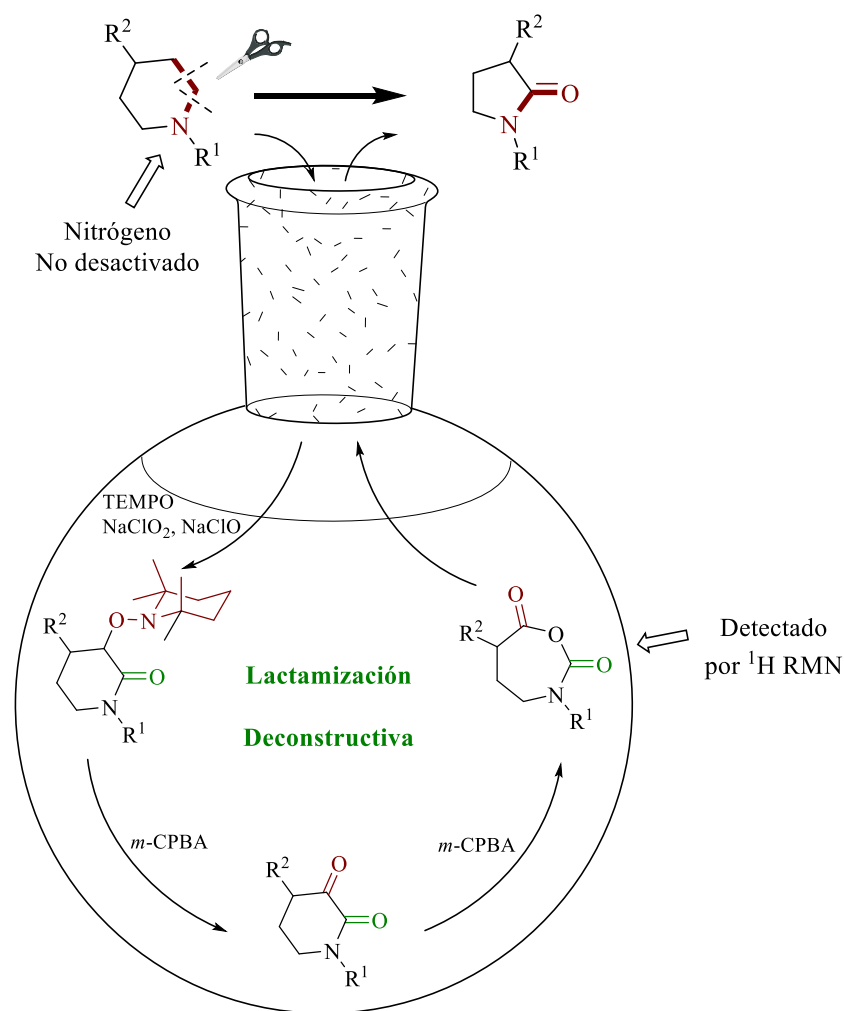
<u>Abreviatura</u>	<u>Nombre químico</u>	<u>Estructura química</u>
<b>A</b>	Amperio	-
<b>Ac</b>	Acetilo	
<b>Ar</b>	Arilo	-
<b>Bn</b>	Bencilo	
<b>Boc</b>	<i>t</i> -Butoxicarbonilo	
<b>Bz</b>	Benzoilo	
<b>CAN</b>	Nitrato de amonio cérico	$Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina	-
<b>Cp</b>	Ciclopentadienilo	
<b>DIAD</b>	Diisopropil azodicarboxilato	
<b>DMAP</b>	<i>N,N</i> -4-dimetilaminopiridina	
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido	
<b>E</b>	Potencial	-
<b><i>ent</i>-equiv</b>	Enantiómero	-
<b><i>J</i></b>	Equivalentes	-
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento	-
<b>GF</b>	Grupo funcional	-
<b>h</b>	Hora	-
<b>HOMO</b>	Highest Occupied Molecular Orbital	-
<b>I</b>	Intensidad de corriente	-

<b>IBX</b>	Acido <i>o</i> -iodoxibenzoico	
<b><i>i</i>Pr</b>	Isopropilo	
<b>LUMO</b>	Lowest Unoccupied Molecular Orbital	-
<b><i>m</i>-CPBA</b>	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico	
<b>mL</b>	Mililitros	-
<b>MT</b>	Metal de transición	-
<b>NBS</b>	<i>N</i> -Bromosuccinimida	
<b>NCS</b>	<i>N</i> -Clorosuccinimida	
<b>NEt<sub>3</sub></b>	Trietilamina	
<b>Nu</b>	Nucleófilo	-
<b>Hz</b>	Hertz	-
<b>Ms</b>	Mesilo (Metanosulfunilo)	
<b>P. f.</b>	Punto de fusión	-
<b>pH</b>	Potencial de hidrógeno	-
<b>Ph</b>	Fenilo	
<b>PIDA</b>	Feniliodo Diacetato	
<b>PMB</b>	<i>p</i> -Metoxibencilo	

<b>Py</b>	Piridina	
<b>rac-</b>	Racémico	-
<b>RVC</b>	Malla de carbón vítreo	-
<b>SOMO</b>	Single Occupied Molecular Orbital	-
<b>SS</b>	Stainless Steel (acero inoxidable)	-
<b>t. a.</b>	Temperatura ambiente	-
<b>TBAF</b>	Fluoruro de tetrabutilamonio	
<b>TEMPO</b>	Radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi	
<b>TEMPOH</b>	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-ol	
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético	
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano	
<b>TMS</b>	Trimetilsilano	
<b>TMP</b>	2,2,6,6-Tetrametilpiperidinil	
<b>Δ</b>	Calentamiento	-

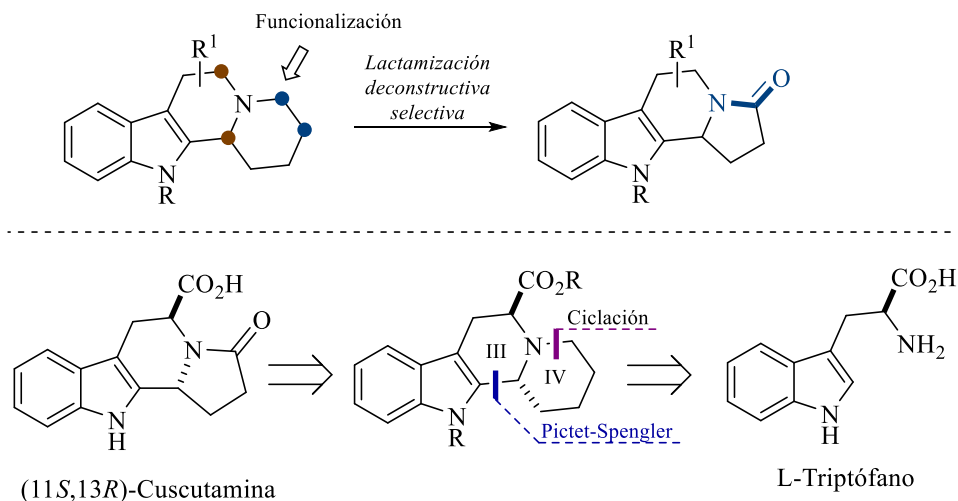
## RESUMEN

Esta tesis doctoral está dividida en cuatro capítulos. En el primero se presenta una nueva metodología sintética para acceder a 2-pirrolidinonas a partir de piperidinas no desactivadas. Con este método de síntesis se confeccionó la construcción de un enlace  $N_{sp^2}-C_{sp^2}$  a expensas de un enlace  $C_{sp^3}-C_{sp^3}$  al emplear reactivos baratos y amigables con el medio ambiente como el  $NaClO_2$ ,  $NaClO$  y TEMPO en sinergia con el oxidante *m*-CPBA. Adicionalmente, se describe el estudio del curso de reacción mediante RMN y métodos computacionales.

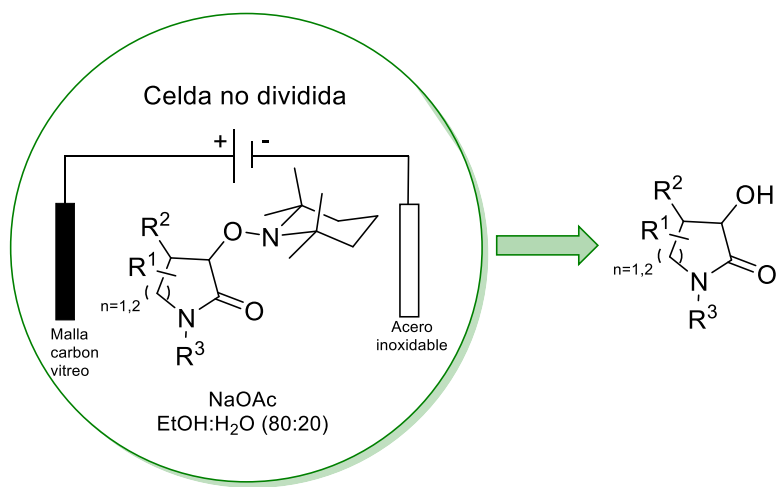


En el segundo capítulo se describe el uso de esta metodología de deconstrucción en un sistema tetracíclico indoloquinolizídino para acceder selectivamente a un indolizino[8-7b]indol, el cual está presente en una variedad de alcaloides como la Cuscutamina. Este

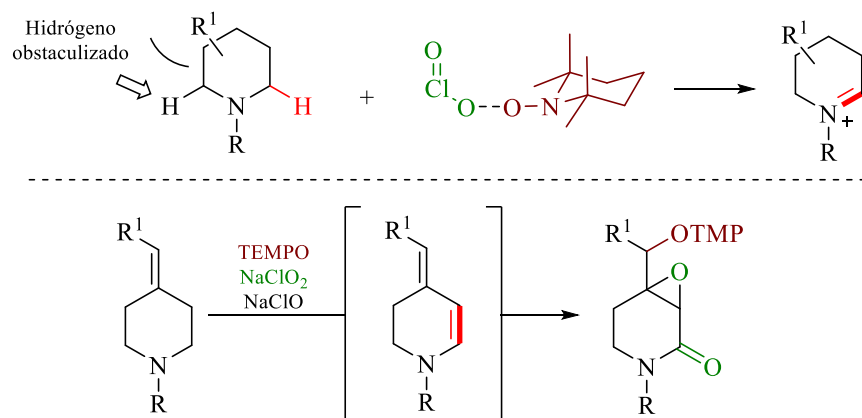
producto natural fue preparado siguiendo esta estrategia de contracción de anillo. Para ello se preparó el intermediario indoloquinolizidinico a partir de L-triptófano mediante una reacción tipo Pictet-Spengler. A partir de este intermediario avanzado se efectuó la deconstrucción selectiva del anillo IV para acceder a la (11*S*,13*R*)-cuscutamina.



En el tercer capítulo se presenta el uso de electricidad como una alternativa “verde” al exceso de Zn empleado para efectuar la remoción del fragmento amino de las 3-alcoxiainolactamas. En este apartado se describe la síntesis de una variedad de 3-hidroxiactamas a partir de sus correspondientes 3-alcoxiainolactamas al aplicar una corriente constante de 80 mA en una solución de NaOAc en EtOH:H<sub>2</sub>O, empleando una celda no dividida de acero inoxidable como reactor y contraelectrodo, un electrodo de trabajo de malla de carbón vitreo y un electrodo de referencia de Ag/AgCl.

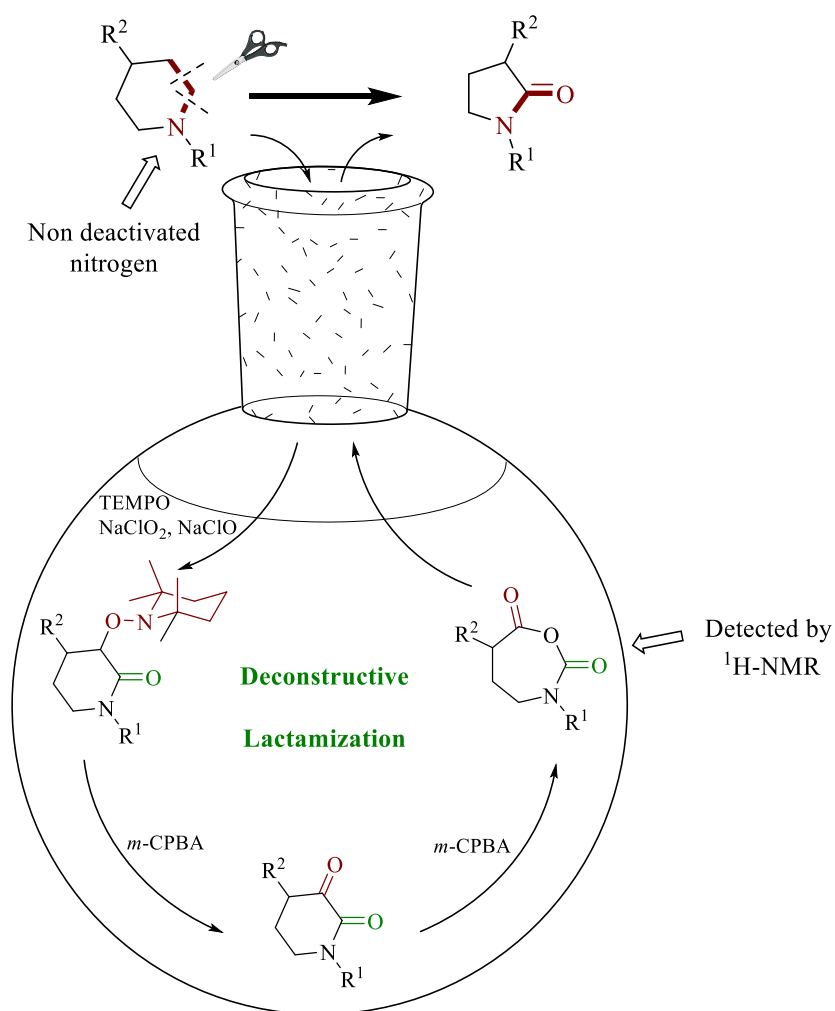


En el último capítulo se analiza el mecanismo de reacción de la oxidación dual de aminas cíclicas a sus correspondientes 3-alcoxiamilactamas para establecer el origen de la quimioselectividad del medio oxidante (TEMPO, NaClO y NaClO<sub>2</sub>). Aquí se conjetura que la presencia de un complejo TEMPO-ClO<sub>2</sub> es el responsable de formación de un intermediario iminio vía la extracción del hidrógeno α al heteroátomo menos obstaculizado como consecuencia del impedimento estérico del complejo. Adicionalmente, la presencia de un intermediario enamina en la secuencia de reacción se confirma con la incorporación exocíclica del fragmento alcoxi-amino en una 4-alkilidenpiperidina.



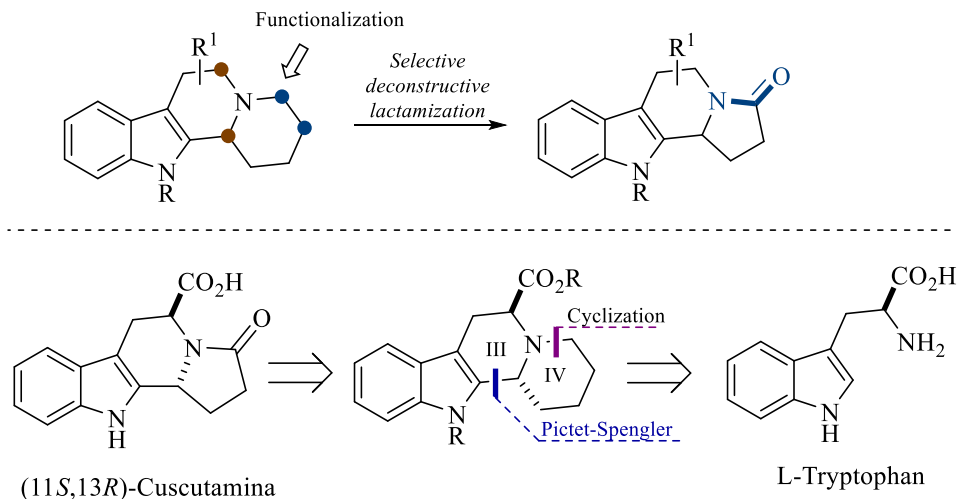
## SUMMARY

This doctoral dissertation is divided into four chapters. In the first, a new synthetic methodology to access 2-pyrrolidinones from non-deactivated piperidines is presented. With this synthesis method, the construction of an  $N_{sp^2}-C_{sp^2}$  bond was made at the expense of a  $C_{sp^3}-C_{sp^3}$  bond by using cheap and environmentally friendly reagents such as  $NaClO_2$ ,  $NaClO$  and TEMPO in synergy with the *m*-CPBA. Additionally, the study of the reaction course by NMR and computational methods is described.

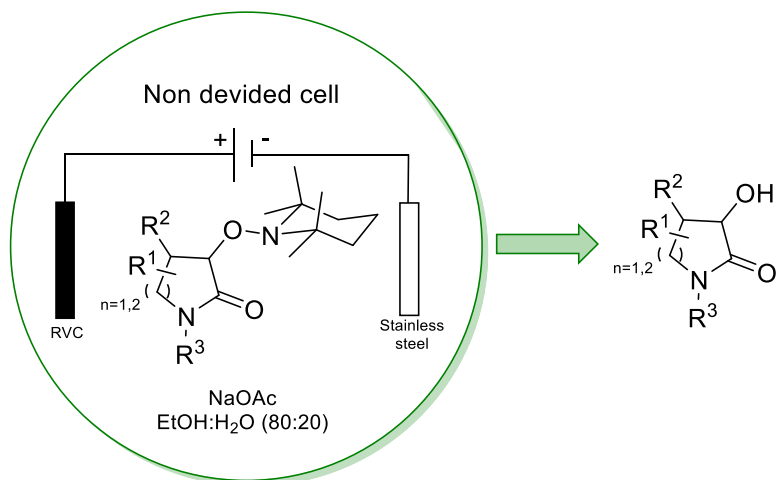


The second chapter describes the use of this deconstructive methodology in a tetracyclic indoloquinolizidine system to selectively access an indolizine[8-7b]indole, which is present in a variety of alkaloids such as Cuscutamine. This natural product was prepared following this ring contraction strategy. To complete its synthesis, the indoloquinolizidine

intermediate was prepared from L-tryptophan by means of a Pictet-Spengler type reaction. From this advanced intermediate, the selective deconstructive lactamization of ring IV was carried out to access (11*S*,13*R*)-cuscutamina.

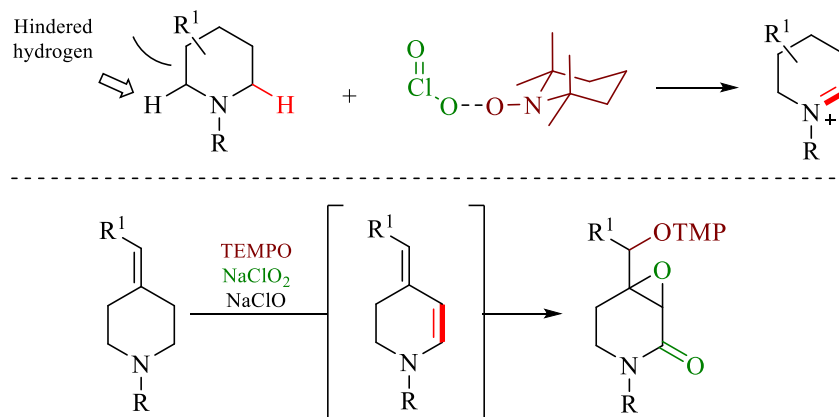


In the third chapter, the use of electricity is described as a “green” alternative to the excess of Zn used to carry out the removal of the amino fragment of 3-alkoxyaminolactams. This section details the synthesis of a variety of 3-hydroxylactams from their corresponding 3-alkoxyaminolactams by applying a constant current of 80 mA to a solution of AcONa in EtOH:H<sub>2</sub>O, using a non-divided stainless steel cell as reactor and counter electrode, a reticulated vitreous carbon working electrode and an Ag/AgCl reference electrode.



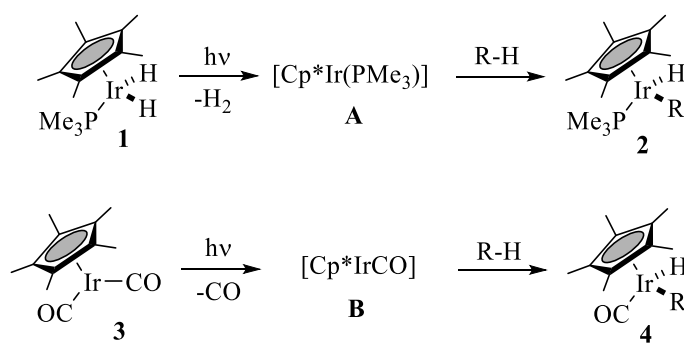
In the last chapter, the reaction mechanism of the dual oxidation of cyclic amines to their corresponding 3-alkoxyaminolactams is analyzed to establish the origin of the

chemoselectivity of the oxidant medium (TEMPO, NaClO and NaClO<sub>2</sub>). Here, it is conjectured that the presence of a TEMPO-ClO<sub>2</sub> complex is responsible for the formation of an iminium intermediate via extraction of the least hindered α-hydrogen because of steric hindrance of the complex. Furthermore, the presence of an enamine intermediate in the reaction sequence is confirmed by the exocyclic incorporation of the alkoxyamino moiety into a 4-alkylidene piperidine.



## INTRODUCCIÓN

Es un hecho que el proceso de activación/funcionalización de enlaces C-H ha sido revolucionario pues ha motivado a diversos grupos de investigación en la búsqueda de formas novedosas y selectivas de construir moléculas rompiendo paradigmas retrosintéticos.<sup>1</sup> Esta estrategia de funcionalización presumiblemente marcó su inicio con los trabajos de Robert G. Bergman<sup>2</sup> y William A. G. Graham<sup>3</sup> en el año de 1982 cuando estos grupos observaron la adición oxidativa de disolventes hidrocarbonados a los centros metálicos de 16 electrones **A** y **B** (Esquema 1).<sup>4</sup>



**Esquema 1.** Activación C-H de moléculas hidrocarbonadas.

Desde entonces nuevos complejos organometálicos para la activación de enlaces C-H empezaron a ser preparados y aplicados en la funcionalización de moléculas simples. Por ejemplo, R. Bergman efectuó la síntesis de bromoalcanos al hacer reaccionar los complejos de Ir **1** y Rh **5** (sintetizado por Jones) con bromoformo seguido de HgCl<sub>2</sub> y Br<sub>2</sub>, efectuando la transmetalación y posterior bromación (Esquema 2).<sup>5</sup>

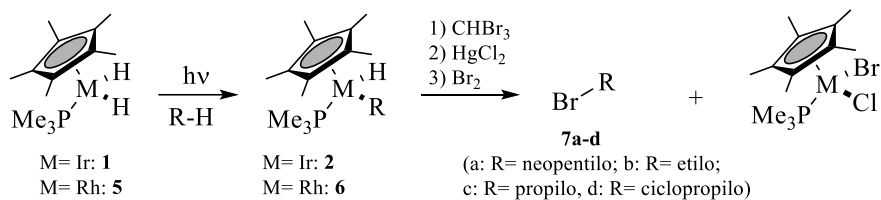
<sup>1</sup> a) Corey, E. J.; Chelg, X.-M. *The logic of chemical synthesis*. John Wiley & Sons. b) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976-1991.

<sup>2</sup> Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 352-354.

<sup>3</sup> Hoyano, J. K.; Graham, W. A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3723-3725.

<sup>4</sup> Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154-162.

<sup>5</sup> a) Janowicz, A. H.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3929-3939. b) Periana, R. A.; Bergman, R. G. *Organometallics* **1984**, *3*, 508-510. c) Jones, W. D.; Feher, F. J. *Organometallics* **1983**, *2*, 562-563.



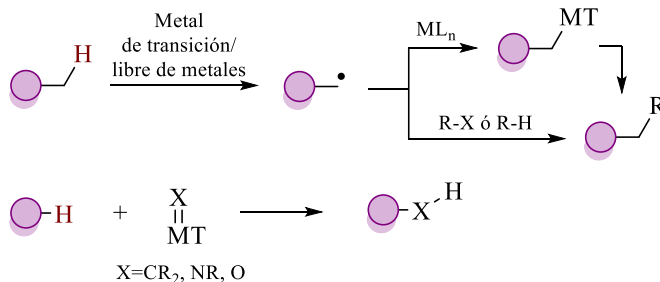
**Esquema 2.** Bromación C-H de alcanos con complejos de Ir y Rh.

El término activación C-H hace referencia a un mecanismo que involucra la ruptura de un enlace termodinámicamente estable para la formación de un enlace organometálico. En contraste, la funcionalización C-H no involucra la formación del intermediario M-C en el reemplazo de un enlace inactivo C-H por un grupo funcional, empleando o prescindiendo de metales de transición, siguiendo trayectorias concertadas o en pasos (Esquema 3).<sup>6</sup>

**Activación C-H**



**Funcionalización C-H**





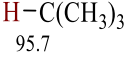
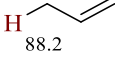
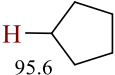
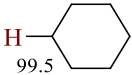

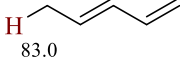
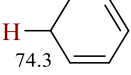
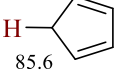
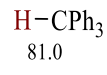
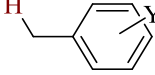
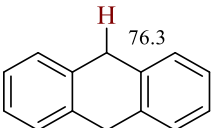

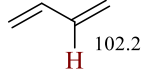
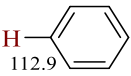
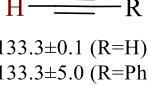
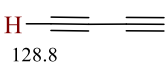
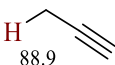

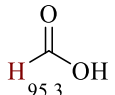
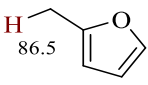



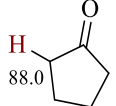
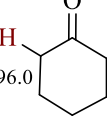
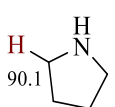
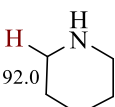
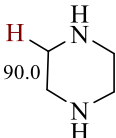
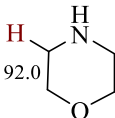
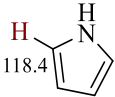
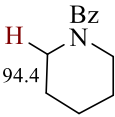
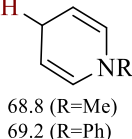
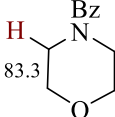
**Esquema 3.** Activación y funcionalización de enlaces C-H inactivos.

La relevancia de esta transformación química yace en la modificación directa de enlaces C-H que son ubicuos e inertes (a menudo referido como enlace inactivo o no reactivo) hacia enlaces C-C, C-N, C-X o C-O, lo que representa un proceso de economía atómica y reducción de etapas de síntesis. La pobre o nula reactividad de los enlaces C-H ha sido atribuida a sus altas energías de enlace (entre 90-110 kcal/mol. En la tabla 1 se colocan las

<sup>6</sup> a) Rogge, T.; Kaplaneris, N.; Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaev, D. G.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C. A.; Sarpong, R.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Johansson, M. J.; Ackermann, L. *Nat. Rev Methods Primers* **2021**, *1*, 43. b) Hartwig, J. F.; Larsen, M. A. *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 281-292.

energías de disociación de enlaces C-H más representativas) y a su baja acidez (pka entre 30-60).<sup>7</sup>

**Tabla 1.** Energías de disociación de enlaces C-H.<sup>a</sup>

 105.0	 100.9	 95.7	 88.2
 95.6	 99.5	 H 96.7	 83.0
 74.3	 85.6	 81.0	 89.7 (Y=H) 90.5 (Y=3-OMe) 89.5 (Y=3-NO2)
 76.3	 110.9	 H 102.2	
 112.9	 133.3±0.1 (R=H) 133.3±5.0 (R=Ph)	 128.8	 88.9
 95.9	 95.3	 86.5	 88.7
 90.1	 98.1	 88.0	 96.0
 90.1	 92.0	 90.0	 92.0
 118.4	 94.4	 68.8 (R=Me) 69.2 (R=Ph)	 83.3

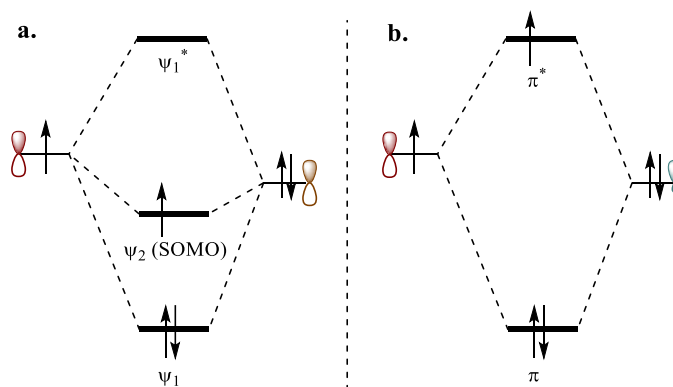
<sup>a</sup> Energía de disociación C-H en kcal/mol.

Aunque la energía de disociación de un enlace C-H es usualmente el primer aspecto al cual referirse cuando se estudian los procesos de activación C-H, los valores de pK<sub>a</sub> han

<sup>7</sup> a) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754-8786. b) Qin, Y.; Zhu, L.; Luo, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9433-9520. c) Che, Z.; Rong, M.-Y.; Nie, J.; Zhu, X.-F.; Shi, B.-F.; Ma, J.-A. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4921-4942. d) Xue, X.-S.; Ji, P.; Zhou, B.; Cheng, J.-P. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8622-8648. e) Blaksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255-263.

sido empleados como un parámetro clave para determinar la energía de disociación de enlaces en solución.<sup>8</sup> En general, la energía de disociación de enlaces es uno de los parámetros más importantes que relacionan la estructura y su reactividad, en donde la variación de la fuerza de enlace está directamente relacionada con la habilidad de generar radicales. Considerando esto, sería lógico esperar que la funcionalización C<sub>sp3</sub>-H sea más simple comparada con la activación C<sub>sp2</sub>-H, siempre y cuando el proceso involucre una ruptura homolítica.<sup>9</sup>

Frecuentemente es observado que la velocidad de reacción cambia a causa de la presencia de sustituyentes, aunque no se involucren en la reacción. El efecto de grupos electrodonadores o electroattractores (insaturados) en un intermediario radicalario es estabilizador a causa de la posible deslocalización del electrón desapareado en el sustituyente. Por ejemplo, un grupo carbonilo que es aceptor  $\pi$  reduce la energía del orbital  $\psi_1$  y de  $\psi_2$  (SOMO) el cual contiene el electrón desapareado estabilizando el radical (Esquema 4a). Por otro lado, en un grupo electrodonador existe la interacción del electrón desapareado en el orbital  $p$  y el par electrónico no enlazante del donador lo que resulta en el incremento de la energía del SOMO. El efecto estabilizador en el segundo caso se debe a la presencia de más electrones en el orbital más estable (Esquema 4b).<sup>10</sup>



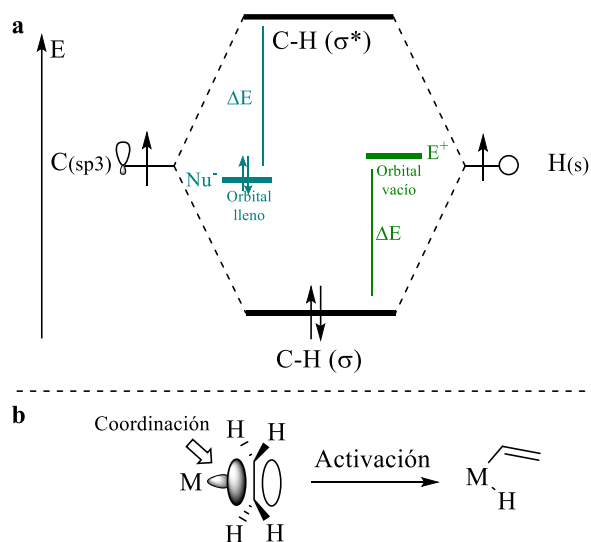
**Esquema 4.** Energías de las interacciones de los sustituyentes con el orbital  $p$ .

<sup>8</sup> a) Bordwell, F. G.; Bausch, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1979-1985. b) Bordwell, F. G.; Cheng, J.-P.; Harrelson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1229-1231.

<sup>9</sup> Chu, J. C. K.; Rovis, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2-42.

<sup>10</sup> a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry. Part A: Structure and Mechanisms*. Springer, quinta edición, **2007**. b) Fleming, I. *Molecular orbitals and organic chemical reactions*. John Wiley & Sons, edición de referencia, **2010**.

La estabilización provista de varios grupos funcionales contribuye a reducir la energía de enlace en la estabilización de radicales centrados en carbono. Por tal motivo, la definición o clasificación de un enlace “inactivo” a menudo sólo considera aquellos enlaces C-H presentes en estructuras meramente alifáticas. A pesar de la similitud energética de algunos enlaces  $C_{sp^3}\text{-H}$  y  $C_{sp^2}\text{-H}$ , la activación del primero implica un mayor reto como consecuencia del alto y bajo nivel energético del orbital LUMO  $\sigma^*$  y HOMO  $\sigma$ , respectivamente, lo que impide su participación en una reacción química (Esquema 5a). Además, a diferencia de la activación  $C_{sp^2}\text{-H}$  donde la presencia de un doble enlace permite la coordinación del enlace  $\pi$  y el orbital vacío del metal, la activación  $C_{sp^3}\text{-H}$  carece de esta interacción (Esquema 5b).<sup>11</sup> Por lo anterior la activación de enlaces  $C_{sp^3}\text{-H}$  representa un desafío para numerosos grupos de investigación.

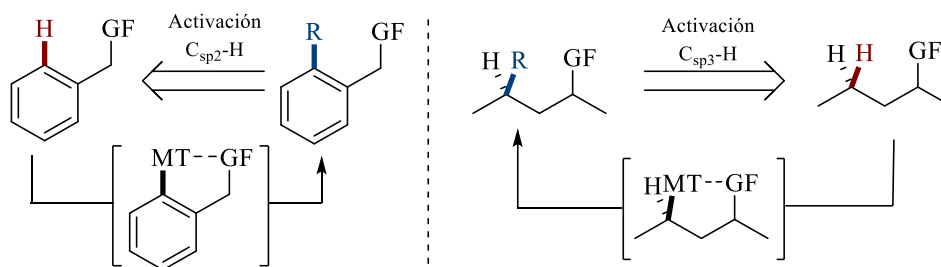


**Esquema 5. a.** HOMO y LUMO de  $C_{sp^3}\text{-H}$ . **b.** Coordinación  $\pi$  en la activación  $C_{sp^2}\text{-H}$ .

Generalmente los procesos de activación C-H emplean grupos directores para disminuir la barrera energética en la ruptura de un enlace C-H específico. El grupo director presente en la molécula que actúa como base de Lewis se coordina con el centro metálico aproximándolo a un determinado enlace C-H formando un intermediario metalocíclico de 5 o 6 miembros, incorporando así el grupo funcional selectivamente (Esquema 6).<sup>12</sup>

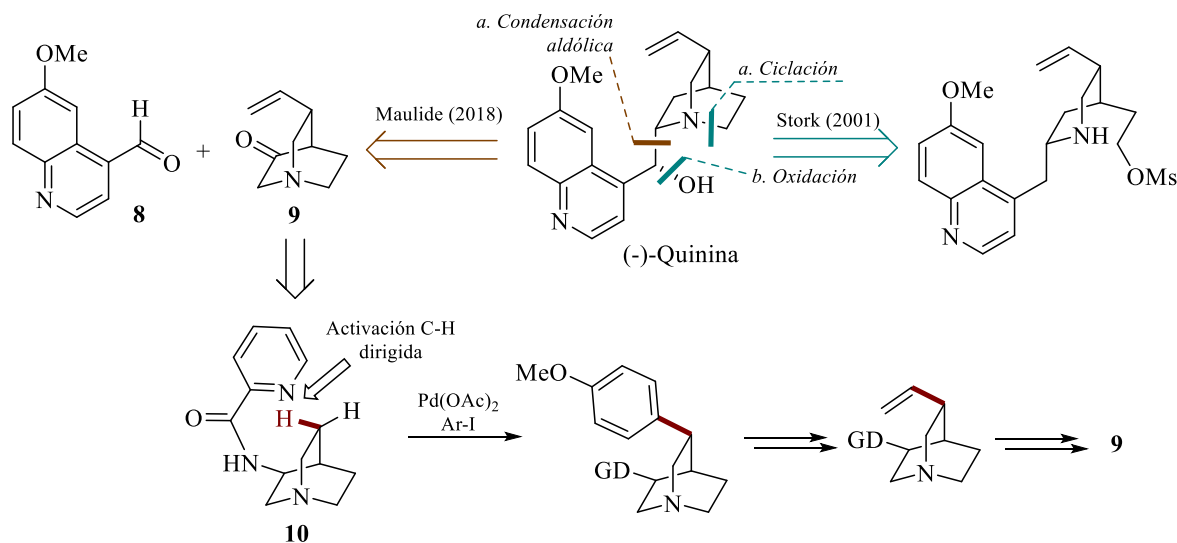
<sup>11</sup> Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature* **2002**, *417*, 507-514.

<sup>12</sup> a) Lam, N. Y. S.; Wu, K.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *50*, 15767-15790. b) Lam, N. Y. S.; Fan, Z.; Wu, K.; Park, H. S.; Shim, S. Y.; Strassfeld, D. A.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**. DOI: 10.1021/jacs.1c12654.



**Esquema 6.** Activación selectiva C-H asistida por quelatación.

Por ejemplo, en 2018, el grupo de investigación de Maulide reportó la síntesis total de la (-)-quinina al efectuar la condensación aldólica estereoselectiva entre el aldehído **8** y el biciclo **9** (Esquema 7). El grupo carbonilo presente en **9** fue generado a partir del fragmento amido en **10**, el cual fue aprovechado como grupo director en la activación C-H catalizada por Pd del sistema quinuclidínico **10**, permitiendo la incorporación del “grupo vinilo” de forma estereoselectiva (Esquema 7).<sup>13</sup>



**Esquema 7.** Estrategia sintética de la (-)-quinina empleando una activación C-H.

Es indiscutible que la presencia de un grupo director requiere de su previa incorporación o de su conveniente presencia en materias primas de fácil acceso, y en casos específicos es requerida su remoción resultando en un proceso antieconómico. Resulta

<sup>13</sup> a) O'Donovan, D. H.; Aillard, P.; Berger, M.; De la Torre, A.; Petkova, D.; Knittl-Frank, C.; Geerdink, D.; Kaiser, M.; Maulide, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10737-10741. b) Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E. R.; Balkovec, J. M.; Tata, J. R.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3239-3242.

evidente que la ausencia de un grupo director en la activación C-H de moléculas orgánicas tiene como consecuencia una disminución en la selectividad del proceso debido a la presencia de numerosos enlaces C-H lo que conduce a la formación de diversos subproductos. A pesar de este desafío asociado a los procesos intermoleculares, la reactividad de los enlaces C-H es distinta, lo que puede aprovecharse en la funcionalización selectiva de enlaces C-H en ausencia de grupos directores.

### *Funcionalización de sitios inertes libre de metales de transición*

A pesar de que el diseño de estrategias de construcción ha sido llevado a un nuevo nivel aún queda mucho que descubrir. Con toda seguridad, en los próximos años, el esfuerzo de la síntesis orgánica y la química en general estará dirigido hacia el perfeccionamiento de protocolos sustentables.

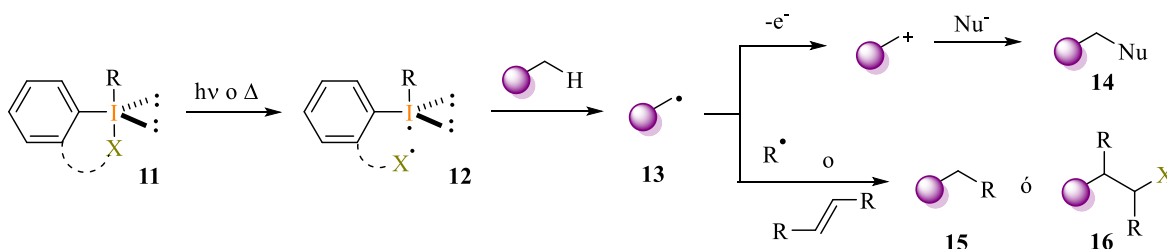
Hoy en día, el alto precio y toxicidad de la gran mayoría de los catalizadores metálicos ha impulsado la búsqueda de alternativas más amigables con el ambiente. No obstante, la funcionalización de moléculas a expensas de un enlace C-H prescindiendo de metales de transición ha sido marcadamente menos explorada con respecto a la activación C-H catalizada por metales (25439 artículos de Activación C-H vs 505 artículos de funcionalización C-H libre de metales de transición de 2012 a 2021).<sup>14</sup> Si bien una gran variedad de modificaciones libres de metales de transición ha sido reportada englobando “acoplamientos” C-C o C-X (X=N, O, S, P) empleando moléculas orgánicas quirales, compuestos de iodo hipervalentes, ácidos borónicos, derivados aromáticos, intermediarios arino, entre otros, pocas de estas transformaciones representan funcionalizaciones de sitios inertes C-H.<sup>15</sup>

---

<sup>14</sup> WebofScience: El término “C-H Activation” arrojó 23141 resultados de 2012 a 2021, cuando se incorporó el término “Transition metal-catalyzed” se obtuvieron 25439 resultados. Los términos “C-H functionalization” y “Transition metal-free” arrojaron 505 resultados, juntos.

<sup>15</sup> a) Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9219-9280. b) Shirakawa, E.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **2012**, *41*, 130-134. c) Bhunia, A.; Yetra, S. R.; Biju, A. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3140-3152.

Entre los métodos más comunes de funcionalización C-H prescindiendo de metales costosos, se encuentra el uso de yodo hipervalente, debido a su naturaleza amigable con el medio ambiente. Cuando los compuestos de yodo (III) **11** son expuestos a calor o irradiación, conducen a rupturas homolíticas generando dos radicales centrados en heteroátomos (**12**) los cuales promueven la extracción de un átomo de hidrógeno de derivados saturados. El radical centrado en carbono **13** originado generalmente es atrapado u oxidado, conduciendo a los productos de C-H funcionalización **14**, **15** o **16** (Esquema 8).<sup>16</sup>

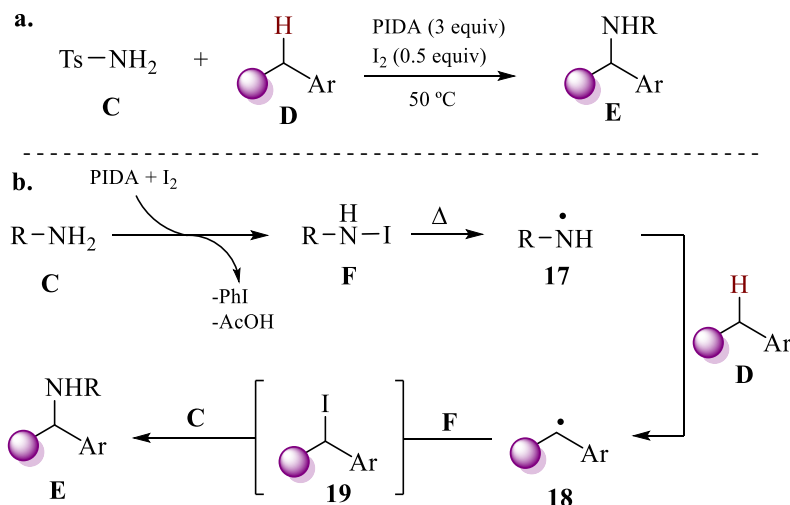


**Esquema 8.** Funcionalización C-H por derivados de yodo (III).

En 2009, Fan y colaboradores reportaron un protocolo de amidación de enlaces  $C_{sp^3}$ -H bencílicos empleando sulfonamidas, PIDA y  $I_2$  (Esquema 9a). Estas condiciones libres de metales de transición les permitieron generar el radical centrado en nitrógeno **17** en condiciones térmicas (Esquema 9b). Posteriormente, el radical **17** efectuó la extracción del hidrógeno bencílico generando el correspondiente radical centrado en carbono **18**, el cual evolucionó al producto de amidación **E**, pasando por un intermediario yodado **19** (Esquema 9b).<sup>17</sup>

<sup>16</sup> a) Wang, X.; Studer, A. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1712-1724. b) Samanta, R.; Matcha, K.; Antonchick, A. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5769-5804.

<sup>17</sup> Fan, R.; Li, W.; Pu, D.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1425-1428.



**Esquema 9.** Amidación bencílica C<sub>sp3</sub>-H empleando PIDA y I<sub>2</sub>.

El uso de moléculas orgánicas pequeñas para catalizar transformaciones es un área de rápido crecimiento (y reciente reconocimiento) desde que los grupos de MacMillan y List colocaron nuevamente en el mapa el trabajo desarrollado por Yamada<sup>18</sup> y colaboradores al emplear moléculas orgánicas quirales, principalmente.<sup>19</sup> Por tal motivo, los procesos de funcionalización C-H organocatalíticos (u organofotocatalíticos<sup>20</sup>) también se han considerado en la modificación estructural de sitios inertes, inclusive en sinergia con metales de transición. Las moléculas orgánicas han sido empleadas en funcionalizaciones libres de metales de transición, por ejemplo, en la aminación C-H bencílica desarrollada por el grupo de Pandey empleando 9,10-dicianoantraceno (Esquema 10a).<sup>21</sup> Por otro lado, Chen y colaboradores activaron la 9-fluorenona con luz visible y con el uso de selectfluor efectuaron la fluorinación C-H bencílica de una variedad de sustratos (Esquema 10b).<sup>22</sup> La funcionalización de algunas posiciones implica un mayor desafío (e.g. alifática vs bencílica), el grupo de Chen mejoró el método previo de fluoración al emplear acetofenona y luz violeta

<sup>18</sup> Yamada, S.-i.; Hiroi, K.; Achiwa, K. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4233-4236.

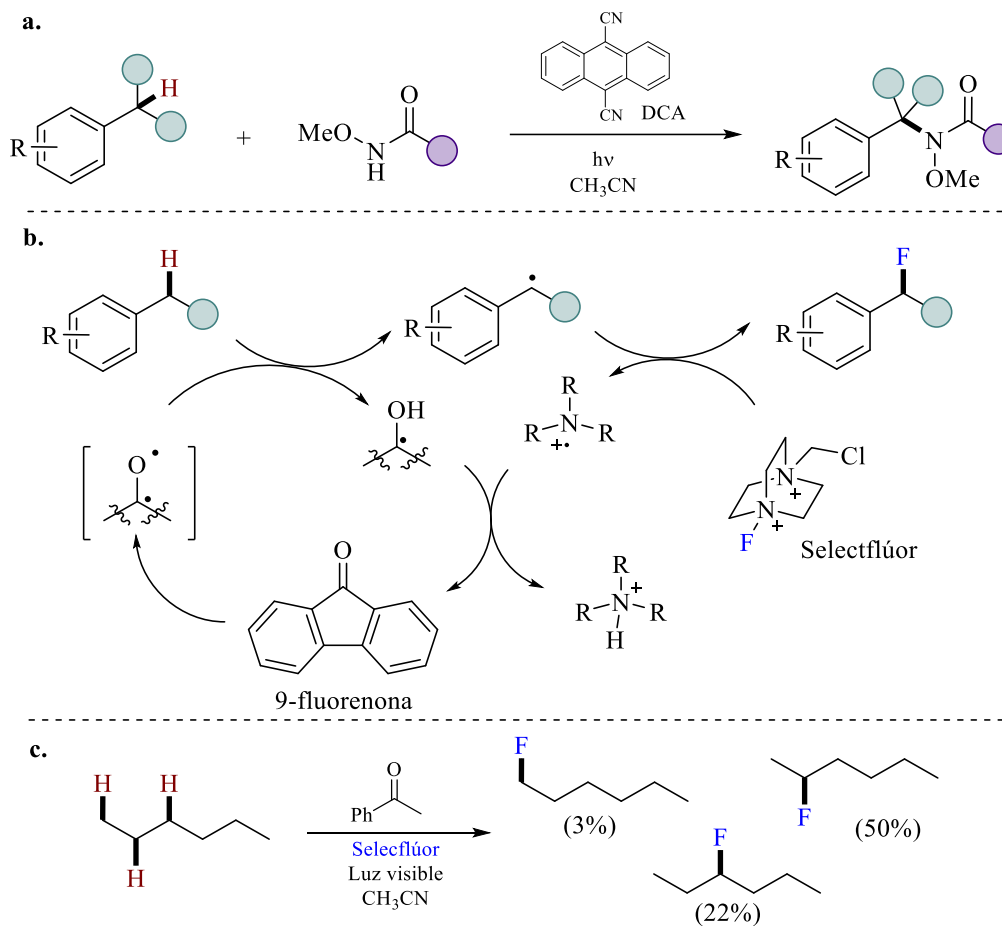
<sup>19</sup> a) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304-308. b) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244. c) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

<sup>20</sup> Qin, Q.; Jiang, H.; Zhentao, H.; Ren, D.; Yu, S. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 754-774.

<sup>21</sup> Padey, G.; Laha, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14875-14879.

<sup>22</sup> Xia, J.-B.; Zhu, C.; Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17494-17500.

(375-400 nm) efectuando la incorporación de un átomo de F selectivamente en diversos derivados alquílicos (Esquema 10c).<sup>23</sup>

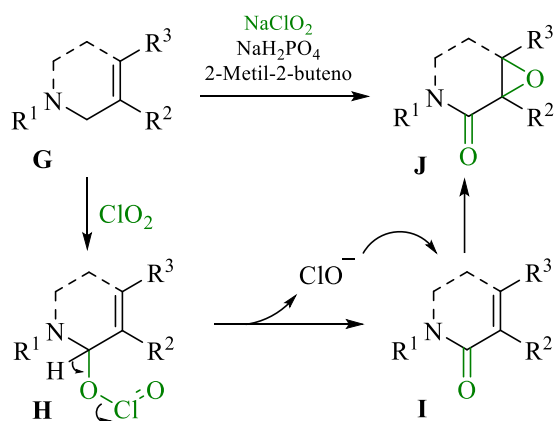


**Esquema 10.** Funcionalización C-H de la posición bencílica y alifática.

<sup>23</sup> Xia, J.-B.; Zhu, C.; Chen, C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11701-11704.

Funcionalización de *N*-heterociclos mediada por clorito de sodio<sup>24</sup>

En el año 2012 nuestro equipo de investigación desarrolló una nueva metodología para preparar amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias de forma secuencial empleando NaClO<sub>2</sub> como único agente oxidante. El mecanismo propuesto estableció la incorporación del radical clorito alfa al heteroátomo seguido de la formación del sistema amido α,β-insaturado a expensas de la liberación del ion hipoclorito el cual ejecuta la epoxidación (Esquema 11).<sup>25</sup>



**Esquema 11.** Oxidación tándem de aminas alílicas.

Este protocolo ha demostrado su potencial sintético al permitir efectuar: la síntesis de las lactamas de 8 miembros (+) y (-)-norbalasubramidas y un potente inhibidor de glicolípidos 5-hidroxi-isofagomina;<sup>26</sup> la síntesis y asignación de la configuración absoluta de los productos naturales aislados del género *Piper*, (+)-piplaroxida y (-)-3,4-epoxi-5-pipermetistina;<sup>27</sup> la síntesis diastereoconvergente del antidepresivo de gran venta mundial,

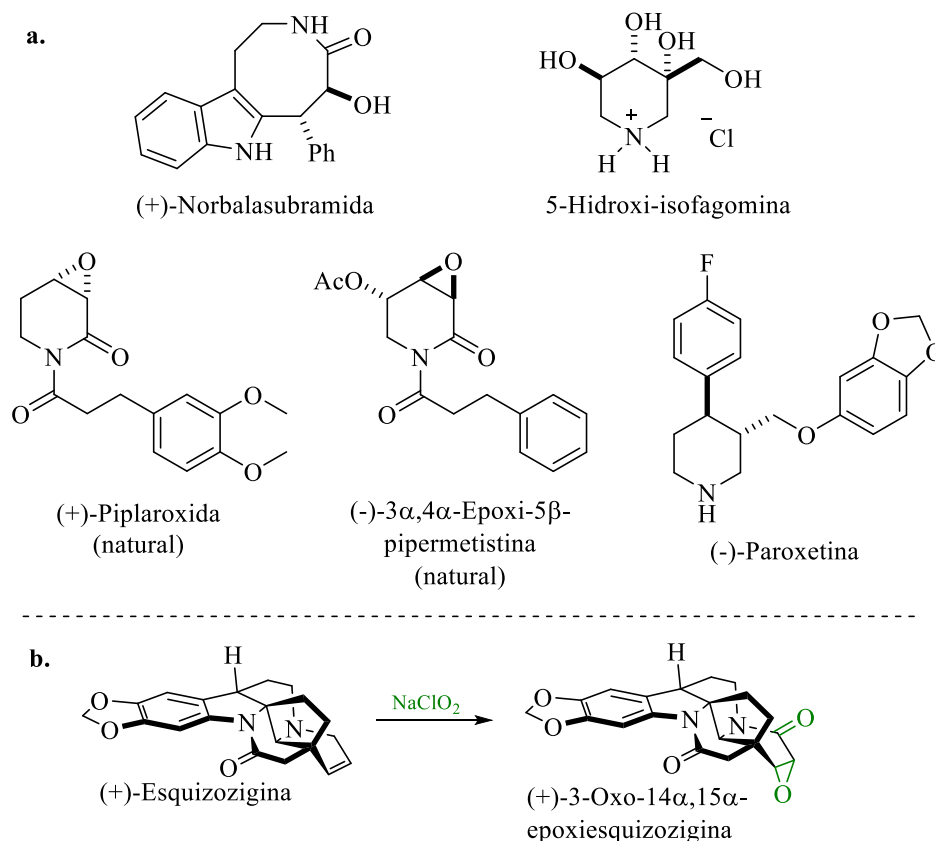
<sup>24</sup> Romero-Ibañez, J.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2021**, 32, 1385-1396.

<sup>25</sup> Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L., Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5515-5524.

<sup>26</sup> a) Fuentes, L.; Hernández-Juarez, M.; Terán, J. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2013**, 24, 878-882. b) Gómez-Fosado, C. G.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5607-5609.

<sup>27</sup> a) Romero-Ibañez, J.; Xochicale-Santana, L.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 1174-1178. b) Osorio-Nieto, U.; Vázquez-Amaya, L. Y.; Höpfl, H.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 77-88.

(+)-paroxetina<sup>28</sup> (Esquema 12a). Recientemente, esta metodología le permitió a Zhang *et al* acceder eficientemente a la (+)-3-oxo-14 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -epoxiesquizozigina, en la etapa final de su síntesis, a partir de la (+)-esquizozigina (Esquema 12b).<sup>29</sup>



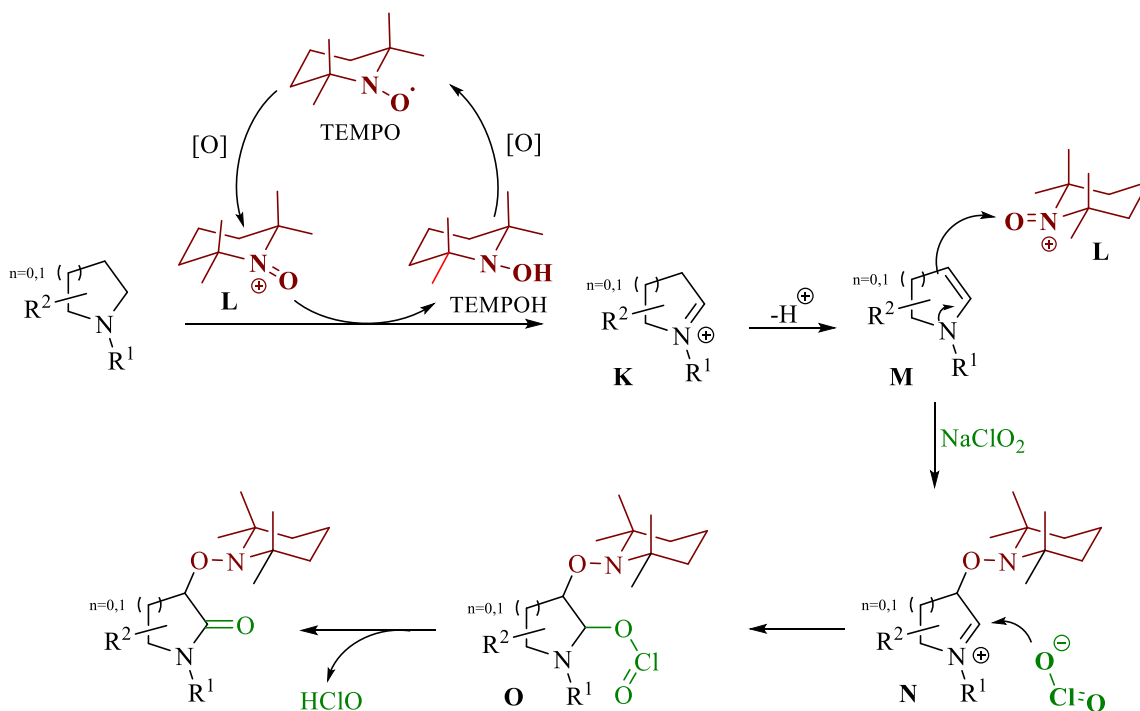
**Esquema 12.** Alcaloides sintetizados empleando la oxidación de aminas alílicas con NaClO<sub>2</sub>.

A partir de esta transformación, cuatro años después se describió una nueva metodología de doble oxidación C<sub>sp3</sub>-H de los carbonos alfa y beta de aminas cíclicas para generar 3-alcóxiaminolactamas en una sola etapa y en buenos rendimientos empleando NaClO<sub>2</sub>, NaClO y TEMPO, los cuales son reactivos baratos y amigables con el medio ambiente (Esquema 13). Con el uso de estos reactivos se promueve la formación de un catión iminio **K** por efecto del catión oxoamonio **L** formado *in situ* a partir de TEMPO. Después, el

<sup>28</sup> Chamorro-Arenas, D.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Cruz-Gregorio, S.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4104-4110.

<sup>29</sup> Zhou, W.; Zhou, T.; Tian, M.; Jiang, Y.; Yang, J.; Lei, S.; Wang, Q.; Zhang, C.; Qiu, H.; He, L.; Wang, Z.; Deng, J.; Zhang, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 19975-19982.

ion iminio **K** evoluciona a su correspondiente enamina **M**, la cual efectúa un ataque nucleofílico en **L** para dar paso a un nuevo intermediario iminio **N**. En seguida, un ataque nucleofílico por el ion clorito y un posterior reordenamiento libera HClO en **O** produciendo a las 3-alcoxiaminolactamas (Esquema 13).<sup>30</sup>



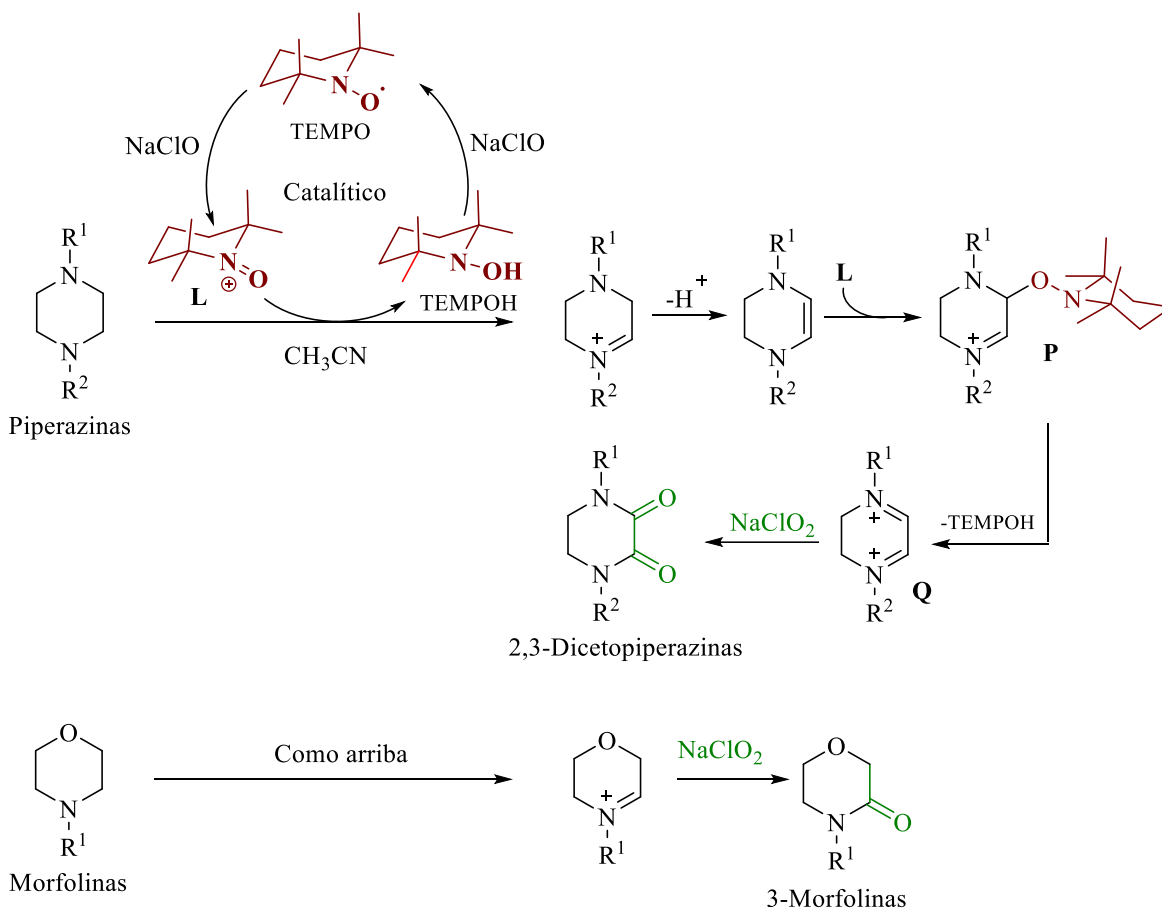
**Esquema 13.** Doble oxidación tandem de aminas cíclicas a 3-alcoxiaminolactamas.

Esta novedosa metodología de oxidación dual de aminas cíclicas inspiró a nuestro grupo de investigación a trasladar el potencial oxidante del NaClO<sub>2</sub>, NaClO y TEMPO hacia la oxidación dual C-H de piperazinas a sus correspondientes 2,3-dicetopiperazonas.<sup>31</sup> Visualizar la formación del intermediario **N** en la formación de las 3-alcoxiaminolactamas (ver esquema 13) fue clave para el desarrollo de esta nueva oxidación de piperazinas ya que la presencia de un átomo de nitrógeno en la posición 4 favorecería una posible expulsión del fragmento alcoxi-amino en **P** conduciendo al catión diiminio **Q**, el cual podría ser oxidado por el ión clorito generando las 2,3-dicetopiperazonas empleando cantidades catalíticas de

<sup>30</sup> Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625-8632.

<sup>31</sup> Chamorro-Arenas, D.; Osorio-Nieto, U.; Quintero, L.; Hernández-García, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15333-15346.

TEMPO (Esquema 14). Asimismo, cuando se emplearon morfolininas en estas condiciones de reacción, la oxidación dual fue interrumpida debido a la presencia de un átomo más electronegativo en el anillo generando así a sus correspondientes 3-morfolinonas (Esquema 14).



**Esquema 14.** Síntesis de 2,3-dicetopiperazonas y 3-morfolinonas a partir de piperazinas y morfolininas, respectivamente.

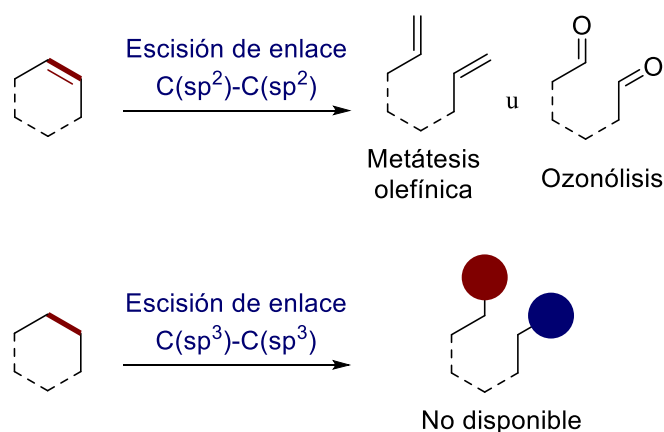
Plasmada la importancia del desarrollo de nuevas metodologías sintéticas en el avance de la química orgánica en innumerables ocasiones y al considerar el vasto potencial del NaClO<sub>2</sub>, NaClO y TEMPO en la funcionalización de sistemas heterocíclicos, en el presente manuscrito se describe el desarrollo de una nueva metodología de preparación de 2-pirrolidinonas a partir de piperidinas teniendo como fundamento el uso de este tridente oxidante, así como su aplicación en la preparación de un sistema indolizino[8-7b]indol.

## CAPÍTULO 1. Lactamización deconstructiva de piperidinas

“...la síntesis es una herramienta única que los químicos tienen, esta capacidad de hacer cosas para estudiar, en lugar de solo estudiar lo que la naturaleza nos provee...”  
 - C. H. Heathcock<sup>32</sup>

### 1.1. Introducción

La escisión de enlaces dobles C-C es un protocolo común en el área de química orgánica, siendo la reacción de metátesis olefínica y la ozonólisis las dos transformaciones más representativas. La funcionalización deconstructiva es un concepto que hace referencia a la ruptura de enlaces C-C para su posterior funcionalización.<sup>33</sup> Richmond Sarpong enfatizó la importancia y el potencial sintético que tendría la deconstrucción y funcionalización de enlaces C<sub>sp<sup>3</sup></sub>-C<sub>sp<sup>3</sup></sub> (Esquema 15).<sup>34</sup>



**Esquema 15.** Funcionalización deconstructiva de enlaces C-C.

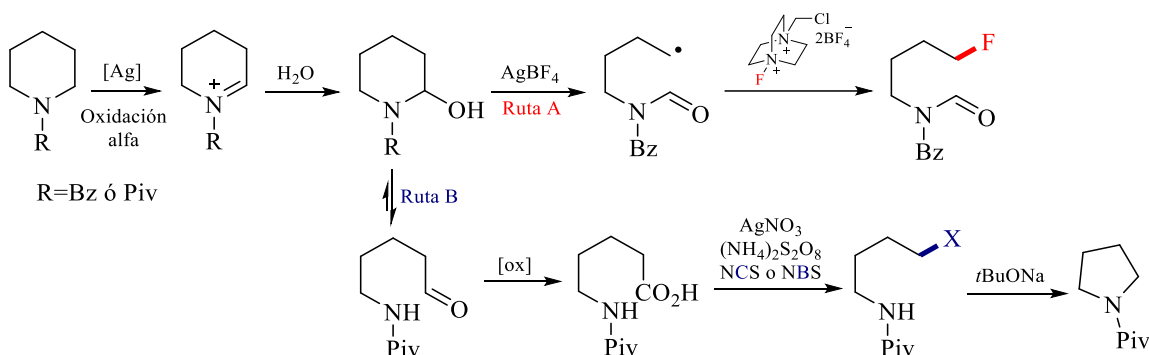
En el año 2018, el grupo de Sarpong desarrolló y puso en contexto la importancia de la “funcionalización deconstructiva” de aminas cíclicas para la formación de derivados

<sup>32</sup> Denmark, S. E. *Isr. J. Chem.* **2018**, *58*, 61-72.

<sup>33</sup> a) Morcillo, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14044-14054. b) Drahl, M. A.; Manpadi, M.; Williams, L. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11222-11251.

<sup>34</sup> a) Roque, J. B.; Kuroda, Y.; Göttemann, L. T.; Sarpong, R. *Science* **2018**, *361*, 171-174. b) Roque, J. B.; Kuroda, Y.; Göttemann, L. T.; Sarpong, R. *Nature* **2018**, *564*, 244-248. c) Wang, B.; Perea, M. A.; Sarpong, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 18898-18919.

fluorados y en la síntesis de pirrolidinas a partir de piperidinas empleando sales de plata. Estas metodologías sintéticas involucran una oxidación en la posición alfa de aminas cíclicas desactivadas, generando un catión iminio el cual es atrapado por el medio acuoso de reacción para generar su correspondiente hemiaminal (Esquema 16). Cuando este grupo empleó  $\text{AgBF}_4$  y una fuente electrofílica de flúor, pudieron obtener derivados ácidos fluorados vía una apertura de ciclo radicalaria (Esquema 16, ruta A). Por otro lado, la preparación de anillos pirrolidínicos fue posible al emplear  $\text{AgNO}_3$  en presencia de un anión persulfato y una fuente halogenante como NBS o NCS a través de la oxidación del hemiaminal en su forma ácida, una posterior descarboxilación halogenante y ciclación promovida por una base (Esquema 16, ruta B). A pesar de esta innovadora aportación, estas diversificaciones deconstructivas hacen uso de metales de transición.



**Esquema 16.** Diversificación deconstructiva de compuestos nitrogenados cíclicos.

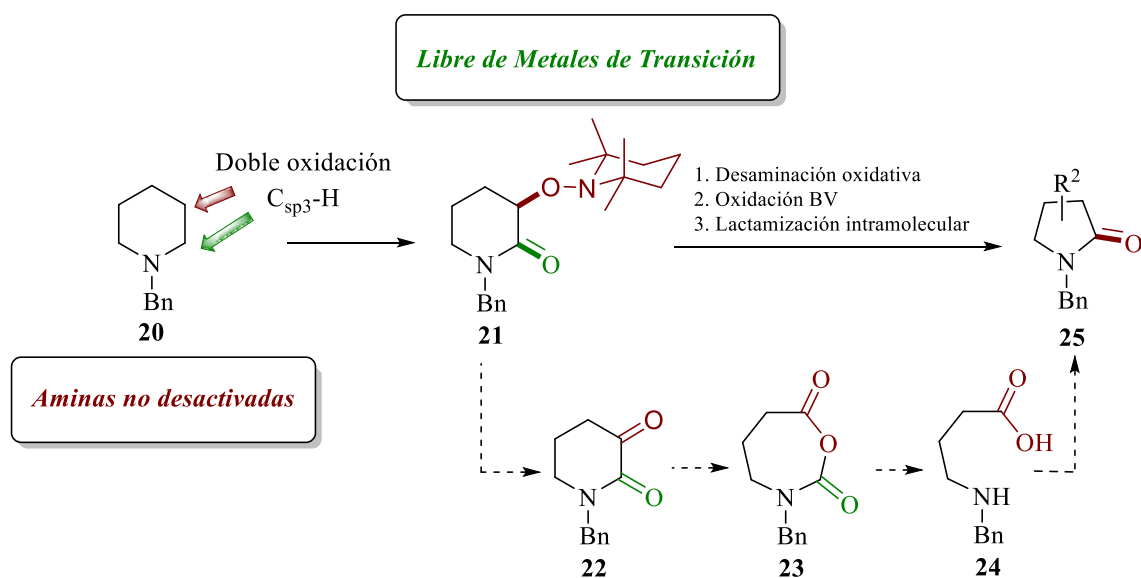
La activación de  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$  ha revolucionado la síntesis orgánica, tal y como lo describe M. Cristina White: “En esencia, los enlaces C-H han emergido como un ‘nuevo’ grupo funcional, ahora pueden ser específicamente dirigidos para reaccionar en una secuencia sintética.”<sup>35</sup>

<sup>35</sup> White, M. C. *Science* **2012**, 335, 807-809.

## 1.2. Objetivo y planteamiento inicial

Nuestro grupo de investigación se propuso potencializar el protocolo de doble oxidación en la transformación de piperidinas a sus respectivas 3-alcoxi-amino-2-piperidonas y a través de una nueva estrategia sintética libre de metales de transición y empleando aminas no desactivadas obtener sus correspondientes 2-pirrolidinonas.

Para alcanzar este objetivo, como premisa inicial se propuso efectuar una desaminación de la 3-alcoxi-aminolactama **21** empleando un medio oxidante para generar la cetolactama **22**, la cual generaría al derivado carboxianhídrido **23** a través de una transposición Baeyer-Villiger. Finalmente, la hidrólisis de **23** conduciría al aminoácido **24**, el cual daría lugar al anillo  $\gamma$ -lactámico **25** vía una ciclación promovida en medio básico (Esquema 17).<sup>36</sup>

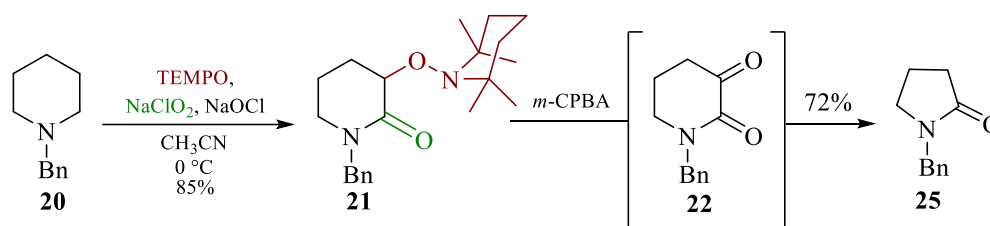


**Esquema 17.** Síntesis de 2-pirrolidinonas a partir de piperidinas.

<sup>36</sup> Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Sandoval-Lira, J.; Hernández-Pérez, J. M.; Quintero, L.; Sartillo Piscil, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8867-8871.

### 1.3. Discusión de resultados

El primer paso hacia la formación del anillo  $\gamma$ -lactámico **25** inició con la satisfactoria doble oxidación de la piperidina **20** empleando TEMPO, NaClO y NaClO<sub>2</sub> generando la lactama **21** en un 85% de rendimiento (Esquema 18). Posteriormente, en la búsqueda de las condiciones para efectuar la remoción del fragmento amino y generar la cetolactama **22** se hizo reaccionar el sustrato **21** con 3 equivalentes de *m*-CPBA,<sup>37</sup> no obstante, de manera inesperada y afortunada el compuesto **25** fue obtenido como único producto en un 72% de rendimiento (Esquema 18).



**Esquema 18.** a) Preparación de la 2-piperidona **21**, b) Estrategia sintética para preparar **25**.

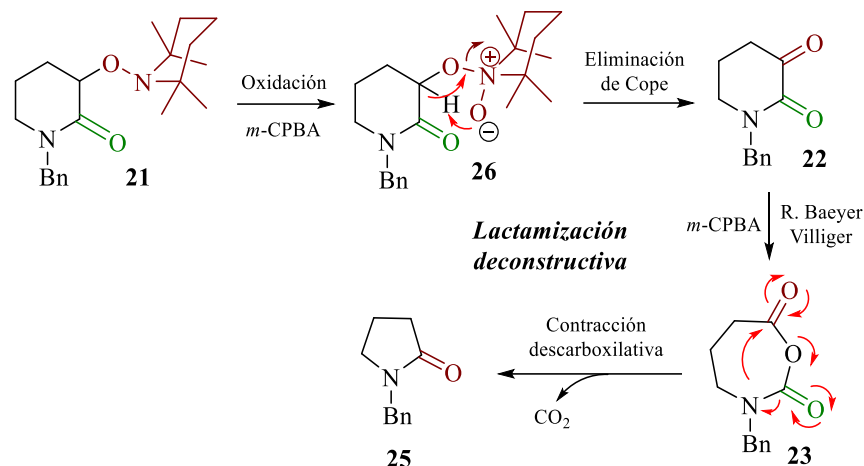
Esta interesante transformación nos llevó a cuestionarnos si la ruta de reacción siguió una secuencia similar a la ruta sintética propuesta. Por lo cual, inicialmente se propuso un mecanismo de reacción que consideró la oxidación del fragmento alcoxiamino en **21** al intermediario *N*-óxido **26** que inmediatamente, a través de una eliminación de Cope, generó la cetolactama **22**. El exceso del oxidante favoreció el reordenamiento de Baeyer-Villiger hacia el intermediario **23**, proceso que fue entrópicamente favorecido por la liberación de CO<sub>2</sub> promoviendo la contracción de anillo hacia la  $\gamma$ -lactama **25** (Esquema 19). A esta secuencia de transformaciones se le denominó lactamización deconstructiva.

Para confirmar que en la secuencia mecanística planteada se forma el compuesto dicarbonílico y este da lugar a las posteriores transformaciones, se preparó la cetolactama **27** a partir de 1-(*p*-metoxibencil)piperidina **28** siguiendo el protocolo reportado por nuestro grupo de investigación.<sup>38</sup> A continuación se hizo reaccionar **27** con *m*-CPBA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0

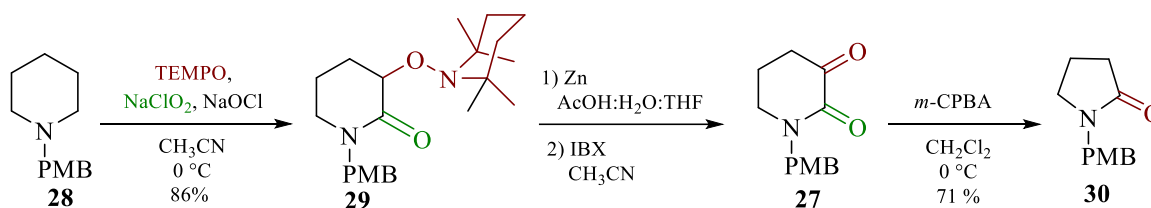
<sup>37</sup> Hartmann, M.; Li, Y.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16516-16519.

<sup>38</sup> Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synthesis* **2018**, *50*, 2878-2886.

°C generando su correspondiente pirrolidinona **29** en un rendimiento del 71% sin obtener trazas del intermediario carboxianhídrido (Esquema 20).



**Esquema 19.** Mecanismo propuesto para la lactamización deconstructiva.



**Esquema 20.** Transformación del sustrato dicarbonílico **27** a **30** empleando *m*-CPBA.

Dada la presunta inestabilidad del intermediario carboxianhídrido, se diseñó un experimento para poder visualizar su formación a través de RMN de  $^1\text{H}$ . Para ello, en un tubo de resonancia se colocaron 10 mg del compuesto **27** disuelto en  $\text{CDCl}_3$ , seguido de un equivalente de *m*-CPBA, después de 3 minutos se observó la presencia del presunto intermediario *N*-carboxianhídrido **31**, además de la pirrolidinona **30** y remanente de la materia prima en una relación 8:7:5, respectivamente (Figura 1, 2 y 3).

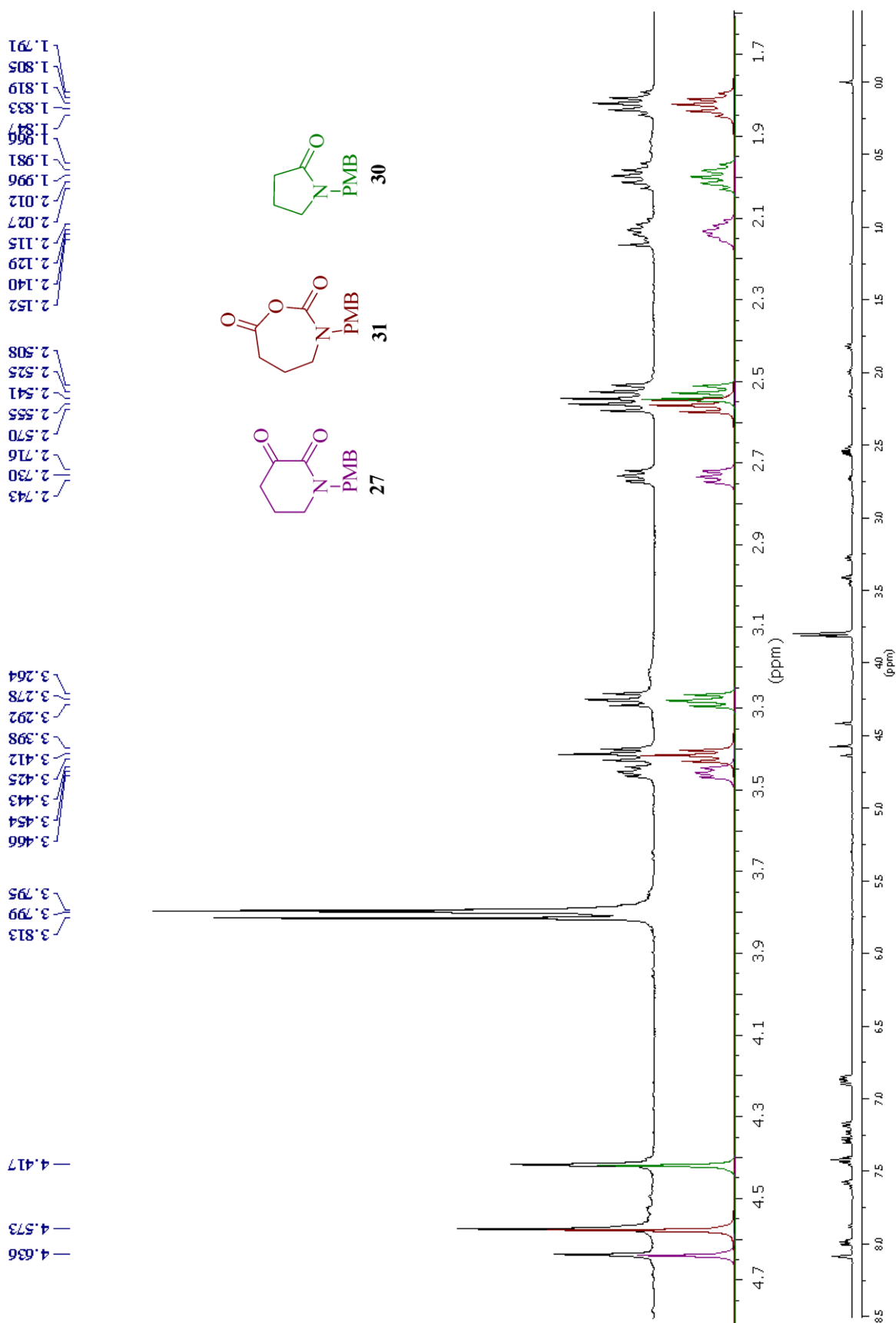
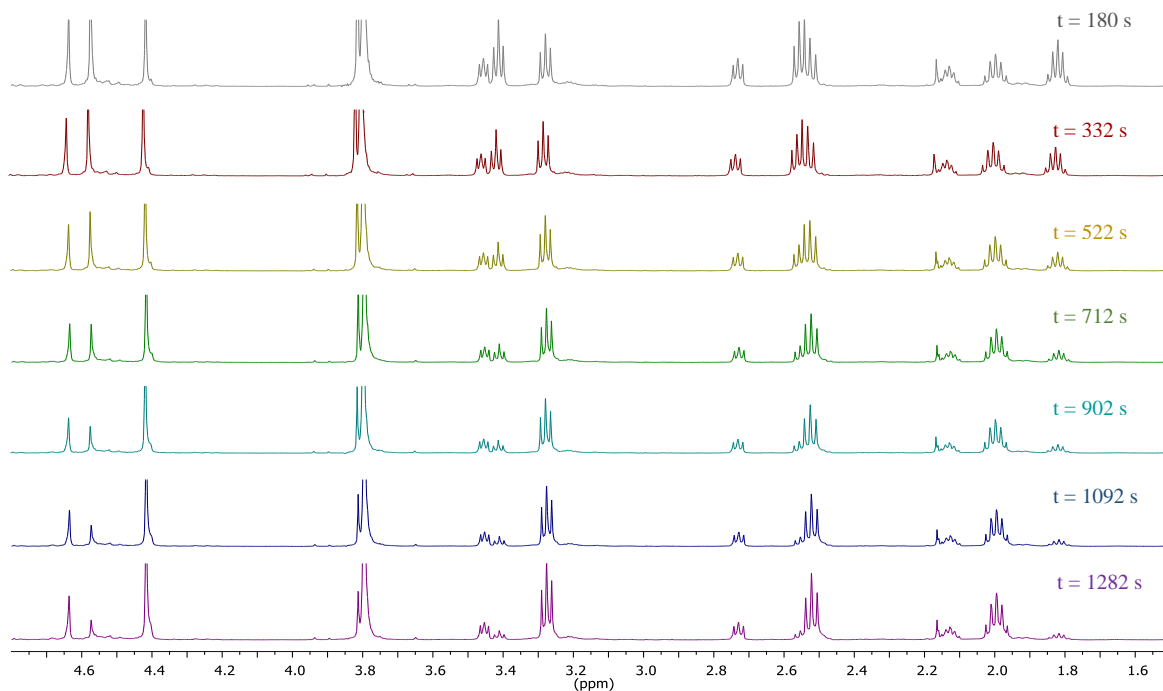
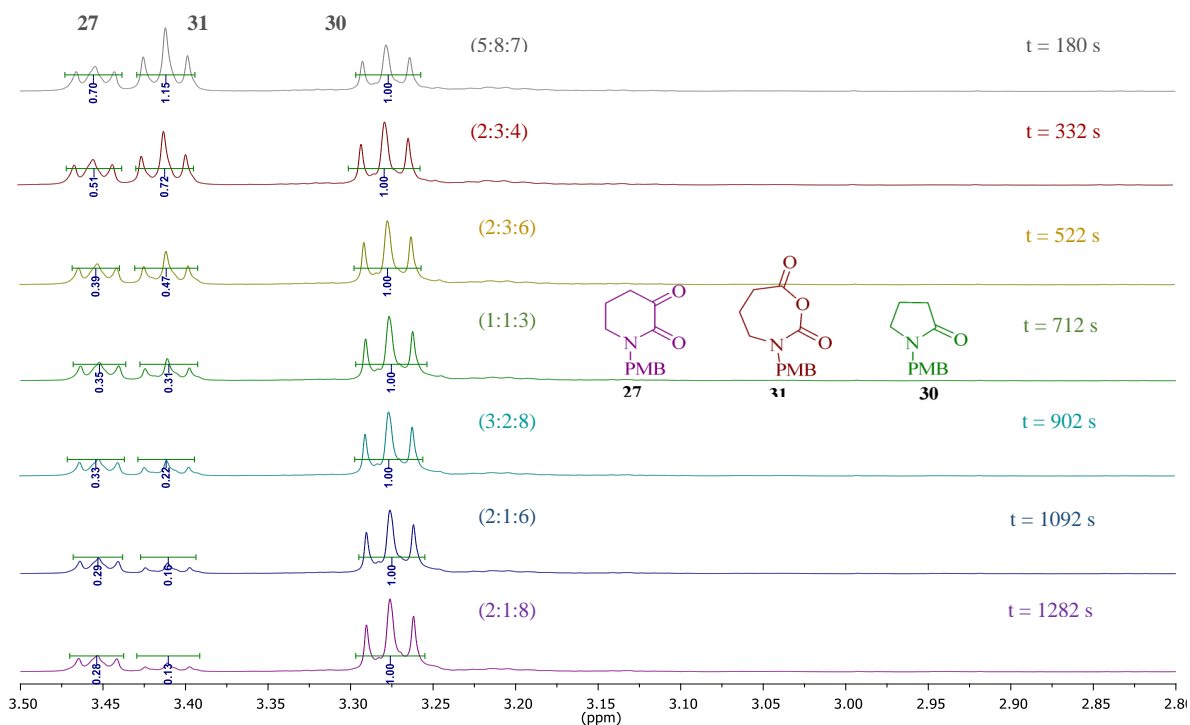


Figura 1. Espectro del intermediario *N*-carboxianhidrido **31** (<sup>1</sup>H-RMN, 500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



**Figura 2.** Formación del intermediario *N*-carboxianhídrido **31** a partir de **27** y su conversión concertada hacia la lactama **30** en el curso de la reacción.

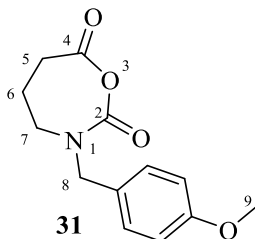


**Figura 2.** Relación de **27**:**31**:**30** durante el curso de la reacción ( $^1\text{H-RMN}$ , 500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

Adicionalmente, los desplazamientos químicos de los hidrógenos alifáticos observados en **31** fueron comparados con los modelados por computadora confirmando su presencia en la secuencia mecanística (Tabla 2).<sup>39</sup>

**Tabla 2.** Desplazamientos químicos experimentales y calculados de **31**.

Posición	$\delta$ : Experimental	$\delta$ : Teórico	$\Delta\delta_{\text{exp-teo}}$
5	2.555	2.421	0.134
6	1.812	1.550	0.262
7	3.412	3.187	0.225
8	4.573	4.186	0.387
9	3.799	3.720	0.079

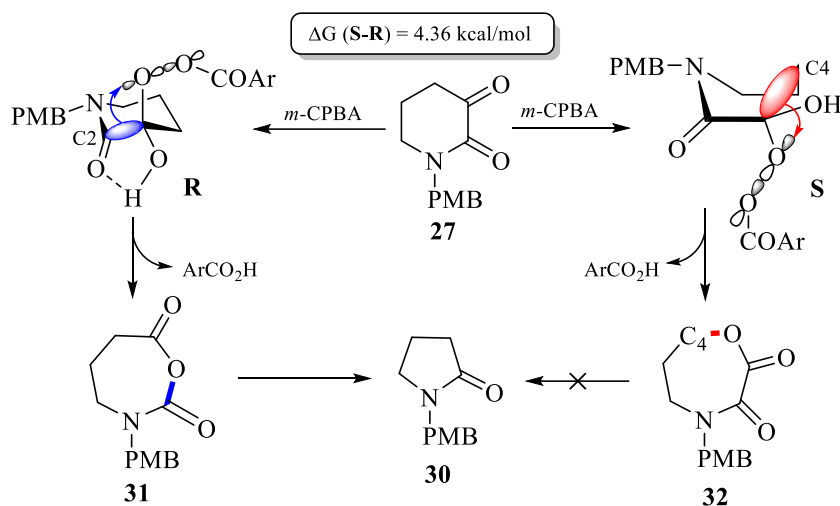


Los requisitos stereoelectrónicos de la oxidación de Baeyer-Villiger son ampliamente conocidos, sin embargo, comprender a plenitud los efectos que favorecen la formación del intermediario **31** sobre el intermediario **32** en este proceso de lactamización deconstructiva se convirtió en un objetivo más de este proyecto de investigación. Para conocer dichos efectos, se efectuaron modelamientos computacionales<sup>40</sup> que revelaron la presencia de dos conformeros estables del intermediario de Criegee (**R** y **S**), que permiten la interacción del orbital sigma de enlace del grupo migrante (C2 y C4, respectivamente) y el orbital antienlazante del grupo peroxilo (Esquema 21). La regioselectividad favorecida hacia el isómero **31** es resultado de la estabilidad conferida por el puente de hidrógeno entre el grupo

<sup>39</sup> a) El modelamiento computacional del espectro de RMN <sup>1</sup>H fue realizado por el Dr. Sandoval Lira y el Dr. Hernández Pérez empleando un método GIAO con un nivel de teoría B3LYP/P-31++G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d) con un modelo SMD para describir el efecto del disolvente CDCl<sub>3</sub>: [ε = 4.7]. b) Lodewyk, M. W.; Siebert, M. R.; Tantillo, D. J. *Chem Rev.* **2012**, *112*, 1839-1862.

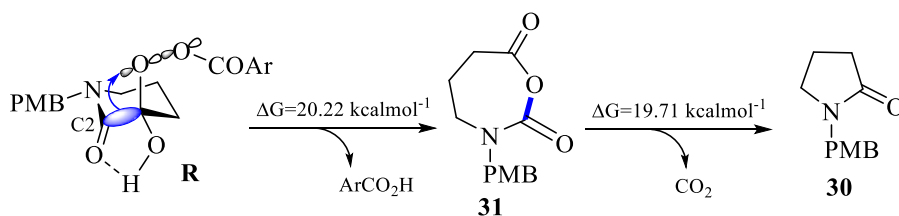
<sup>40</sup> El análisis DFT fue empleado con un nivel de teoría ωB97XD/6-311+G(d,p).

hidroxilo y el oxígeno del carbonilo en el conformero **R**, resultando ser  $4.36 \text{ kcalmol}^{-1}$  más estable que **S** (Esquema 21).<sup>41</sup>



**Esquema 21.** Oxidación Baeyer-Villiger regioselectiva.

Además de la estabilidad conferida a **R** por el puente de hidrógeno, se observó que la energía de activación del estado de transición que conduce hacia **31** a partir de **R** resultó ser  $8.13 \text{ kcalmol}^{-1}$  más bajo que para el estado de transición de **S** hacia **32**, favoreciendo la formación de **30** a partir de **31** con un costo energético de  $19.71 \text{ kcalmol}^{-1}$ , sugiriendo además un proceso de descarboxilación concertado (Esquema 22).<sup>42</sup>



**Esquema 22.** Transformación concertada de **R** hacia **30**.

<sup>41</sup> a) Crudden, C. M.; Chen, A. C.; Calhoun, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2851-2855. b) Vil', V. A.; Passos-Gomes, G.; Bityukov, O. V.; Lyssenko, K. A.; Nikishin, G. I.; Alabugin, I. V.; Terent'ev, A. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3372-3376.

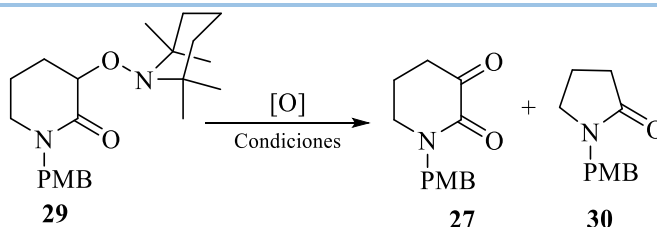
<sup>42</sup> La naturaleza concertada del proceso de contracción de anillo ha sido recientemente observada en la contracción de análogos *N*-carboxianhidridos generando  $\gamma$ -lactamas y derivados isocianato: Wang, G-W.; Sokolova, O. O.; Young, T. A.; Christodoulou, E. M. S.; Butts, C. P.; Bower, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19006-19011.

En la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción, se observó que cuando se empleaban 3 equivalentes de *m*-CPBA y Et<sub>2</sub>O como disolvente el rendimiento mejoraba sustancialmente (Tabla 3, experimentos 1 y 2). La ligera disminución de *m*-CPBA a 2.5 equivalentes mermó el rendimiento de la reacción considerablemente (experimento 3), mientras que el uso de 1.5 equivalentes no permitió la oxidación completa, aislándose los compuestos **27** y **30** en bajos rendimientos (experimento 4). Al explorar otros oxidantes no se obtuvieron mejores resultados, ya que la reacción no procedió cuando se usó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> u Oxone (experimentos 5 y 6). Finalmente, la combinación de estos dos últimos oxidantes permitió la formación de **30**, sin embargo, el rendimiento, aunque aceptable, no resultó ser mejor que al usar *m*-CPBA.

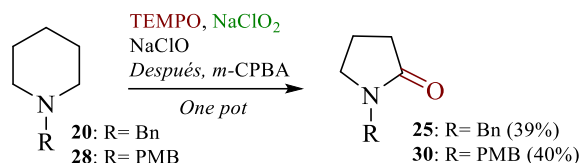
**Tabla 3.** Estudio de condiciones de reacción.

Experimento <sup>a</sup>	Oxidante	Disolvente	Tiempo	Rendimiento
<b>1</b>	<i>m</i> -CPBA (3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 min	<b>30</b> (71%)
<b>2</b>	<i>m</i> -CPBA (3)	Et <sub>2</sub> O	10 min	<b>30</b> (88%)
<b>3</b>	<i>m</i> -CPBA (2.5)	Et <sub>2</sub> O	10 min	<b>30</b> (45%)
<b>4</b>	<i>m</i> -CPBA (1.5)	Et <sub>2</sub> O	20 min	<b>27</b> (13%) + <b>30</b> (12%)
<b>5</b>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (15)	Et <sub>2</sub> O	2 h	-
<b>6</b>	Oxone (3)	Et <sub>2</sub> O	2 h	-
<b>7</b>	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /Oxone (15/3)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12 h	<b>30</b> (67%)

<sup>a</sup> Todas las reacciones fueron realizadas a 0 °C y una concentración de 0.03 M.



El uso de TEMPO, NaClO y NaClO<sub>2</sub> como agentes oxidantes para el primer paso de esta metodología nos llevó a considerar su posible compatibilidad con el *m*-CPBA. Se sometió a esta secuencia de reacción a los sustratos **20** y **28**, lo cual nos permitió acceder a las pirrolidinonas **25** y **30**, respectivamente, a través de un proceso *one-pot* en rendimientos aceptables demostrando así la versatilidad de este peroxiácido en la promoción de las transformaciones subsecuentes en cascada (Esquema 23).

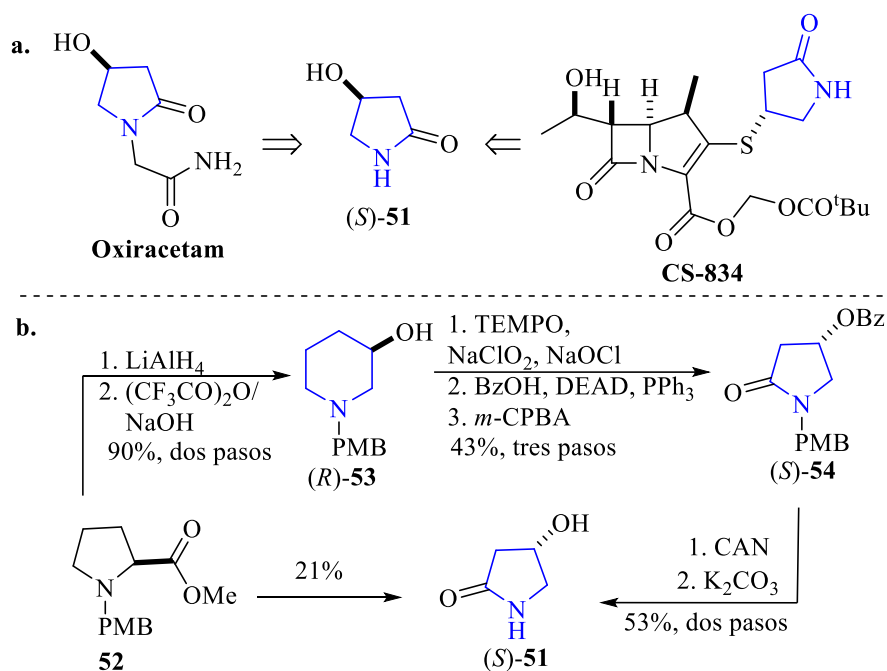


**Esquema 23.** Protocolo de deconstrucción de piperidinas *one-pot*.

Después de obtener las mejores condiciones de reacción, se decidió valorar la metodología de lactamización deconstructiva sobre diversas piperidinas **33-42**. Se obtuvieron buenos rendimientos cuando el anillo piperidínico contaba con sustituyentes alquílicos **33-35** y arílicos **36-37** en la posición 4 (Tabla 4). Así mismo se exploró la presencia de grupos éster **38** y éter **39**, generando sus correspondientes pirrolidinonas **47** y **48** en rendimientos aceptables. También se exploró la afinidad del fragmento dioxolano presente en la piperidina **40** generando la pirrolidinona **49** en un buen rendimiento. Desafortunadamente, la contracción de anillo no se observó cuando el grupo hidroxilo se encontraba presente en el anillo piperidínico (Tabla 4).

**Tabla 4.** Lactamización deconstructiva libre de metales de transición de piperidinas.

Este protocolo de lactamización deconstructiva fue aplicado en la preparación de la (*S*)-4-hidroxipirrolidinona (*S*)-**51**, precursor clave en la síntesis de diversos compuestos de interés biológico del tipo carbapenem,<sup>43</sup> como el antibiótico *CS-834*,<sup>44</sup> o del potenciador cognitivo *Oxiracetam*<sup>45</sup> (Esquema 24a). Empleando el derivado de la L-Prolina **52**, se realizó una reducción del grupo éster con LiAlH<sub>4</sub> y su posterior expansión de anillo empleando el protocolo reportado por Cossy<sup>46</sup> y colaboradores para obtener (*R*)-**53**. Posteriormente se efectuó el protocolo de lactamización deconstructiva incorporando a esta secuencia una reacción de Mitsunobu para acceder a la pirrolidinona (*S*)-**54** con la estereoquímica apropiada. Finalmente, la remoción de los grupos protectores PMB y Bz, empleando CAN y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> respectivamente, liberó al compuesto (*S*)-**51** en un rendimiento global del 21% (Esquema 24b).



Esquema 24. Síntesis de la (*S*)-4-hidroxi-2-pirrolidinona (*S*)-**51**.

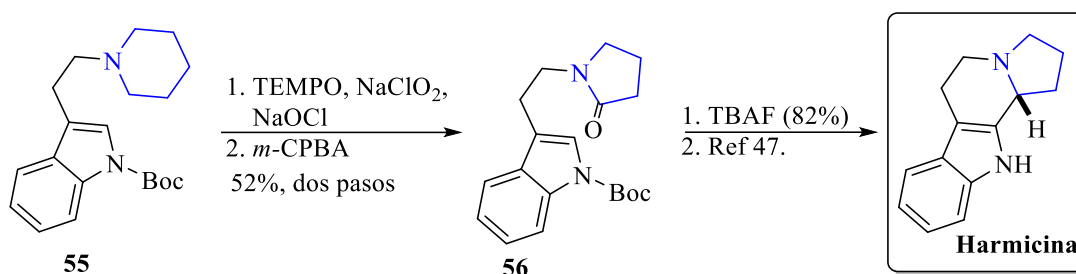
<sup>43</sup> a) Imamura, H.; Shimizu, A.; Sato, H.; Sugimoto, Y.; Sakuraba, S.; Nakajima, S.; Abe, S.; Miura, K.; Nishimura, I.; Yamada, K.; Morishima, H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7705-7713. b) Kobayashi, S.; Kobayashi, K.; Hirai, K. *Synlett* **1999**, *S1*, 909-912.

<sup>44</sup> a) Malykh, A. G.; Sadaie, M. R. *Drugs* **2010**, *70*, 287-312. b) Miyauchi, M.; Endo, R.; Hisaoka, M.; Yasuda, H.; Kawamoto, I. *J. Antibiot.* **1997**, *50*, 429-439.

<sup>45</sup> a) Almeida, J. F.; Anaya, J.; Martin, N.; Grande, M.; Moran, J. R.; Caballero, M. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1431-1440. b) Wang, C. CN 106631962, Jan 22, 2019.

<sup>46</sup> Métro, T.-X.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6556-6561.

El alcance de esta deconstrucción lactámica se pudo extender a la síntesis formal de la Harmicina. Partiendo del derivado indólico **55**, se efectuó su deconstrucción para generar la pirrolidinona **56** en un 52% de rendimiento. La desprotección de **56** con TBAF se llevó a cabo con un rendimiento del 82%, y aplicando la secuencia sintética reportada por Lehmann y Czarnocki<sup>47</sup> se podría culminar esta síntesis (Esquema 25).



**Esquema 25.** Síntesis formal de la Harmicina.

#### 1.4. Conclusiones

Esta nueva metodología sintética para la elaboración de 2-pirrolidinonas a partir de piperidinas involucra una deconstrucción de enlace  $C_{sp^3}-C_{sp^3}$  a un enlace  $N-C_{sp^2}$  empleando condiciones de reacción amigables con el medio ambiente: TEMPO, NaClO, NaClO<sub>2</sub> y *m*-CPBA.

El protocolo fue aplicado en una variedad de sustratos obteniéndose rendimientos de moderados a buenos de las correspondientes 2-pirrolidinonas. Así mismo, se introduce una contracción de anillo sin precedentes y que para fines mecanísticos implica una importante aportación.

Finalmente, se aplicó exitosamente este protocolo en la preparación de intermediarios sintéticos avanzados de alcaloides con actividad biológica.

<sup>47</sup> a) Hoefgen, B.; Decker, M.; Mohr, P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A. F.; El-Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R.; Kassack, M. U.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760-769. b) Szawkalo, J.; Czarnocki, S. J.; Zawadzka, A.; Wojtasiewicz, K.; Leniewski, A.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z.; Drabowicz, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 406-413.

## 1.5. Sección Experimental

### Generalidades

Los reactivos comercialmente disponibles fueron usados sin una previa purificación. A menos que se indique lo contrario, las reacciones fueron realizadas en una atmósfera de argón o nitrógeno con disolventes anhidros. Se emplearon disolventes grado técnico, y se destilaron previo a su uso. La cromatografía en columna fue realizada empleando gel de sílice (230-400 mesh) con disolventes indicados en el texto.<sup>48</sup>

Los puntos de fusión no fueron corregidos y se realizaron en un aparato Fisher-Scientific 12-144. Las rotaciones ópticas se midieron en los polarímetros digitales Perkin-Elmer-241 usando la línea D de sodio (589 nm) y se reportaron a 20 °C, las concentraciones están medidas en g/100 mL.

Los espectros de RMN fueron obtenidos con un equipo Bruker-500 (500 MHz) usando TMS como referencia interna para <sup>1</sup>H (0.0 ppm) y CDCl<sub>3</sub> para <sup>13</sup>C (77.16 ppm).<sup>49</sup> Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se registran en partes por millón (ppm) y en Hertz (Hz) para las constantes de acoplamiento (*J*). Las siguientes abreviaturas (o combinaciones de ellas) fueron usadas para explicar las multiplicidades: s = simple, d = doble, t = triple, c = cuádruple, q = quintuple, sxt = séxtuple, m = múltiple, a = señal ancha.

Los distintos métodos de obtención de espectroscopía de masas están dados en: Espectroscopía de masas de alta resolución-impacto electrónico (HRMS-EI); Espectroscopía de masas de alta resolución-bombardeo rápido de átomos (HRMS-FAB); Espectroscopía de masas de alta resolución-ionización por electrospray (HRMS-ESI).

---

<sup>48</sup> Perrin, D; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Cuarta edición. 1997, Butterworth-Heinemann, Oxford.

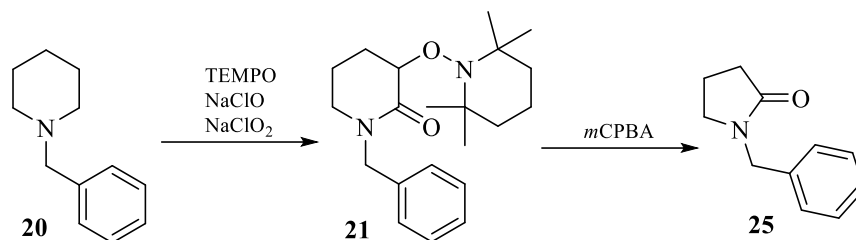
<sup>49</sup> Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512-7515.

*Lactamización deconstructiva de piperidinas libre de metales de transición*

*Protocolo de dos-etapas:* Los precursores 3-alcoxiaminolactama fueron preparados usando el procedimiento desarrollado por nuestro grupo de investigación. A una mezcla de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 equiv),  $\text{NaClO}_2$  (3 equiv), y TEMPO (2 equiv) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) fue añadido NaOCl (2.2 equiv) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; posteriormente la respectiva piperidina fue añadida. La mezcla de reacción fue agitada y monitoreada por CCF. Una vez concluida la reacción, una solución acuosa saturada de NaOH fue añadida a la mezcla de reacción hasta que fue observado un cambio de color de rojo-vino a anaranjado. Después EtOAc fue añadido, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica. La relación diastereoisomérica fue determinada por RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla purificada.

A una solución de 3-alcoxiaminolactama (0.3 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 mL) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  fue añadido *m*-CPBA (0.9 mmol) durante 5 minutos. Después de 10 minutos de agitación a esa temperatura,  $\text{NEt}_3$  (2.7 mmol) y 5 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  fueron añadidos. Las fases fueron separadas, y la fase acuosa fue extraída se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna.

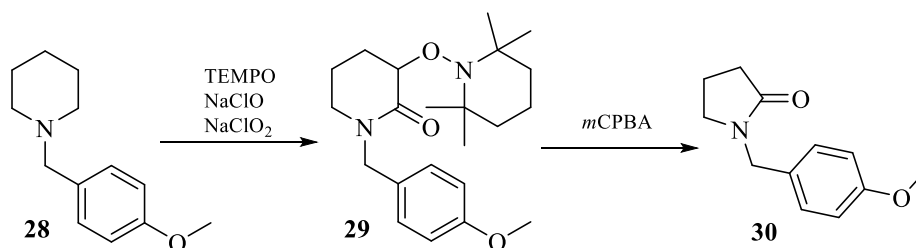
*Protocolo one-pot:* A una mezcla de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (10 equiv),  $\text{NaClO}_2$  (3 equiv), y TEMPO (2 equiv) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL) fue añadido NaOCl (2.2 equiv) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; posteriormente la piperidina fue añadida. La mezcla de reacción fue agitada y monitoreada por CCF. Una vez consumida la materia prima, *m*-CPBA (3 equiv) fue añadido durante 5 minutos. Después de 10 minutos de agitación a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , una solución acuosa saturada de NaOH fue añadida a la mezcla de reacción hasta que fue observado un cambio de color de rojo-vino a anaranjado. Posteriormente, EtOAc fue añadido, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna.



**1-Benzilpirrolidin-2-ona 25:** Siguiendo el *protocolo de dos-etapas*, 0.29 g de **21** (85%) fue obtenido a partir de **20** (0.17 g, 1.0 mmol). Se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 5:1. Después, 48 mg de **25** (91.5%) fue obtenido como un aceite incoloro de **21** (0.1 g, 0.3 mmol). Se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 2:1.

Siguiendo el *protocolo one-pot*, **25** fue obtenido de **20** (39%).

**25:** Los datos de RMN son idénticos a los reportados por Yang *et al.*<sup>50</sup> RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.00 (m, Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.24-7.35 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.8, 30.1, 46.7 (2C), 127.7, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 136.7, 175.1. HRMS-EI *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO, 175.0997; encontrado, 175.0972.

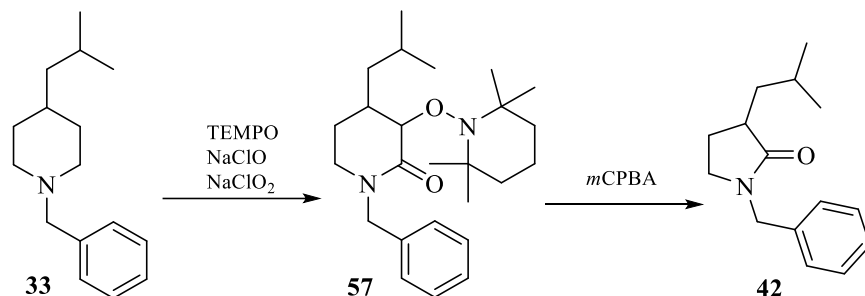


**1-(4-Metoxibencil)pirrolidin-2-ona 30:** Siguiendo el *protocolo de dos-etapas*, 0.59 g de **29** (86%) fue obtenido a partir de **28** (0.41 g, 2.0 mmol). Se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 5:1. Después, 0.24 g de **30** (88%) fue obtenido como un aceite incoloro de **29** (0.5 g, 1.34 mmol). Se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 1:1.

Siguiendo el *procolo one-pot*, **30** fue obtenido de **28** (40%).

<sup>50</sup> Yang, Y.-H.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8645-8648.

**30:** Los datos de RMN son idénticos a los reportados por Weitgenant *et al*<sup>51</sup> RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.97 (quint, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.38 (s, 2H), 6.86 (aparente d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.17 (aparente d, *J* = 9.0 Hz, 2H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.7, 31.1, 46.0, 46.5, 55.3, 114.0 (2C), 128.7, 129.5 (2C), 159.0, 174.8. HRMS-EI *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>, 205.1103; encontrado, 205.1094.



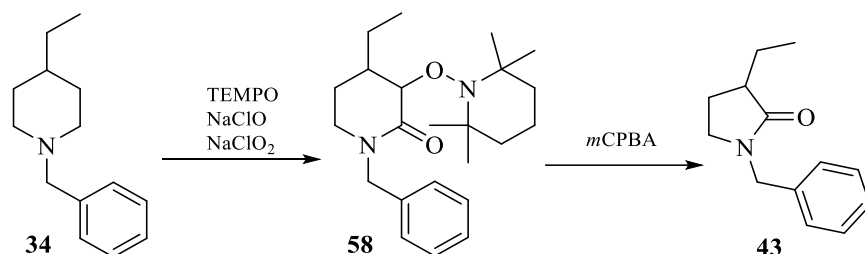
**1-Bencil-3-isobutilpirrolidin-2-ona 42:** Siguiendo el protocolo de dos-etapas, 0.78 g de **57** (86%) fue obtenido como un jarabe amarillo a partir de **33** (0.68 g, 2.94 mmol). Se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 25:1 a 12:1. Después, 59 mg de **42** (85%) fue obtenido como un aceite incoloro de **57** (0.12 g, 0.3 mmol). Se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 20:1 a 9:1.

**57:** Se reporta como una mezcla de diastereoisómeros (5:1). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.8H), 0.98-1.10 (m, 5.8H), 1.14-1.17 (m, 10.8H), 1.35-1.42 (m, 2.1H), 1.46-1.60 (m, 8.3H), 1.89-1.95 (m, 0.2H), 2.00-2.04 (m, 0.2H), 2.19 (ddt, *J* = 12.5, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.34-2.39 (m, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 12.5, 8.8, 6.3 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 12.0, 8.5, 7.5 Hz, 0.2H), 3.24 (ddd, *J* = 12.3, 7.3, 4.9 Hz, 0.2H), 3.33 (ddd, *J* = 12.5, 6.5, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (d, *J* = 14.5 Hz, 0.2H), 4.12 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 3.0 Hz, 0.2H), 4.84 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 14.5 Hz, 0.2H), 7.24-7.32 (m, 6.2H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.3, 20.2, 20.5, 20.7, 20.8, 22.0, 22.4, 22.9, 23.1, 23.6, 25.2, 27.0, 29.3, 29.8, 32.5, 33.3, 33.8, 34.1, 34.5, 35.3, 39.3, 40.0, 40.1, 40.4, 40.6, 43.2, 45.0, 49.9, 50.2, 60.0, 60.4, 60.7, 82.3, 85.4, 127.4, 128.5, 128.6, 128.7,

<sup>51</sup> Weitgenant, J. A.; Katsuyama, I.; Bigi, M. A.; Corden, S. J.; Markiewicz, J. T.; Zabell, A. P. R.; Homan, K. T.; Wiest, O.; Stauffacher, C. V.; Helquist, P. *Heterocycles* **2006**, *70*, 599-607.

128.9, 137.2, 137.4, 169.4, 170.1. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{25}H_{41}N_2O_2$ , 401.3168; encontrado, 401.3122.

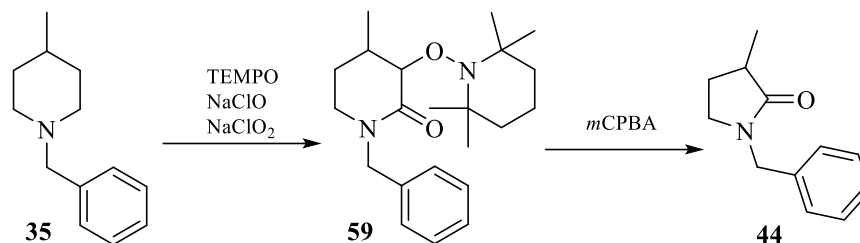
**42**: RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.91 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.26 (ddd,  $J = 13.5, 10.5, 5.0$  Hz, 1H), 1.61 (dq,  $J = 12.5, 8.5$  Hz, 1H), 1.66-1.74 (m, 1H), 1.81 (ddd,  $J = 13.5, 9.3, 4.3$  Hz, 1H), 2.17 (dddd, 12.5, 8.5, 6.5, 4.0 Hz, 1H), 2.51 (dtd,  $J = 10.5, 8.8, 4.0$  Hz, 1H), 3.16-3.19 (m, 2H), 4.43 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 5H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 21.6, 23.6, 25.5, 26.2, 40.3, 40.7, 45.0, 46.8, 127.6, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 136.8, 177.4. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{15}H_{22}NO$ , 232.1701; encontrado, 232.1682.



*1-Bencil-3-etilpirrolidin-2-ona 43*: Siguiendo el protocolo de dos-etapas, 0.38 g de **58** (79%) fue obtenido como un aceite amarillo claro a partir de **34** (0.26 g, 1.28 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 7:1. Después, 50 mg de **43** (82%) fue obtenido como un aceite amarillo de **58** (0.11 g, 0.3 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 5:1.

**58**: Se reporta como una mezcla de diastereoisómeros (3:1). RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 1.08-1.21 (m, 16H), 1.25-1.33 (m, 4H), 1.37-1.57 (m, 9.3H), 1.70-1.78 (m, 0.7H), 1.80-1.92 (m, 0.7H), 2.13-2.20 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 1H), 3.14 (dt,  $J = 12.5, 7.5$  Hz, 0.3H), 3.25 (ddd,  $J = 12.3, 7.0, 5.0$  Hz, 0.3H), 3.36 (dt,  $J = 12.2, 6.0$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 14.0$  Hz, 0.3H), 4.18 (s, 1H), 4.25 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 3.0$  Hz, 0.3H), 4.82 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 14.5$  Hz, 0.3H), 7.24-7.32 (m, 7H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11.7, 11.8, 17.0, 19.9, 20.3, 20.4, 20.6, 22.1, 22.6, 23.0, 24.0, 32.3, 33.1, 33.5, 34.1, 38.4, 39.3, 39.9, 40.2, 40.4, 42.9, 44.7, 49.7, 49.9, 59.5, 59.9, 60.2, 60.4, 82.0, 84.8, 127.2, 128.3, 128.4, 128.5, 137.0, 137.1, 169.3, 169.8. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{23}H_{37}N_2O_2$ , 373.2855; encontrado, 373.2856.

**43**: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.45 (ddq,  $J = 13.5, 9.0, 7.5$  Hz, 1H), 1.65 (dq,  $J = 12.5, 8.5$  Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.16 (dddd,  $J = 13.0, 9.0, 6.5, 4.5$  Hz, 1H), 2.42 (qd,  $J = 9.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.16-3.19 (m, 2H), 4.42 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.6, 24.2, 24.4, 43.4, 45.0, 46.8, 127.6, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 136.8, 176.8. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$ , 204.1388; encontrado, 204.1392.



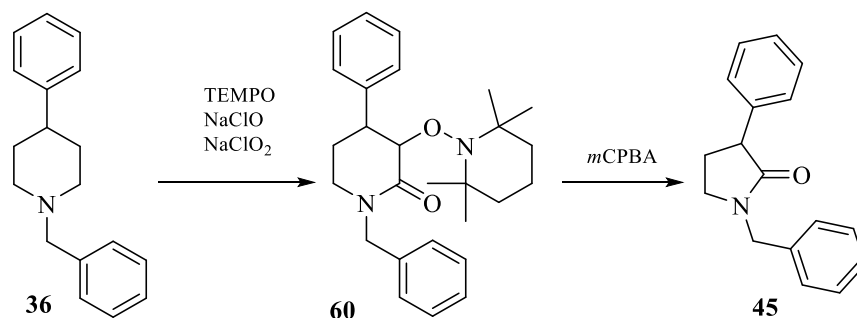
**1-Bencil-3-metilpirrolidin-2-ona 44**: Siguiendo el *protocolo de dos-etapas*, 0.58 g de **59** (79%) fue obtenido como un sólido blanco a partir de **35** (0.39 g, 2.06 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 9:1 a 5:1. Después, 47 mg de **44** (80%) fue obtenido como un aceite amarillo de **59** (0.11 g, 0.31 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 3:1.

**59**: Se reporta como una mezcla de diastereoisómeros (2:1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 7.0, 1.5$ Hz), 1.13-1.20 (m, 17.5H), 1.30-1.35 (m, 2H), 1.44-1.57 (m, 8.5H), 1.70-1.75 (m, 0.5H) 1.82-1.88 (m, 0.5H), 2.19-2.27 (m, 2H), 2.44-2.47 (m, 1H), 3.09-3.17 (m, 1.5H), 3.25 (ddd,  $J = 12.5, 7.0, 5.5$  Hz, 0.5H), 3.34 (ddd,  $J = 12.5, 6.5, 5.0$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 2.0, 1.0$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 14.5$  Hz, 0.5H), 4.24 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 3.0$  Hz, 0.5H), 4.82 (d,  $J = 14.5$  Hz, 0.5H), 4.87 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.22-7.33 (m, 7.5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.8, 16.6, 17.2, 20.4, 20.6, 24.6, 25.3, 31.0, 32.0, 32.4, 34.2, 40.1, 40.4, 40.5, 43.0, 44.5, 50.0, 50.1, 60.2, 83.3, 86.0, 127.3, 127.4, 128.5, 128.6, 128.7, 137.2, 137.3, 169.1, 170.1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_2$ , 359.2699; encontrado, 359.2701.

**44**: Los datos de RMN son idénticos a los reportados por Barker *et al*<sup>52</sup> RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.61 (dq,  $J = 12.5, 8.5$  Hz, 1H), 2.22 (dddd,  $J = 12.5, 8.5,$

<sup>52</sup> Barker, M.-D.; Dixon, R.-A.; Jones, S.; Marsch, B.-J. *Chem. Commun.* **2008**, 0, 2218-2220.

6.5, 4.5 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 3.19 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.26-7.30 (m, 1H), 7.32-7.35 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.6, 27.1, 36.9, 44.8, 46.8, 127.6, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 136.7, 177.6. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}$ , 190.1232; encontrado, 190.1233.



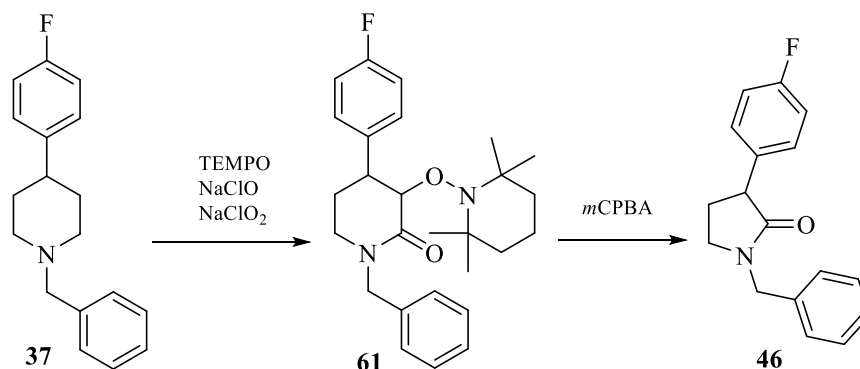
*1-Bencil-3-fenilpirrolidin-2-ona 45*: Siguiendo el *protocolo de dos-etapas*, 0.45 g del diastereoisómero **60a** (60%) y 45 mg del diastereoisómero **60b** (6%) fueron obtenidos a partir de **36** (0.45 g, 1.8 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/ $\text{AcOEt}$ , 14:1 a 9:1. Después, 59.2 mg de **45** (76%) fue obtenido como un aceite amarillo de **60** (0.13 g, 0.31 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/ $\text{AcOEt}$ , 9:1 a 5:1.

**60a**: aceite anaranjado claro. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (s, 12H), 1.32-1.33 (m, 1H), 1.49 (a, 5H), 1.77-1.83 (m, 1H), 2.49 (ddt,  $J = 14.0, 8.3, 6.0$  Hz, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 12.5, 8.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.35 (dt,  $J = 12.5, 5.8$  Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.28 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 2.0, 1.5$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 8H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.3, 20.3, 20.8, 26.2, 33.4, 34.0, 40.2 (2C), 42.7, 43.4, 50.2, 60.2, 60.6, 84.2, 126.7, 127.3 (2C), 127.5, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 128.8 (2C), 136.9, 141.1, 169.0. HRMS-EI  $m/z$ :  $[\text{M}]^+$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$  420.2777, encontrado 420.2752.

**60b**: aceite rosa. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.70 (s, 3H), 0.72 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.23 (a, 2H), 1.38-1.42 (m, 1H), 1.49 (a, 3H), 1.92-1.97 (m, 1H), 2.57-2.66 (m, 1H), 3.18-3.32 (m, 3H), 4.19 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 7.19-7.32 (m, 10H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.2, 20.2, 20.9, 22.9, 32.6, 33.3, 40.3, 40.5, 43.1, 45.5, 50.5, 60.1, 60.7, 82.4, 126.8, 127.5, 128.2 (2C), 128.5 (2C), 128.6

(2C), 129.0 (2C), 137.0, 140.2, 169.8. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{27}H_{37}N_2O_2$ , 421.2855; encontrado, 421.2852.

**45**: Los datos de RMN son idénticos a los reportados por Barde.<sup>53</sup>RMN  $^1H$ (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.09 (dtd,  $J = 13.0, 8.5, 7.5$  Hz, 1H), 2.49 (dddd,  $J = 13.0, 9.0, 7.5, 4.0$  Hz, 1H), 3.30 (dt,  $J = 10.0, 7.5$  Hz, 1H), 3.35 (ddd,  $J = 9.5, 8.5, 4.0$  Hz, 1H), 3.73 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 6H), 7.33-7.37 (m, 4H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 28.0, 45.0, 47.1, 48.3, 127.1, 127.7, 128.0 (2C), 128.3 (2C), 128.8 (4C), 136.6, 140.0, 174.9. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{18}NO$ , 252.1388; encontrado, 252.1387.



*1-Bencil-3-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona 46*: Siguiendo el *protocolo de dos-etapas*, 0.99 g del diastereoisómero **61a** (61%) y 97 mg del diastereoisómero **61b** (6%) fueron obtenidos a partir de **37** (1.0 g, 3.7 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ) y se eluyó con Hexanos/ $AcOEt/CH_2Cl_2$ , 10:1:1. Después, 61.4 mg de **46** (76%) fue obtenido como un aceite incoloro de **61** (0.13 g, 0.3 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ) y se eluyó con Hexanos/ $AcOEt$ , 9:1 a 3:1.

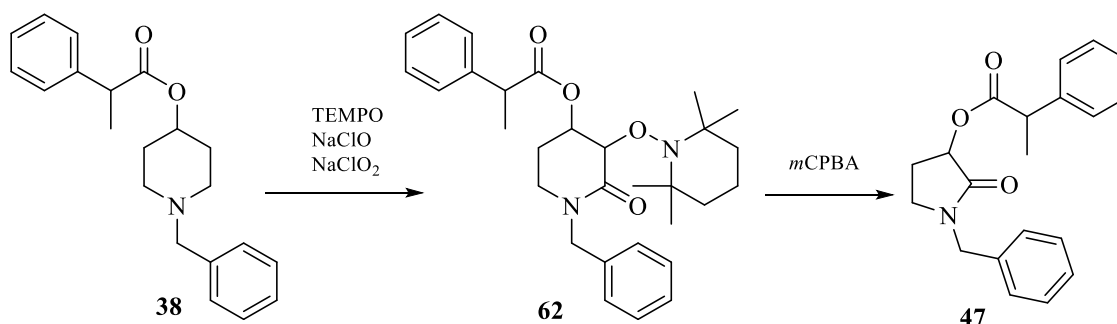
**61a**: Sólido blanco, p. f.: 98-99 °C. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.18 (s, 12H), 1.31-1.36 (m, 1H), 1.48 (a, 5H), 1.73-1.79 (m, 1H), 2.48 (dtd,  $J = 14.0, 8.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.00 (ddd,  $J = 12.5, 8.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.38 (dt,  $J = 12.5, 6.0$  Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.21 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.50 (dd,  $J = 2.0, 1.0$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 5H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17.2, 20.3, 20.8, 26.1, 33.4, 33.9, 40.2 (2C), 42.0, 43.2, 50.2, 60.1, 60.7, 84.4, 115.5 (d,  $^2J_{C-F} = 21.3$  Hz, 2C), 127.6, 128.5

<sup>53</sup> Barde, E.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6068-6071.

(2C), 128.8 (d,  $^3J_{C-F} = 8.8$  Hz, 2C), 128.9 (2C), 136.8 (d,  $^4J_{C-F} = 2.5$  Hz), 136.82, 161.6 (d,  $^1J_{C-F} = 243.8$  Hz), 168.8. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{27}H_{36}N_2O_2F$ , 439.2761; encontrado, 439.2759.

**61b**: Aceite incoloro. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.73 (s, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.25 (a, 2H), 1.40 (a, 1H), 1.49 (a, 3H), 1.90-1.96 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 3.18-3.29 (m, 3H), 4.20 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 7H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17.2, 20.2, 20.9, 23.2, 32.5, 33.4, 40.3, 40.5, 42.4, 45.3, 50.5, 60.1, 60.7, 82.4, 115.0 (d,  $^2J_{C-F} = 21.3$  Hz, 2C), 127.6, 128.6 (2C), 129.0 (2C), 129.9 (d,  $^3J_{C-F} = 7.5$  Hz, 2C), 135.9 (d,  $^4J_{C-F} = 2.5$  Hz), 136.9, 161.8 (d,  $^1J_{C-F} = 243.8$  Hz), 169.7. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{27}H_{36}N_2O_2F$ , 439.2761; encontrado, 439.2774.

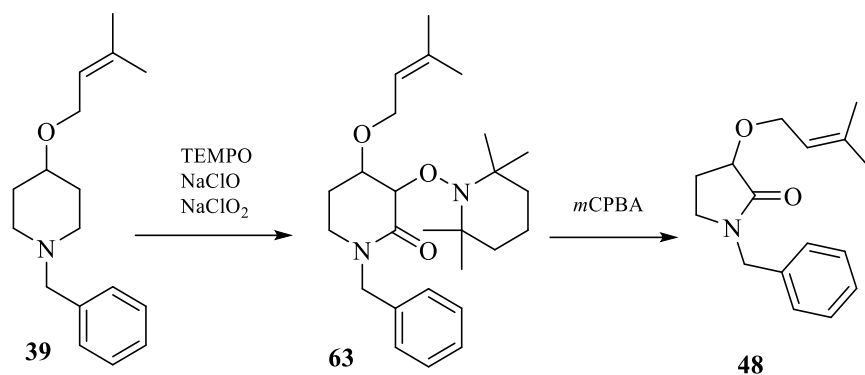
**46**: RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 2.06 (dq,  $J = 13.0, 8.5$  Hz, 1H), 2.49 (dddd,  $J = 12.8, 9.0, 7.5, 3.8$  Hz, 1H), 3.30 (dt,  $J = 9.5, 8.0$  Hz, 1H), 3.34 (td,  $J = 9.5, 3.5$  Hz, 1H), 3.71 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.00-7.05 (m, 2H), 7.21-7.37 (m, 7H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 28.0, 44.9, 47.2, 47.6, 115.7 (d,  $^2J_{C-F} = 21.3$  Hz, 2C), 127.8, 128.3 (2C), 128.9 (2C), 129.6 (d,  $^3J_{C-F} = 7.5$  Hz, 2C), 135.6 (d,  $^4J_{C-F} = 2.5$  Hz), 136.5, 162.0 (d,  $^1J_{C-F} = 243.8$  Hz), 174.7. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{17}NOF$ , 270.1294; encontrado, 270.1295.



*2-Fenil-propanoato de 1-bencil-2-oxopirrolidin-3-ilo 47*: Siguiendo el protocolo de dos etapas, 0.46 g de **62** (61%) fue obtenido como un aceite incoloro a partir de **38** (0.5 g, 1.55 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 12:1. Después, 48.5 mg de **47** (75%) fue obtenido como un aceite incoloro de **62** (0.1 g, 0.2 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 9:1 a 4:1.

**62:** Se reporta como una mezcla de estereoisómeros. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (a, 12H), 1.20 (a, 12H), 1.41 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.44 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.48 (a, 12H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 2.18 (dddd,  $J = 14.3, 10.0, 7.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.28 (dddd,  $J = 14.0, 10.0, 7.0, 3.0$  Hz, 1H), 2.76 (ddd,  $J = 12.5, 10.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.21 (ddd,  $J = 12.3, 7.0, 3.3$  Hz, 1H), 3.62 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.65 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 3.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.36 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 3.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.38 (q,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.41 (q,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.22-7.33 (m, 16H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.2 (2C), 18.0, 18.3, 20.3 (2C), 20.7 (2C), 22.6, 22.9, 33.3 (2C), 33.9 (2C), 40.3 (2C), 40.4 (2C), 42.0, 42.1, 45.4, 45.8, 50.1, 50.2, 60.6 (4C), 69.1, 69.5, 80.5 (2C), 127.3, 127.4, 127.5 (4C), 127.6 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 128.6 (4C), 128.8 (4C), 137.0 (2C), 139.9, 140.4, 167.1 (2C), 173.5 (2C). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_4$ , 493.3066; encontrado, 493.3067.

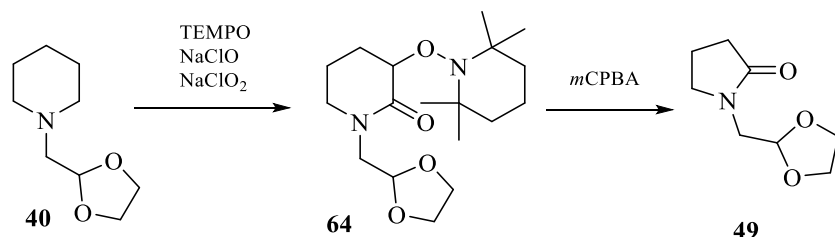
**47:** Se reporta como una mezcla de estereoisómeros. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.56 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.68 (ddt,  $J = 13.3, 9.0, 8.0$  Hz, 1H), 1.90 (ddt,  $J = 13.3, 9.3, 7.5$  Hz, 1H), 2.41 (dddd,  $J = 13.5, 8.0, 6.5, 3.5$  Hz, 1H), 2.47 (dddd,  $J = 13.5, 8.5, 7.5, 3.0$  Hz, 1H), 3.13-3.21 (m, 3H), 3.26 (td,  $J = 9.5, 3.0$  Hz, 1H), 3.84 (q,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.86 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.44-4.51 (m, 4H), 5.31 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.37 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 5H), 7.29-7.36 (m, 15H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.7, 18.8, 25.7, 25.8, 43.1, 43.2, 45.3, 45.5, 47.2 (2C), 71.5, 71.7, 127.3, 127.4, 127.6 (2C), 127.8 (2C), 128.0 (2C), 128.4 (4C), 128.8 (4C), 128.9 (4C), 135.7, 135.8, 140.0, 140.4, 170.0, 170.2, 174.1 (2C). HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ , 324.1600; encontrado, 324.1594.



*1-Bencil-3-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona 48*: Siguiendo el protocolo de dos etapas, 0.59 g de **63** (60%) fue obtenido como un aceite amarillo a partir de **39** (0.6 g, 2.31 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 12:1 a 9:1. Después, 54.4 mg de **48** (70%) fue obtenido como un aceite incoloro de **63** (0.13 g, 0.3 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 8:1:1.

**63**: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.140-1.20 (a, 12H), 1.34 (a, 1H), 1.49 (a, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.85-1.89 (m, 1H), 2.20 (dddd,  $J = 13.7, 10.5, 7.0, 3.2$  Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.28 (ddd,  $J = 12.0, 10.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.98 (dd,  $J = 11.5, 7.0$  Hz, 1H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.41 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.75 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 5.29 (aparente t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 5H). RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.1, 18.1, 20.2, 20.5, 23.5, 25.9, 33.3, 33.7, 40.2 (2C), 42.5, 49.9, 60.3 (2C), 65.3, 72.9, 81.1, 121.1, 127.0, 128.0 (2C), 128.4 (2C), 137.0 (2C), 168.3. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ , 429.3117; encontrado, 429.3112.

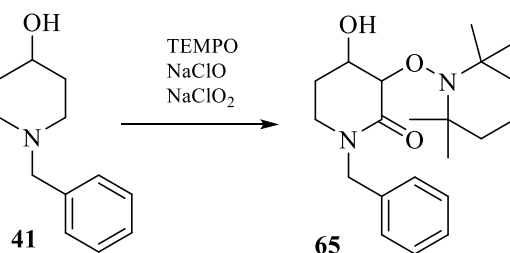
**48**: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.30 (dtd,  $J = 13.0, 7.8, 4.0$  Hz, 1H), 3.13 (ddd,  $J = 9.8, 7.8, 6.8$  Hz, 1H), 3.28 (ddd,  $J = 9.5, 8.5, 4.0$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 7.8, 6.8$  Hz, 1H), 4.21 (dd,  $J = 11.3, 7.3$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.47 (aparente d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.40 (m, 1H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.2, 26.0, 26.6, 43.4, 46.8, 66.8, 75.8, 120.7, 127.7, 128.3 (2C), 128.8 (2C), 136.1, 138.1, 172.9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ , 260.1651; encontrado, 260.1643.c



*1-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)pirrolidin-2-ona 49*: Siguiendo el *protocolo de dos-etapas*, 0.53 g de **64** (68%) fue obtenido como un aceite amarillo a partir de **40** (0.39 g, 2.28 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 4:1. Después, 31.8 mg de **49** (62%) fue obtenido como un aceite incoloro de **64** (0.1 g, 0.3 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt 1:4.

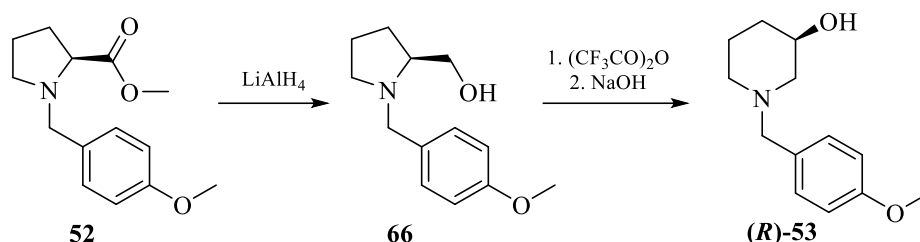
**64**: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (a, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.22 (a, 3H), 1.26-1.31 (m, 2H), 1.47 (a, 4H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 3H), 3.37 (dt,  $J = 12.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.46 (dd,  $J = 13.8, 4.8$  Hz, 1H), 3.53 (ddd,  $J = 12.5, 7.3, 5.3$  Hz, 1H), 3.57 (dd,  $J = 14.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 2H), 4.33 (t,  $J = 5.3$  Hz, 1H), 5.04 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.3, 19.3, 20.4, 20.7, 27.3, 33.1, 34.3, 40.4 (2C), 48.5, 50.0, 59.9, 60.7, 64.9 (2C), 80.8, 102.2, 170.1. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ , 341.2440; encontrado, 341.2438.

**49**: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03 (quint,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.40 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 3.47 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H), 3.53 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.84-3.91 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 4.98 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.3, 30.8, 45.5, 48.8, 65.1 (2C), 102.2, 175.7. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$ , 172.0974; encontrado, 172.0978.



*1-Bencil-4-hidroxi-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 65*: Siguiendo el *protocolo de dos-etapas*, 0.49 g de **65** (68%) fue obtenido como un sólido blanco a partir de **41** (0.38 g, 2.0 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 5:1 a 2:1. P. f.: 175-177 °C.

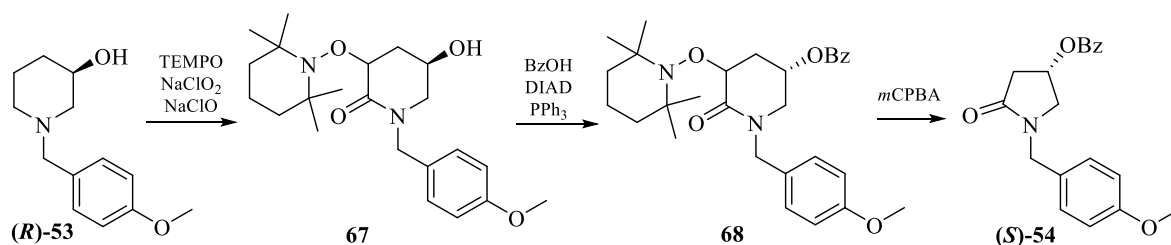
**65**: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.51-1.64 (5H), 1.78 (dtd, *J* = 13.5, 10.8, 6.5 Hz, 1H), 2.06 (dq, *J* = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 10.8, 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 6.25 (a, 1H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.2, 20.9 (2C), 28.3, 32.5, 34.5, 40.1, 40.5, 43.6, 49.9, 60.6, 62.3, 70.5, 82.4, 127.6, 128.3 (2C), 128.7 (2C), 136.8, 166.5. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 361.2491; encontrado, 361.2477.



*(R)*-1-(4-Metoxibencil)piperidin-3-ol (**R**)-**53**: A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (0.84 g, 22.22 mmol) en THF anhidro (22 mL) fue añadida una solución de **52**<sup>54</sup> (2.77 g, 11.11 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente por 8 h. En seguida, la reacción se enfrió a 0 °C y 10 mL de H<sub>2</sub>O se adicionaron. La reacción se filtró y se lavó con AcOEt (5 × 15 mL); y el disolvente fue removido a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 × 10 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente fue removido bajo presión reducida generando **66**, el cual fue empleado en la siguiente reacción sin previa purificación. A una solución del crudo de reacción en THF (24 mL) fue añadido lentamente anhídrido trifluoroacético (1.54 mL, 11.1 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos, la reacción se calentó a 120 °C en un tubo sellado empleando un baño de aceite por 12 h. La reacción se enfrió a 0 °C y una solución 3.5 M de NaOH (24 mL) fue añadida. Posteriormente, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 4 h. EL disolvente fue evaporado a presión reducida, y la fase acuosa fue extraída con AcOEt (5 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con AcOEt/MeOH, 9:1 para dar 2.2 g (90%) de (**R**)-**53** como un sólido crema. P. f.: 77-79

<sup>54</sup> Reddy, K. S.; Ramesh, M.; Srimai, V.; Bose, K. S. C.; Satyender, A.; Parthasarathy, T. *Der Pharma Chemica* **2016**, 6, 267-271.

°C.  $[\alpha]_D^{20} +15.1$  ( $c$  3.0,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47-1.64 (m, 3H), 1.74-1.82 (m, 1H), 2.26 (a, 1H), 2.45 (a, 3H), 2.72 (a, 1H), 3.44 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.46 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.79 (a, 4H), 6.85 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.20 (aparente d,  $J = 9.0$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.7, 31.8, 53.4, 55.4, 60.1, 62.4, 66.3, 113.7 (2C), 130.3, 130.4 (2C), 158.9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ , 222.14940; encontrado, 222.14904.



**Benzoato de (S)-1-(4-metoxibencil)-5-oxopirrolidin-3-ilo (S)-54:** Siguiendo el *protocolo de dos-etapas*, 0.51 g de **67** (64%) fue obtenido como un sólido amarillo a partir de **(R)-53** (0.45 g, 2.03 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 5:1 a 1:1. Después, una mezcla de **67** (0.39 g, 1.0 mmol),  $\text{PPh}_3$  (0.26 g, 1.0 mmol) y ácido benzoico (0.12 g, 1.0 mmol) en THF (20 mL) fue adicionado DIAD (0.24 mL, 1.2 mmol) a 0 °C. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Concluida la reacción, 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  fueron adicionados y la reacción fue extraída con AcOEt ( $4 \times 10$  mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con AcOEt/MeOH, 7:1 para dar 0.23 g (46%) de **68a** y 0.23 g (46%) de **68b**. Continuando con el *protocolo de dos-etapas*, 0.16 g de **(S)-54** (73%) fueron obtenidos como un aceite amarillo a partir de **68** (0.34 g, 0.69 mmol). Se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 3:2.

**67:** Se reporta como una mezcla de diastereoisómeros (1.2:1). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14 (a s, 26.6H), 1.32-1.35 (m, 2.2H), 1.48 (a, 11H), 1.92-1.97 (m, 1.2H), 2.17 (dt,  $J = 14.5, 4.5$  Hz, 1H), 2.29 (dt,  $J = 14.5, 4.5$  Hz, 1H), 2.44 (dt,  $J = 14.0, 5.5$  Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 12.8, 4.8$  Hz, 1.2H), 3.35-3.42 (m, 2H), 3.58 (dd,  $J = 12.8, 4.8$  Hz, 1.2H), 3.78 (s, 3.6H), 3.79 (s, 3H), 4.03-4.05 (m, 1H), 4.20 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.25-4.30 (m, 1.2H), 4.34 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1.2H), 4.44-4.47 (m, 2.2H), 4.64 (d,  $J = 14.5, 1.2$  Hz), 4.75 (d,  $J = 14.0, 1$  Hz), 6.84

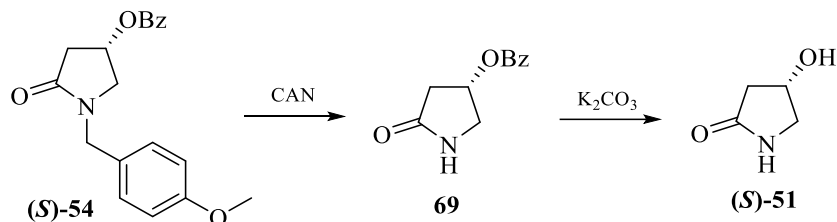
(aparente d,  $J = 8.0$  Hz, 4.4H), 7.19-7.22 (m, 4.4H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.2 (2C), 20.2 (2C), 20.7 (2C), 33.2 (2C), 34.1 (2C), 35.1, 36.4, 40.1 (2C), 40.2 (2C), 49.6 (2C), 52.7, 53.8, 55.4 (2C), 60.3 (4C), 63.3, 63.7, 79.9, 81.7, 114.1 (4C), 128.7, 128.9, 130.0 (2C), 130.1 (2C), 159.1, 159.2, 168.9, 169.4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ , 391.2597; encontrado, 391.2594.

**68a**: Sólido blanco. P. f.: 113-114 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.0$  ( $c = 2.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (s, 9H), 1.20 (s, 3H), 1.31-1.32 (m, 1H), 1.42-1.54 (m, 5H), 2.08 (td,  $J = 14.5$ , 4.8 Hz, 1H), 2.77 (ddd,  $J = 14.5$ , 7.5, 4.5 Hz, 1H), 3.38 (dd,  $J = 14.0$ , 2.0 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.93 (dd,  $J = 14.0$ , 4.5 Hz, 1H), 4.04 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.51 (t,  $J = 4.51$  Hz, 1H), 4.99 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.36-5.40 (m, 1H), 6.71 (aparente d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.20 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.39 (td,  $J = 7.0$ , 1.5 Hz, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.0$ , 1.5 Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.2, 20.1, 21.0, 33.3 (2C), 33.8, 40.0, 40.1, 48.9, 49.2, 55.2, 60.0, 60.5, 67.4, 80.8, 114.0 (2C), 128.4 (2C), 128.7, 129.7 (3C), 130.1 (2C), 133.3, 159.1, 165.9, 169.8. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5$ , 495.2859; encontrado, 495.2866.

**68b**: Sólido blanco. P. f.: 94-97 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 37.1$  ( $c = 2.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.31-1.32 (m, 1H), 1.48-1.59 (m, 5H), 2.17 (ddd,  $J = 14.5$ , 7.5, 4.5 Hz, 1H), 2.72 (ddd,  $J = 14.5$ , 8.0, 5.5 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.48 (dd,  $J = 7.5$ , 5.5 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 5.23 (m, 1H), 6.78 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.21 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.41 (td,  $J = 7.0$ , 1.5 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.90 (dd,  $J = 8.0$ , 1.5 Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.2, 20.3, 20.8, 33.2, 34.1, 34.4, 40.2, 40.3, 48.1, 49.5, 55.2, 60.1, 60.6, 66.7, 80.7, 114.1 (2C), 128.4 (2C), 128.8, 129.7 (3C), 129.9 (2C), 133.3, 159.2, 165.9, 170.3. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_5$ , 495.2859; encontrado, 495.2864.

**(S)-54**:  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 46.9$  ( $c = 2.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.70 (dd,  $J = 18.0$ , 2.5 Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 18.0$ , 7.5 Hz, 1H), 3.37 (dd,  $J = 11.5$ , 2.0 Hz, 1H), 3.72 (dd,  $J = 11.5$ , 6.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.41 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.48-5.52 (m, 1H), 6.83 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.18 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.44 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.58 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 8.0$ , 1.0 Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 38.1, 45.8, 52.9, 55.3, 67.6, 114.2 (2C), 127.9, 128.6 (2C), 129.4, 129.5 (2C), 129.7 (2C),

133.5, 159.3, 166.1, 171.7. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{19}H_{20}N_1O_4$ , 326.1392; encontrado, 326.1389.



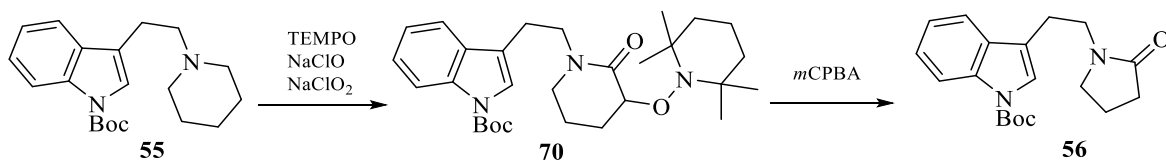
*Benzoato de (S)-5-oxopirrolidin-3-ilo (S)-51*: A una solución de **(S)-54** (0.08 g, 0.25 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 mL) a 0 °C fue adicionada una solución de CAN (0.4 g, 0.74 mmol) en H<sub>2</sub>O (1.2 mL). La mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente, y después 3 mL de H<sub>2</sub>O fueron añadidos. Las fases resultantes fueron separadas, y la fase acuosa fue extraída con AcOEt (3 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente fue removido bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con Hexano/AcOEt, 1:8 para dar 33.3 mg (65%) de **69** como un sólido blanco. P. f.: 95-96 °C.  $[\alpha]_D^{20}$  - 82.2 ( $c = 1.55$ , CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.58 (dd,  $J = 18.0, 2.5$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 18.0, 7.0$  Hz, 1H), 3.58 (ddd,  $J = 11.5, 1.5, 1.0$  Hz, 1H), 3.89 (dd,  $J = 11.5, 6.0$  Hz, 1H), 5.63-5.66 (m, 1H), 6.86 (a, 1H), 7.46 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.04 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 37.1, 49.1, 70.2, 128.6 (2C), 129.5, 129.8 (2C), 133.6, 166.2, 176.0. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>1</sub>O<sub>3</sub>, 206.08172; encontrado, 206.0820.

*(S)-4-Hidroxipirrolidin-2-ona (S)-51*: A una solución de **69** (0.02 g, 0.097 mmol) en una mezcla de MeOH:THF (4:1; 4.9 mL) fue adicionado K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.02 g, 0.145 mmol) a 0 °C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción fue filtrada, y el disolvente fue evaporado a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y fue eluida con CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 8:1 para dar 8 mg (82%) de **(S)-51** como un sólido blanco. P. f.: 151-153 °C. [Lit.<sup>55</sup>  $[\alpha]_D^{20} - 54.2$  ( $c = 1.0$ , H<sub>2</sub>O)].  $[\alpha]_D^{20} - 48.9$  ( $c = 0.4$ , H<sub>2</sub>O).

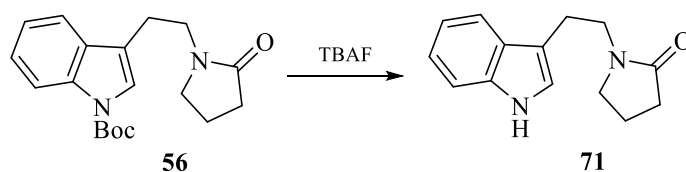
<sup>55</sup> Kano, O.; Miyauchi, M.; Kawamoto, I. *Heterocycles* **2000**, 53, 173-181.

Los datos de RMN son idénticos a los reportados por Huang *et al.*<sup>56</sup> RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 2.23 (dd, *J* = 17.5, 1.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 17.5, 6.3 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.57-4.59 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 39.4, 51.2, 66.6, 179.2.



*3-(2-(2-Oxopirrolidin-1-ilo)etil)-1H-indol-1-carboxilato de tert-butilo 56*: Siguiendo el protocolo de dos-etapas, 0.39 g de **70** (78%) fue obtenido a partir de **55** (0.33 g, 1.0 mmol). Se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con Hexanos/AcOEt, 5:1. A una solución de **70** (0.15 g, 0.3 mmol) en 10 mL de Et<sub>2</sub>O a 0 °C fue añadido *m*-CPBA (1.5 mmol) por 10 minutos. Transcurridos 10 minutos, a la mezcla de reacción se adicionó NEt<sub>3</sub> (3.6 mmol) y 5 mL de H<sub>2</sub>O. Las fases resultantes fueron separadas, y la fase acuosa fue extrahida con Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>) y se eluyó con Hexano/AcOEt, 1:3 para dar 65 mg (66%) de **56** como un aceite incoloro.

**56**: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67 (s, 9H), 1.96 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.13 (a, 1H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18.1, 23.3, 28.3 (3C), 31.1, 42.7, 47.8, 83.6, 115.4, 117.7, 118.9, 122.6, 123.1, 124.6, 130.5, 135.6, 149.8, 175.1.



*1-(2-(1H-Indol-3-il)etil)pirrolidin-2-ona 71*: A una solución de **56** (0.06 g, 0.18 mmol) en 0.5 mL de THF anhidro fue adicionado TBAF (1.8 mL, 1.8 mmol) a temperatura ambiente.

<sup>56</sup> Huang, P. Q.; Zheng, X.; Wang, S. L.; Ye, J. L.; Jin, L. R.; Chen, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3309-3317.

La mezcla de reacción fue calentada a reflujo y monitoreada por cromatografía en capa fina. Una vez concluida la reacción, fue enfriada a temperatura ambiente y 1 mL de H<sub>2</sub>O fue adicionado. Después, el disolvente orgánico fue evaporado a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con CHCl<sub>3</sub> (3 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>: Hexano/AcOEt, 1:7] para dar 33.7 mg (82%) de **71** como un sólido blanco. P. f.: 133-136 °C.

Los datos de RMN son idénticos a los reportados por Hénin *et al.*<sup>57</sup> RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 8.38 (a, 1H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 18.1, 23.4, 31.3, 43.1, 47.7, 111.4, 112.9, 118.6, 119.4, 122.0, 122.1, 127.5, 136.4, 175.2. HRMS-EI *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 328.1787; encontrado, 328.1778.

---

<sup>57</sup> Hénin, J.; Noé, E.; Laronze, J.-Y. *Synthesis* **2001**, *11*, 1693-1703.

## CAPÍTULO 2. Lactamización deconstructiva selectiva en la síntesis total de la Cuscutamina

---

*“Hemos viajado desde 1828 y el interés asociado a la Síntesis Total ha desaparecido”*  
- Sir Robert Robinson<sup>58</sup>

### 2.1. Introducción

El análisis retrosintético es una herramienta fundamental en la síntesis de productos naturales que se convierte en una labor artística cuando se hace uso de transformaciones singulares para la construcción de moléculas complejas. Está claro que las metodologías sintéticas existentes han encaminado la planificación de rutas sintéticas hacia la construcción de estructuras complejas de forma rápida y eficaz, mientras que en otros casos la síntesis total ha potenciado la creatividad del químico sintético para diseñar “nuevas” transformaciones químicas. Por tal motivo, el desarrollo de nuevas metodologías para la funcionalización C-H, y de métodos selectivos para la ruptura y subsecuente formación de enlaces abren un nuevo panorama en el pensamiento retrosintético.

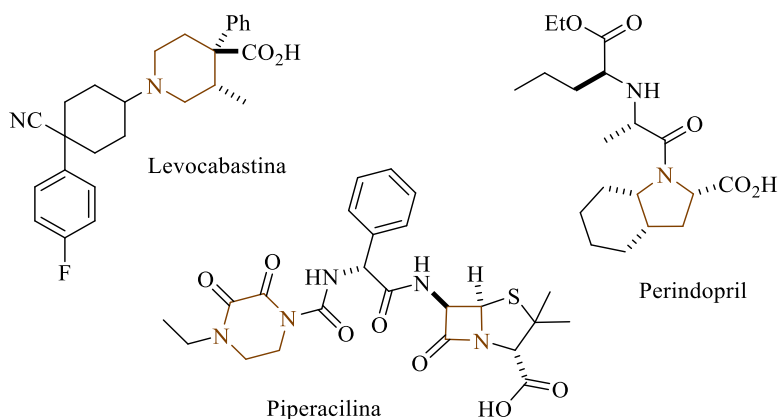
Entre la diversidad de moléculas pequeñas con aplicación farmacéutica se ha reportado que un gran número de medicamentos presentan sistemas azacíclicos en su estructura (59% de fármacos de moléculas pequeñas contienen al menos un sistema heterocíclico), siendo las piperidinas, piridinas y piperazinas los anillos más habituales (Figura 4).<sup>59</sup> En consecuencia, la lactamización deconstructiva desarrollada por nuestro grupo de investigación se incorpora a los conocidos métodos de funcionalización C-H de aminas cíclicas<sup>60</sup> como una herramienta innovadora, que además prescinde del uso de metales de transición para la modificación estructural de sistemas *N*-heterocíclicos.

---

<sup>58</sup> Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4751-4755.

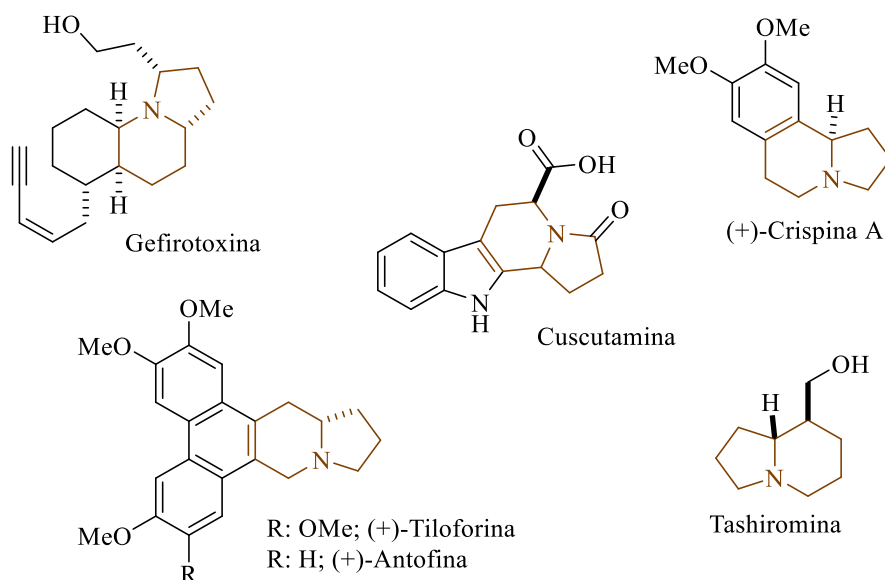
<sup>59</sup> Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257-10274.

<sup>60</sup> a) He, Y.; Zheng, Z.; Yang, J.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4582-4606.  
b) Mitchell, E. A.; Peschiulli, A.; Lefevre, N. Meerpoel, L.; Maes, B. U. W. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092-10142. c) Campos, K. R. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1069-1084.



**Figura 4.** Fármacos con *N*-heterociclos en su estructura.

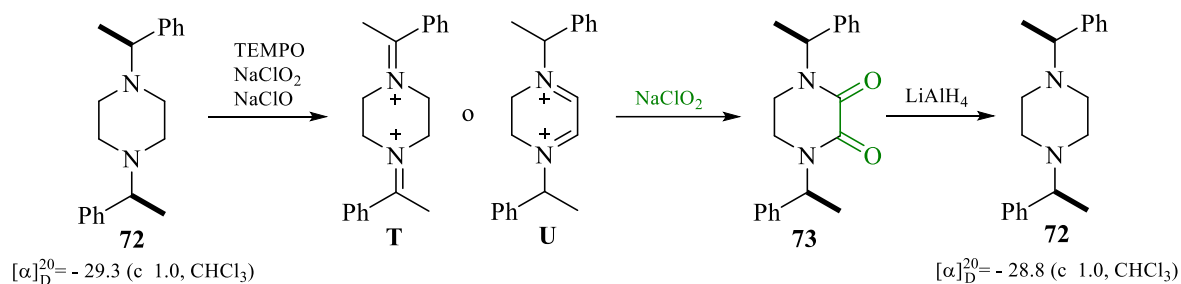
La metodología de deconstrucción de piperidinas para la formación de anillos  $\gamma$ -lactámicos descrita en el capítulo anterior se desarrolló empleando sistemas simples. La efectividad de la metodología tenía que probarse en alcaloides estructuralmente más complejos que presentaran uno o más anillos fusionados en una gran diversidad de arreglos (Figura 5).<sup>61</sup>



**Figura 5.** Productos naturales con sistemas *N*-heterocíclicos fusionados.

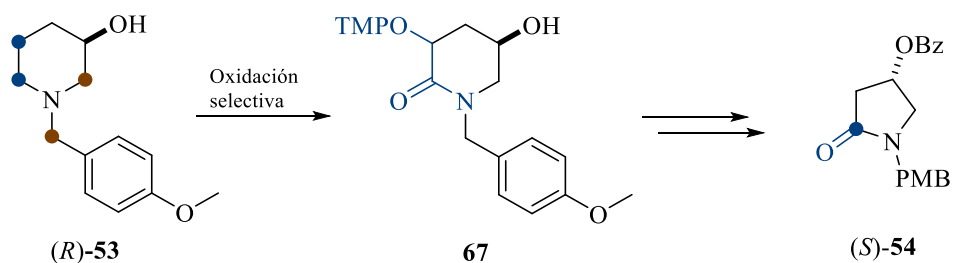
<sup>61</sup> a) Gellert, E. *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 50-73. b) Renner, J.; Thakur, A.; Rutz, P. M.; Cowley, J. M.; Evangelista, J. L.; Kumar, P.; Prater, M. B.; Stolley, R. M.; Louie, J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 924-928. c) Quevedo-Acosta, Y.; Jurberg, I. D.; Gamba-Sánchez, D. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 239-243. d) Ratmonova, N. K.; Andreev, I. A.; Leontiev, A. V.; Momotova, D.; Novoselov, A. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I. V. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131031.

En el año 2018, el trío oxidativo NaClO, NaClO<sub>2</sub> y TEMPO fue aplicado en la oxidación de piperazinas y morfolinas a sus correspondientes 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas, respectivamente (ver esquema 14, página 14). En este reporte se expuso que el proceso de funcionalización C-H de piperazinas transcurre selectivamente en los carbonos endocíclicos en lugar de los carbonos bencílicos (Esquema 26). Lo anterior fue comprobado en la oxidación dual de la piperazina ópticamente activa **72** hacia la 2,3-dicetopiperazona **73**. La reducción con LiAlH<sub>4</sub> regeneró a **72** no observándose la erosión de su actividad óptica lo que sugirió la ausencia de un intermediario iminio **T** exocíclico y la presencia de un intermediario iminio **U** endocíclico (Esquema 26).



**Esquema 26.** Prueba estereoquímica de oxidación selectiva C-H.

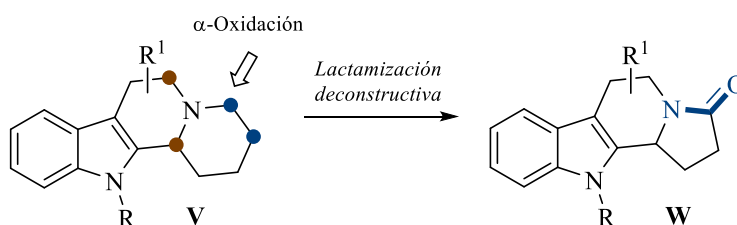
Tal y como se describió en la primera oxidación de piperazinas, un resultado interesante fue observado en la preparación de la (4*S*)-4-hidroxi-2-pirrolidinona (*S*)-**51** (ver esquema 24, página 25), en la cual (*R*)-**53** fue doblemente oxidado de manera selectiva a la 3-alcóxiaminolactama **67** y posteriormente fue transformada a la lactama quiral (*R*)-**54**. La preferencia por los hidrógenos metilénicos (color azul) sobre los otros hidrógenos permite obtener a la lactama (*R*)-**54** de manera directa y en buen rendimiento químico (Esquema 27).



**Esquema 27.** Oxidación selectiva de la piperidina (*R*)-**53**.

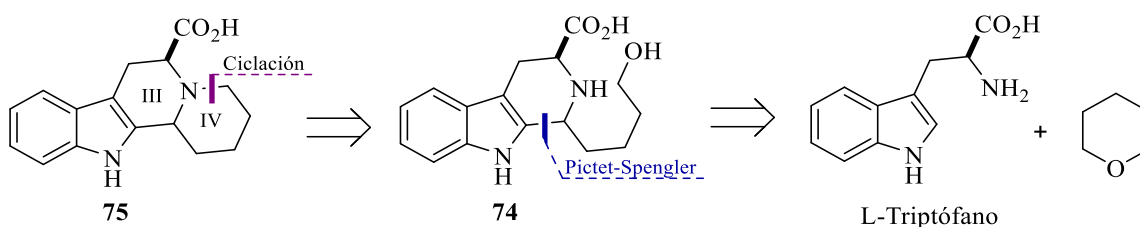
## 2.2. Objetivo y planteamiento inicial

Con estos antecedentes, nos propusimos estudiar la selectividad de la lactamización deconstructiva en azaciclos fusionados. Para ello se planteó la construcción del sistema indoloquinolizidinico **V** debido a que presenta tres sitios de viable funcionalización en su estructura (Esquema 28). Se conjeturó que el carácter cinético de la funcionalización C-H jugaría un rol importante en la selectividad de este sistema y, por lo tanto, que la oxidación sería dirigida a los carbonos metilénicos menos obstaculizados (en color azul) generando el indolizino[8-7b]indol **W** (Esquema 28).



**Esquema 28.** α-Oxidación selectiva de indoloquinolizidinas.

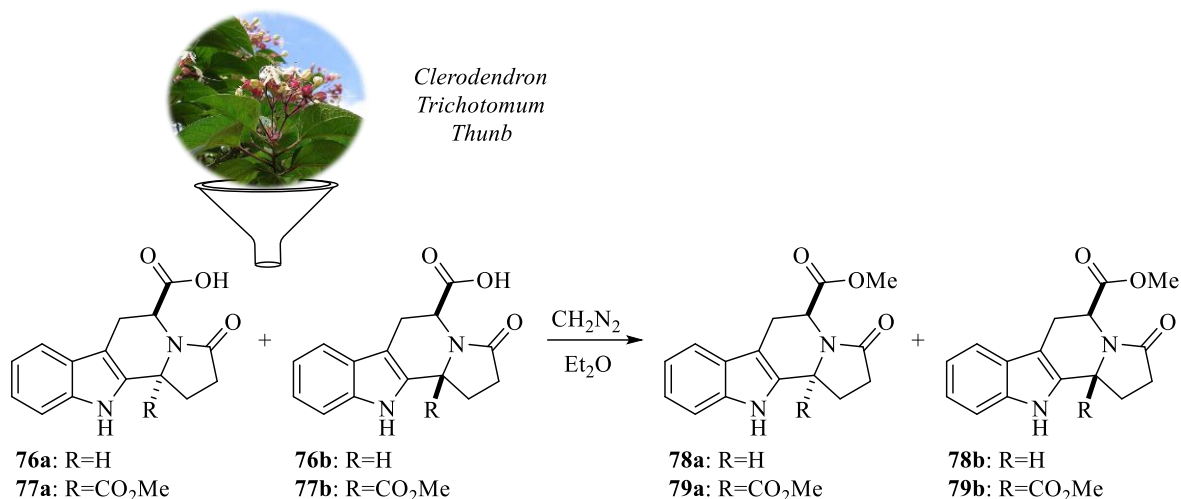
El análisis retrosintético propuesto para la construcción del sistema **V** sugirió la construcción del anillo III a partir de L-triptófano y 3,4-dihidro-2H-pirano a través de una ciclación tipo Pictet-Spengler. La conversión del fragmento hidroxilo en un buen grupo saliente en **74** conduciría a la formación del anillo IV en **75** vía una sustitución nucleofílica bimolecular (Esquema 29).



**Esquema 29.** Análisis retrosintético del sistema indoloquinolizidínico **75**.

### 2.3. Cuscutamina

El sistema indolozino[8,7-b]indol **W** se encuentra en alcaloides aislados de los frutos de la planta *Clerodendron Trichotomum Thunb* por Irikawa y colaboradores en el año 1982 como una mezcla de derivados carboxílicos **76a**, **76b**, **77a** y **77b**, y reportados como sus correspondientes ésteres metílicos **78a**, **78b**, **79a** y **79b** (Esquema 30).<sup>62</sup>



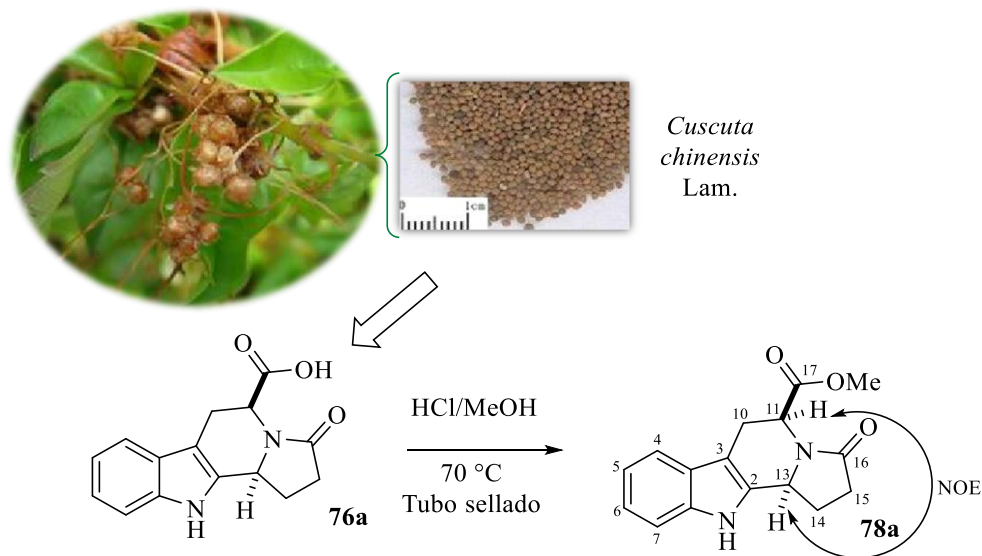
**Esquema 30.** Compuestos obtenidos de *Clerodendron Trichotomum Thunb*.

Sin embargo, no fue hasta el año de 1994 cuando el grupo de Nohara aisló y caracterizó la Cuscutamina **76a** de los frutos secos de *Cuscuta chinensis* Lam,<sup>63</sup> determinando su configuración absoluta por correlación química con el derivado éster **78a** preparado por este mismo grupo de investigación. Nohara observó a través de técnicas espectroscópicas interacciones NOE entre los hidrógenos H<sub>11</sub> y H<sub>13</sub> en **78a** que le llevaron a proponer una relación *sin* en el producto aislado **76a** (Esquema 31).<sup>64</sup>

<sup>62</sup> a) Toyoda, Y.; Kumagai, H.; Irikawa, H.; Okumura, Y. *Chem. Lett.* **1982**, 903-906. b) Irikawa, H.; Toyoda, Y.; Kumagai, H.; Okumura, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 880-887.

<sup>63</sup> Donnapee, S.; Li, J.; Yang, X.; Ge, A.-h.; Donkor, P. O.; Gao, X.-m.; Chang, Y.-x. *J. Ethnopharmacol.* **2014**, 157, 292-308.

<sup>64</sup> Yahara, S.; Domoto, H.; Sugimura, C.; Nohara, T.; Niiho, Y.; Nakajima, Y.; Ito, H. *Phytochemistry* **1994**, 37, 1755-1757.

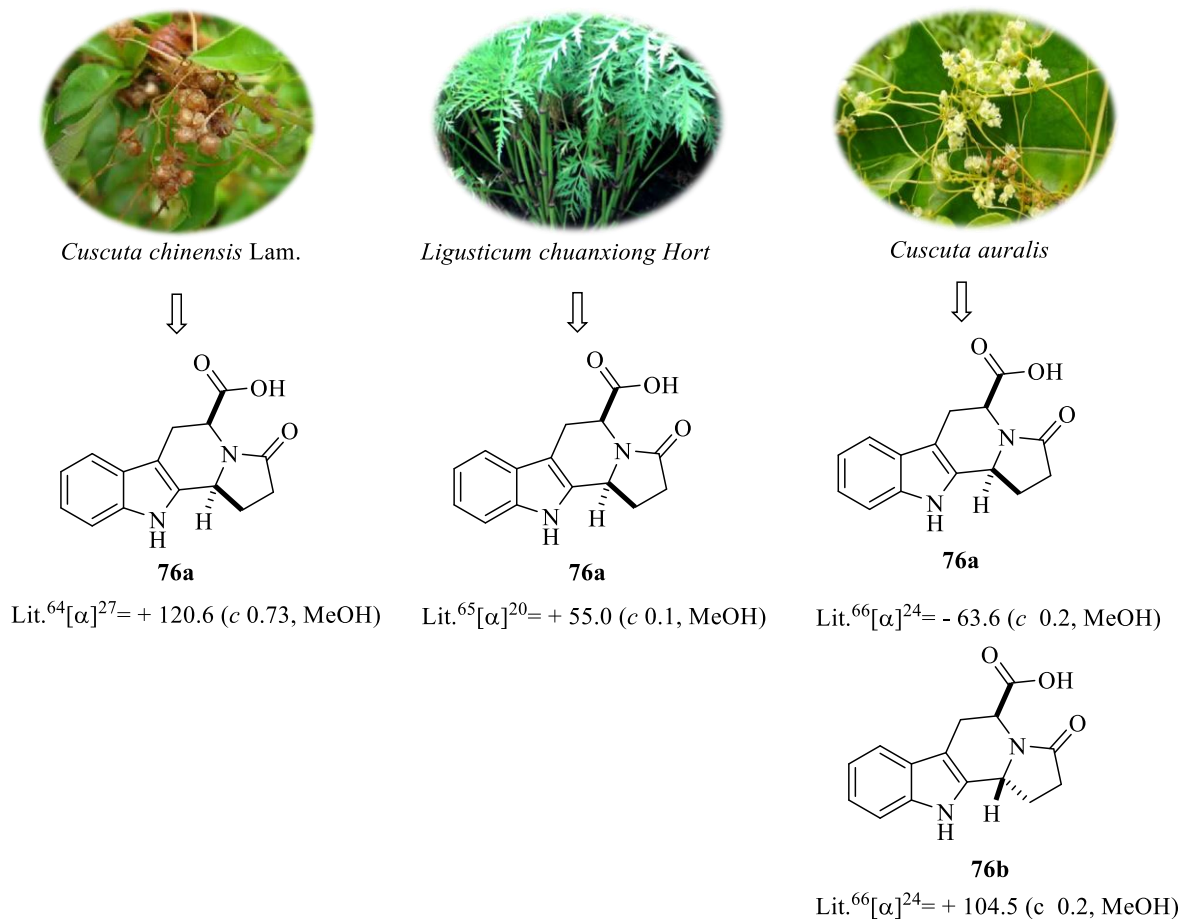


**Esquema 31.** Cuscutamina aislada de *Cuscuta chinensis*.

Catorce años más tarde, Zhang y colaboradores aislaron del rizoma de *Ligusticum chuanxiong* Hort diez compuestos entre los cuales se encontraba la Cuscutamina **76a**. A pesar de que en dicho reporte se encontró una similitud en el signo de rotación óptica con el valor reportado por el grupo nipón, el disolvente empleado para el análisis de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  generó incertidumbre con relación a la obtención de la molécula referida.<sup>65</sup> Esto comenzó a tomar relevancia cuando el grupo de investigación de Rho y Yoon, en ese mismo año, reportaron la extracción de los diastereoisómeros **76a** y **76b** de la planta *Cuscuta auralis* haciendo el señalamiento de la clara discrepancia en el valor de rotación óptica reportado por Nohara y en consecuencia también con el valor del grupo de Zhang. Sumado a lo anterior, cuando se compararon los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de la molécula **76b** reportada por Rho y de **76a** reportada por Zhang se observaron desplazamientos químicos idénticos a pesar de mostrar una estereoquímica distinta en  $\text{C}_{13}$  (Figura 6).<sup>66</sup>

<sup>65</sup> Zhang, X.; Han, B.; Feng, Z.-M.; Yang, Y.-N.; Jiang, J.-S.; Zhang, P.-C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1423–1430.

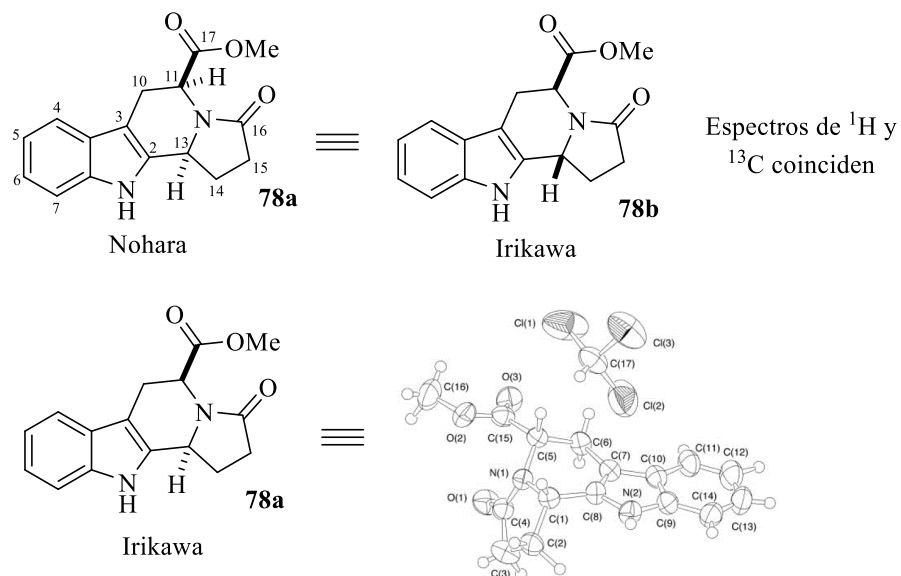
<sup>66</sup> Rho, T.; Yoon, K. D. *J. Sep. Sci.* **2018**, *41*, 2169–2177.



**Figura 6.** Rotación óptica de los estereoisómeros aislados de la Cuscutamina.

Adicionalmente, cuando nos remitimos a los resultados espectroscópicos reportados por Irikawa se llegó a la conclusión de que el producto de esterificación **78a** obtenido por Nohara a partir de **76a** muestra una estereoquímica errónea en C<sub>13</sub>, puesto que el espectro de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **78a** reportado por Nohara es similar a los espectros de **78b** reportados por Irikawa, quien en el año 2001 confirmó la estructura de **78a** por difracción de Rayos X de monocristal<sup>67</sup> (Esquema 32).

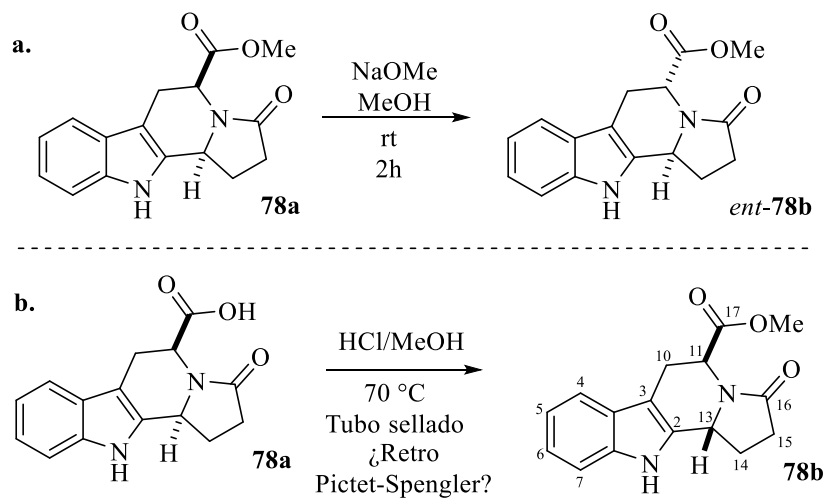
<sup>67</sup> Adachi, K.; Irikawa, H.; Shiratori, K.; Sugiyama, Y.; Kawata, S. *CrystEngComm* **2001**, *3*, 128-130.



**Esquema 32.** Análisis de la estereoquímica reportada para **78a** y **78b**.

Si bien esta información podría esclarecer el problema estructural de la Cuscutamina reportada por Nohara se requiere de un análisis adicional, pues derivado del estudio realizado por Irikawa<sup>62b</sup> en 1989 se demostró que existe una mayor estabilidad en el estereoisómero **78b** que en **78a** como resultado de las interacciones estéricas entre el grupo carboxilato y el anilo  $\gamma$ -lactámico al observar la transformación de **78a** al enantiómero de **78b** en medio básico (Esquema 33a). Una nueva incógnita surge: ¿acaso existe la posibilidad de que la molécula reportada por Nohara sea correcta y la epimerización en C<sub>13</sub> se efectuó a través de un proceso retro-Pictet-Spengler originando el estereoisómero más estable? (Esquema 33b).<sup>68</sup>

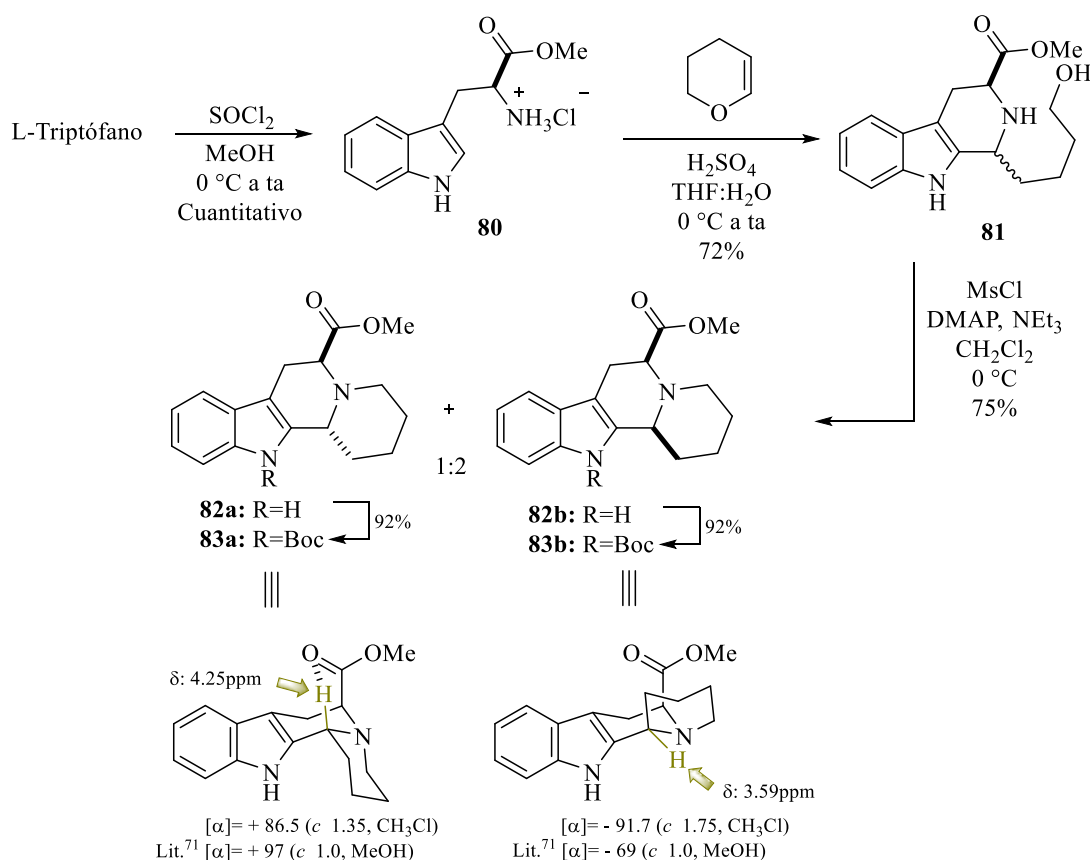
<sup>68</sup> a) Calcaterra, A.; Mangiardi, L.; Monache, G. D.; Quanglio, D.; Balducci, S.; Berardozzi, S.; Iazzetti, A.; Franzini, R.; Botta, B.; Ghirga, F. *Molecules* **2020**, *25*, 414. b) Clezy, P. S.; Duncan, M. W.; Smythe, G. A. *Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 483-491.



Esquema 33. Epimerización de **78a** en medio básico.

## 2.4. Discusión de resultados

La construcción del sistema planteado dio inicio con la esterificación del fragmento carboxílico de L-triptófano empleando  $\text{SOCl}_2$  en MeOH de  $0\text{ }^\circ\text{C}$  a temperatura ambiente generando de forma cuantitativa el compuesto **80** (Esquema 34).<sup>69</sup> La reacción tipo Pictet-Spengler empleando el clorhidrato del metil éster L-triptófano **80** y el equivalente carbonílico del 3,4-dihidro-2H-pirano generado *in situ* en medio ácido, dio lugar al amino alcohol **81** en un 72% de rendimiento (Esquema 34).<sup>70</sup> La mezcla inseparable de diastereoisómeros **81** se hizo reaccionar con MsCl en medio básico favoreciendo la ciclación intramolecular y formación de **82a** y **82b** en una relación 1:2 en un 75% de rendimiento (Esquema 34).



**Esquema 34.** Síntesis de los tetraciclos **83a** y **83b** a partir de L-triptófano.

<sup>69</sup> Kovvuri, J.; Nagaraju, B.; Nayak, L. V.; Akunuri, R.; Rao, N. M. P.; Ajitha, A.; Nagesh, N.; Kamal, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *143*, 1563-1577.

<sup>70</sup> a) Fadel, A.; Lahrache, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1780-1784. b) Groves, L. H.; Swan, G. A. *J. Chem. Soc.* **1952**, 650-661. c) Badenock, J. C.; Gribble, G. W. *Org. Prep. Proced. Int.* **2018**, *50*, 449-453.

La estereoquímica del nuevo centro estereogénico formado en primera instancia fue establecida con el desplazamiento químico del H<sub>13</sub>, gracias a que el apantallamiento magnético del grupo carbonilo sugiere una aproximación espacial con el hidrógeno en cuestión. Debido a que H<sub>13</sub> en el diastereoisómero **82a** posee un desplazamiento químico mayor al observado en **82b** se sugiere una relación *cis* para el primer diastereoisómero aislado. Adicionalmente al comparar los espectros de RMN de <sup>1</sup>H reportados por Rapoport<sup>71</sup> y colaboradores se confirmó esta hipótesis, pues se encontró una similitud en los valores espectroscópicos y de rotación óptica (Esquema 34). Una vez separados los estereoisómeros **82a** y **82b**, se efectuó la protección del fragmento indólico con Boc<sub>2</sub>O en medio básico generando los carbamatos **83a** y **83b**, respectivamente (Esquema 34).

A continuación, se prosiguió con la deconstrucción del enlace C<sub>sp3</sub>-C<sub>sp3</sub> de los diastereoisómeros **83a** y **83b**, seguido de la construcción del enlace N-C<sub>sp2</sub>. Con ese fin se efectuó la doble oxidación C-H con TEMPO, NaClO y NaClO<sub>2</sub>, obteniéndose selectivamente los productos doblemente oxidados **84** y **85** en un 48% y 15% de rendimiento, respectivamente (Tabla 5, experimentos 1 y 2). Como resultado de la generación de cloro, se decidió incorporar ciclohexeno al medio de reacción con el fin de mejorar el rendimiento. La presencia del agente captador de cloro permitió obtener las lactamas **84** y **85** en un 64% y 20% de rendimiento, respectivamente (Experimentos 3 y 4). Debido al bajo rendimiento en la obtención de **85**, se decidió efectuar la formación de la sal de oxoamonio **86** partir de HBF<sub>4</sub>, TEMPO y NaClO.<sup>72</sup> Al sustituir el uso de NaClO y TEMPO por 1.5 equivalentes de **86** no fue observada mejoría en el proceso de oxidación, no obstante, cuando se emplearon 3 equivalentes de **86**, la generación de la lactama **85** mejoró a un 45% de rendimiento (Experimento 5 y 6). Adicionalmente, **84** fue obtenido en un 75% de rendimiento empleando 3 equivalentes de **86** (Experimento 7).

Indudablemente resultó interesante observar la facilidad con la que transcurre la oxidación del diastereoisómero **83a**, la cual puede ser atribuida a la extracción favorable de

---

<sup>71</sup> Johansen, J. E.; Christie, B. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4914-4920.

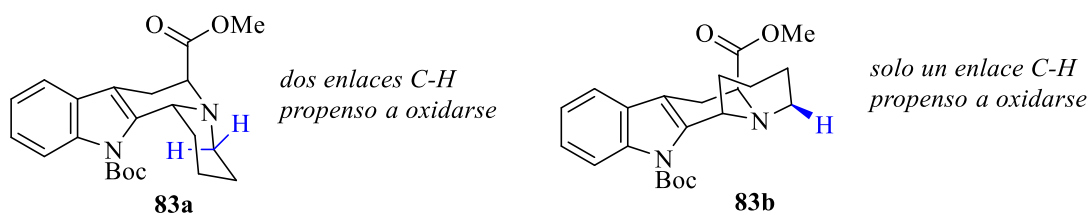
<sup>72</sup> a) Yasunori, Y.; Kenichi, O.; Hiroyuki, N. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 866-867. b) Mercadante, M. A.; Kelly, C. B.; Bobbit, J. M.; Tilley, L. J.; Leadbeater, N. E. *Nat. Protoc.* **2013**, *8*, 666-676. c) Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9367-9374.

ambos hidrógenos alfa al heteroátomo por el catión oxoamonio como consecuencia de su arreglo espacial, mientras que el arreglo cóncavo del sistema bicíclico en **83b** únicamente un hidrógeno es propenso a ser extraído (Figura 7).

**Tabla 5.** Doble oxidación C-H de **83a** y **83b**.

<i>Experimento<sup>a</sup></i>	<i>M. P.</i>	<i>Oxidantes</i>	<i>Ciclohexeno</i>	<i>Tiempo</i>	<i>Rendimiento</i>
1	<b>83a</b>	TEMPO (2 equiv),	0 equiv	0.3 h	48% ( <b>84</b> )
2	<b>83b</b>	NaClO <sub>2</sub> (3 equiv),	0 equiv	0.3 h	15% ( <b>85</b> )
3	<b>83a</b>		40 equiv	0.5 h	64% ( <b>84</b> )
4	<b>83b</b>	NaClO (2.2 equiv)	40 equiv	0.5 h	20% ( <b>85</b> )
5 <sup>b</sup>	<b>83b</b>	<b>86</b> (1.5 equiv), NaClO <sub>2</sub> (3 equiv)	40 equiv	0.5 h	23% ( <b>85</b> )
6 <sup>b</sup>	<b>83b</b>	<b>86</b> (3 equiv), NaClO <sub>2</sub> (3 equiv)	40 equiv	0.3 h	45% ( <b>85</b> )
7 <sup>b</sup>	<b>83a</b>	<b>86</b> (3 equiv), NaClO <sub>2</sub> (3 equiv)	40 equiv	0.3 h	75% ( <b>84</b> )

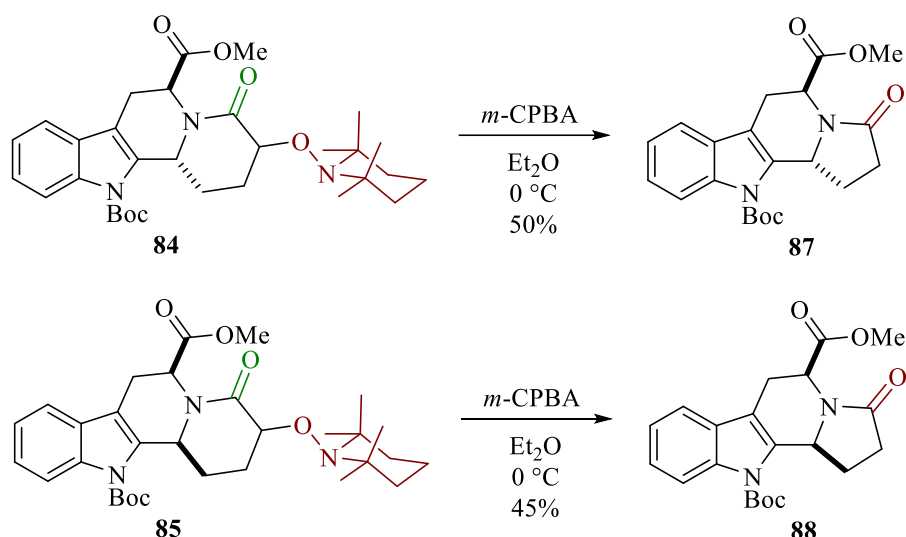
<sup>a</sup>Experimentos realizados con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 equiv), CH<sub>3</sub>CN (0.06 M). <sup>b</sup>CH<sub>3</sub>CN (0.03 M).



**Figura 7.** Disposición de enlaces C-H propensos a ser oxidados en los diastereoisómeros **83a** y **83b**.

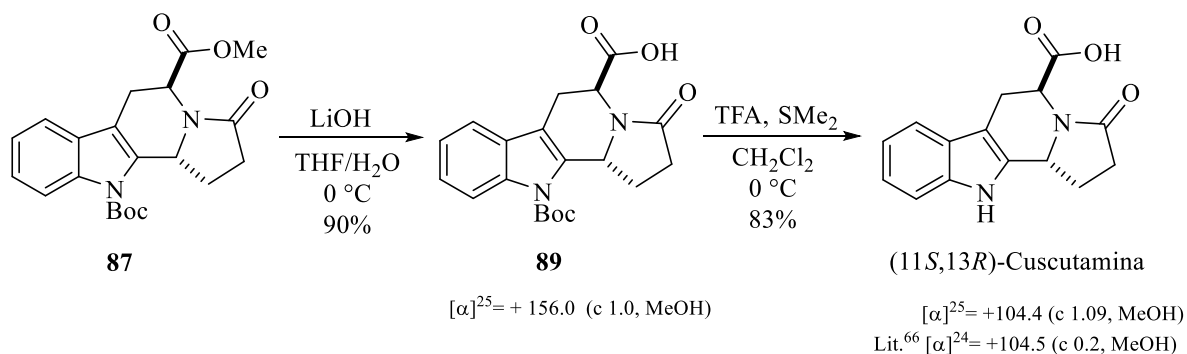
La siguiente etapa de esta estrategia deconstructiva prosiguió con la generación del anillo  $\gamma$ -lactámico empleando *m*-CPBA en Et<sub>2</sub>O. Al emplear 3 equivalentes del agente

oxidante se efectuó la contracción del anillo generando los indolizino[8,7-b]indoles **87** y **88** en un 50% y 45% de rendimiento, respectivamente (Esquema 35).



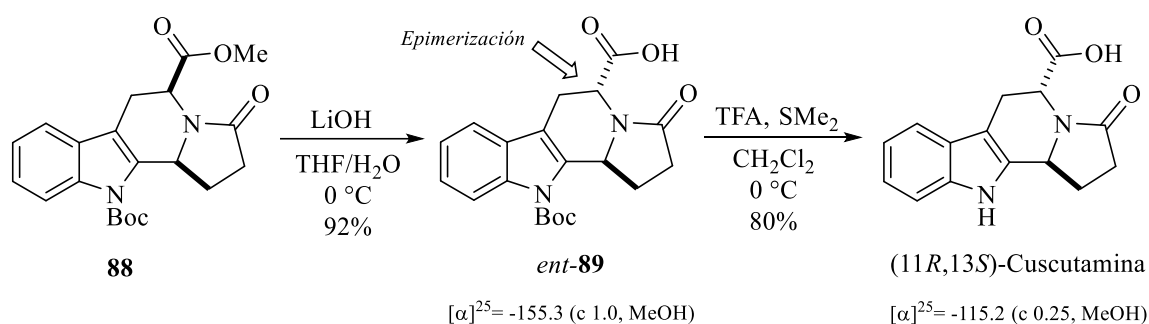
**Esquema 35.** Síntesis de los indolizino[8,7-b]indoles **87** y **88**.

Con la formación del anillo  $\gamma$ -lactámico en forma selectiva se logró acceder a un intermediario avanzado para culminar la síntesis de la (11*S*, 13*R*)-Cuscutamina y con ello ofrecer una evidencia sintética para esta disyuntiva estructural. Para acceder al producto natural, se hizo reaccionar al diastereoisómero **84** con LiOH para efectuar la hidrólisis del grupo éster y generar el ácido carboxílico **89** en un 90% de rendimiento (Esquema 36). Después se continuó con la remoción del grupo Boc empleando TBAF, lo que resultó en la degradación de la materia prima. Afortunadamente, cuando se empleó ácido trifluoroacético y  $\text{SMe}_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  la remoción del grupo protector generó la (11*S*, 13*R*)-Cuscutamina en un 83% de rendimiento (Esquema 36).



**Esquema 36.** Síntesis de la (11*S*,13*R*)-Cuscutamina.

Por otro lado, se vislumbró la posibilidad de acceder al enantiómero de la (11*S*,13*R*)-Cuscutamina a partir del estereoisómero **88**, esto debido a la permisible epimerización de C<sub>11</sub> en medio básico.<sup>73</sup> De este modo, al efectuar la hidrólisis del grupo éster en **88** con LiOH se dio paso a la formación del ácido carboxílico *ent*-**89** en un 92% de rendimiento con una rotación óptica de magnitud similar, pero de signo contrario a la observada para **89** confirmando así la obtención del producto esperado (Esquema 37). Posteriormente, la remoción del grupo Boc se realizó aplicando las condiciones antes descritas generando al enantiómero de la Cuscutamina en un 80% de rendimiento (Esquema 37).

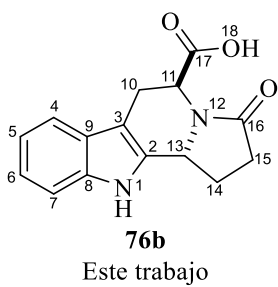
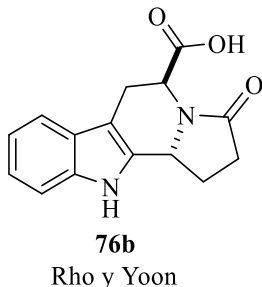


**Esquema 37.** Síntesis de la (11*R*,13*S*)-Cuscutamina.

Al comparar los datos espectroscópicos de la (11*S*,13*R*)-Cuscutamina con los datos reportados con Rho y Yoon se observó una gran similitud tanto en magnitud, así como en el signo de la rotación óptica, confirmando la estereoquímica reportada por este grupo de investigación (Tabla 6). Finalmente, al comparar estos mismos datos con los reportados por Nohara 27 años antes (en el disolvente apropiado), se demostró que no existió epimerización en C<sub>13</sub> como consecuencia del medio ácido empleado y con ello se confirmó la correcta asignación por el grupo de Rho y Yoon (Tabla 7).

<sup>73</sup> Yamada, S.-i.; Murato, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *19*, 1605-1608.

**Tabla 6.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la (11*S*,13*R*)-**76b**-Cuscutamina.<sup>a</sup>

Estructura	 <p><b>76b</b> Este trabajo</p>		 <p><b>76b</b> Rho y Yoon</p>	
	Rotación óptica	$[\alpha]_D^{25} + 104.4$ ( <i>c</i> 1.09, <i>MeOH</i> )		$[\alpha]_D^{24} + 104.5$ ( <i>c</i> 0.2, <i>MeOH</i> )
Posición	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
<b>1</b>	11.19 (a s)	-	-	-
<b>2</b>	-	134.2	-	133.8
<b>3</b>	-	104.7	-	104.2
<b>4</b>	7.30 (d)	117.8	7.39 (d)	117.8
<b>5</b>	6.95 (t)	118.5	6.97 (t)	118.6
<b>6</b>	7.03 (t)	120.9	7.05 (t)	121.0
<b>7</b>	7.37 (d)	111.2	7.31 (d)	111.2
<b>8</b>	-	136.2	-	136.2
<b>9</b>	-	126.6	-	126.4
<b>10</b>	3.38 (d), 2.81 (dd)	23.8	3.31 (d), 2.86 (dd)	23.4
<b>11</b>	4.85 (d)	50.1	4.95 (d)	49.3
<b>13</b>	5.15 (a t)	52.1	5.07 (m)	51.9
<b>14</b>	2.56-2.62 (m), 1.70-1.78 (m)	26.0	2.58 (sp), 1.75 (m)	26.1
<b>15</b>	2.50-2.54 (sp), 2.29 (dd)	31.4	2.56 (sp), 2.31 (m)	31.1
<b>16</b>	-	172.6	-	172.6
<b>17</b>	-	173.7	-	172.6
<b>18</b>	-	-	11.1 (s)	-

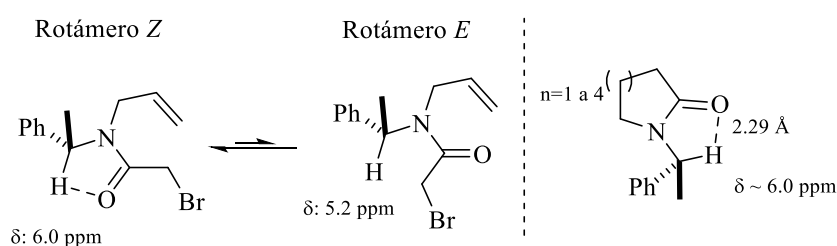
<sup>a</sup>Espectros de RMN realizados en DMSO- $d_6$ .

**Tabla 7.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de la (11*S*,13*R*)-**76b**-Cuscutamina.<sup>a</sup>

Posición	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$
	<b>1</b>	-	-	10.99
<b>2</b>	-	134.0	-	135.0
<b>3</b>	-	105.8	-	107.0
<b>4</b>	7.27 (d)	112.0	7.37 (d)	119.7
<b>5</b>	6.98 (t)	120.0	6.95 (a t)	120.7
<b>6</b>	7.06 (t)	122.6	7.04 (t)	123.2
<b>7</b>	7.41(d)	118.9	7.33 (d)	112.8
<b>8</b>	-	138.2	-	138.9
<b>9</b>	-	128.0	-	128.9
<b>10</b>	3.51 (d), 2.98 (dd)	24.7	3.50 (d), 2.91 (dd)	25.7
<b>11</b>	5.09 (d)	51.7	5.01 (d)	53.6
<b>13</b>	5.27 (aparente t)	54.4	5.26 (d)	55.3
<b>14</b>	2.72-2.77 (m), 1.83-1.91 (m)	27.6	2.61 (m), 1.77 (ddd)	28.0
<b>15</b>	2.65-2.70 (m), 2.45 (dd)	32.7	2.63 (m), 2.37 (dd)	33.6
<b>16</b>	-	176.5	-	177.5
<b>17</b>	-	175.4	-	179.0
<b>18</b>	-	-	-	-

<sup>a</sup>Espectros de RMN realizados en  $\text{CD}_3\text{OD-d}^4$ .

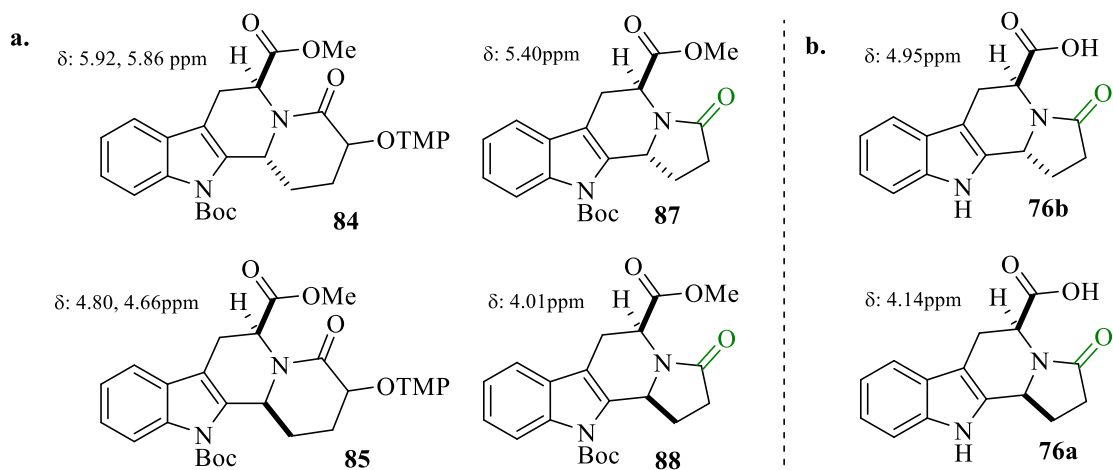
La diferencia en los desplazamientos químicos del H<sub>13</sub> en los estereoisómeros **82** y **83** (ver Esquema 34, página 55) como resultado del efecto anisotrópico por parte del grupo carbonilo sobre el hidrógeno en cuestión resultó útil para predecir la configuración relativa en estas estructuras. Este tipo de *efecto desprotector* ha sido estudiado profusamente por nuestro grupo de investigación. Se probó que este efecto desprotector como consecuencia de un puente de hidrógeno débil (o interacción C=O---H) con un grupo carbonilo en amidas cíclicas y acíclicas derivadas de  $\alpha$ -metilbencilamina es útil como criterio empírico para determinar la estereoquímica y/o conformación de este tipo de sistemas (Esquema 38).<sup>74</sup>



**Esquema 38.** Puente de hidrógeno en amidas derivadas de  $\alpha$ -metilbencilamina.

En los estereoisómeros **84** y **87** se observó un posible puente de hidrógeno entre el grupo carbonilo del anillo lactámico y H<sub>11</sub> mostrando una diferencia en desplazamientos químicos de alrededor de 1.2 ppm hacia mayores frecuencias de resonancia en comparación al valor observado de H<sub>11</sub> de sus epímeros **85** y **88** (Figura 8a). Aunque aún hay mucho por estudiar, este desplazamiento químico podría ser utilizado empíricamente para determinar la estereoquímica relativa en sistemas policíclicos fusionados (quinolizidínicos e indolizino) derivados de aminoácidos, como en los estereoisómeros **76a** y **76b** aislados por Rho y Yoon (Figura 8b).

<sup>74</sup> a) Sandoval-Lira, J.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Hernández-Pérez, J. M.; Terán, J. L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4481-4490. b) Mejía, S.; Hernández-Pérez, J. M.; Sandoval-Lira, J.; Sartillo-Piscil, F. *Molecules* **2017**, *22*, 361-369. c) Rodríguez-Soria, V.; Sánchez, M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10809–10815.



**Figura 8.** Desplazamientos químicos de  $H_{11}$  en derivados de L-triptófano.

## 2.5. Conclusiones

Partiendo de L-triptófano, usando reactivos baratos y no tóxicos como el TEMPO, NaClO, NaClO<sub>2</sub> y *m*-CPBA, se llevó a cabo la deconstrucción selectiva del sistema indoloquinolizidínico al sistema indolizino[8,7-b]indol presente en la estructura molecular de la cuscutamina. Con base en estos resultados, nos atrevemos a proponer una nueva estrategia sintética que permitirá acceder a una gran variedad de alcaloides indólicos que posean la  $\gamma$ -lactama.

Así mismo, se efectuó la primera síntesis total de ambos enantiómeros de la Cuscutamina y esto confirmó la correcta asignación de la configuración absoluta de los estereoisómeros **76a** y **76b** obtenidos por Rho y Yoon y una corrección del compuesto aislado por Nohara.

## 2.6. Sección Experimental

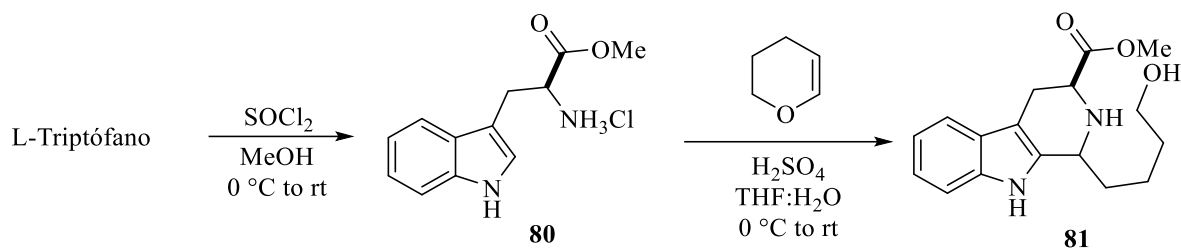
### Generalidades

Los reactivos comercialmente disponibles fueron usados sin una previa purificación. A menos que se indique lo contrario, las reacciones fueron realizadas en una atmósfera de argón o nitrógeno con disolventes anhidros. Se emplearon disolventes grado técnico, y se destilaron previo a su uso. La cromatografía en columna fue realizada empleando gel de sílice (230-400 mesh) con disolventes indicados en el texto.

Los puntos de fusión no fueron corregidos y se realizaron en un aparato Fisher-Scientific 12-144. Las rotaciones ópticas se midieron en los polarímetros digitales Perkin-Elmer-241 y Rudolph Autopol III usando la línea D de sodio (589 nm) y se reportaron a 20 y 25 °C, las concentraciones están medidas en g/100 mL.

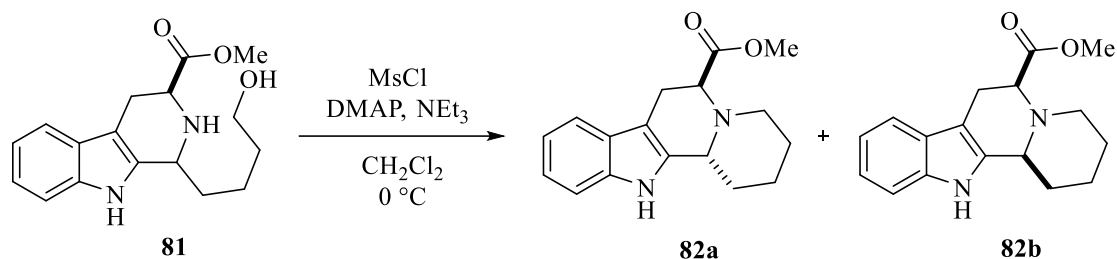
Los espectros de RMN fueron obtenidos con un equipo Bruker-500 (500 MHz) usando TMS como referencia interna para  $^1\text{H}$  (0.0 ppm) y  $\text{CDCl}_3$  para  $^{13}\text{C}$  (77.16 ppm), en ausencia de TMS se usó el pico del disolvente residual de  $\text{CD}_3\text{OD}$  para  $^1\text{H}$  (3.31 ppm),  $\text{CD}_3\text{OD}$  para  $^{13}\text{C}$  (49.00 ppm) y  $\text{DMSO-d}^6$  para  $^{13}\text{C}$  (39.52 ppm). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se registran en partes por millón (ppm) y en Hertz (Hz) para las constantes de acoplamiento ( $J$ ). Las siguientes abreviaturas (o combinaciones de ellas) fueron usadas para explicar las multiplicidades: s = simple, d = doble, t = triple, c = cuádruple, q = quintuple, sxt = séxtuple, m = múltiple, a = señal ancha.

Los distintos métodos de obtención de espectroscopía de masas están dados en: Espectroscopía de masas de alta resolución-ionización por electrospray (HRMS-ESI).



(3*S*)-1-(4-Hidroxibutil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de metilo **81**: A una suspensión de L-triptófano (8g, 39.17 mmol) en 39 mL de MeOH anhidro a 0 °C fue añadido lentamente SOCl<sub>2</sub> (3.4 mL, 47 mmol). Después de 5 minutos la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El disolvente se evaporó, el residuo se colocó en 40 mL de AcOEt y se filtró, los sólidos fueron lavados con AcOEt. El sólido fue secado in vacuo por 12 horas. Después, el compuesto **80** fue colocado en 39 mL de THF a 0 °C y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (5.36 mL, 58.75 mmol) fue adicionado. Después de 5 minutos de agitación, 39 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1N fue adicionado durante 15 minutos, enseguida, la reacción fue agitada por 48 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la reacción se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> (aq., sat.), el disolvente orgánico fue evaporado, y el residuo fue extraído con AcOEt (30 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado en cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt:MeOH, 0.5:4:0.2] para dar 8.49 g (72%) de **81** como un sólido amarillo claro.

**81**: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58-1.60 (m, 6H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.92-1.97 (m, 1H), 2.45 (a, 3H, NH, OH), 2.80 (ddd, *J* = 14.5, 11.5, 2.5 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 0.5H), 3.08-3.14 (m, 1.5H), 3.63-3.64 (m, 3H), 3.73 (s, 1.5H), 3.77 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.95 (dd, *J* = 7.3, 5.3 Hz, 0.5H), 4.18 (a, 1.5H), 7.06-7.15 (m, 3H), 7.27-7.30 (m, 1.5H), 7.46 (aparente d, *J* = 8.0 Hz, 1.5H), 8.35-8.37 (m, 1.5H, NH); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 21.6, 22.4, 25.2, 26.0, 32.3, 32.4, 34.3, 35.1, 50.3, 52.3, 52.4, 52.6, 52.8, 56.6, 62.2, 62.3, 106.8, 108.0, 111.0, 111.1, 118.1(2C), 119.4, 119.6, 121.7, 121.8, 127.1, 127.2, 135.5, 135.6, 136.1, 136.2, 173.9, 174.4. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 303.17087; encontrado, 303.16964.

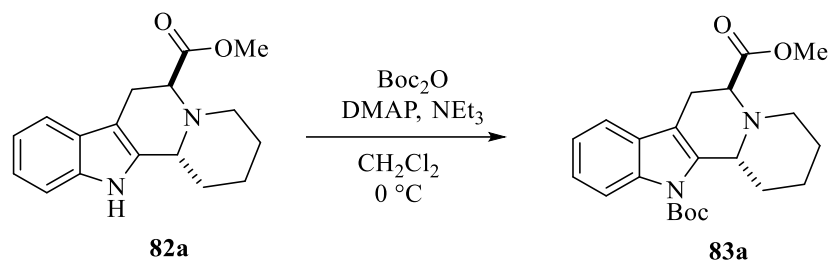


(6*S*,12*bR*) y (6*S*,12*bS*)-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-Octahidroindolo[2,3-*a*]quinolizino-6-carboxilato de metilo **82a** y **82b**: A una solución de **81** (4 g, 13.2 mmol) y DMAP (0.32 g, 2.64 mmol) en 88 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro a 0 °C fue adicionada NEt<sub>3</sub> (4.04 mL, 29.04 mmol), enseguida, MsCl (1.22 mL, 15.84 mmol) fue añadido lentamente. La mezcla de reacción fue agitada a esta temperatura y monitoreada por CCF. Una vez completada, 44 mL de agua fueron adicionados, y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL × 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado en cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 6:1] para dar 0.94 g (25%) de **82a** y 1.87 g (50%) de **82b**.

**82a**: Aceite amarillo;  $[\alpha]_D^{20} = +86.5$  ( $c = 1.35$ , CHCl<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43-1.56 (m, 2H), 1.60-1.71 (m, 2H), 1.86 (dt,  $J = 12.5, 2.8$  Hz, 1H), 2.02-2.05 (m, 1H), 2.90 (dt,  $J = 11.0, 3.0$  Hz, 1H), 3.08 (td,  $J = 11.0, 3.5$  Hz, 1H), 3.13 (aparente d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.25 (ddd,  $J = 15.5, 6.5, 2.0$  Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.82 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.25 (dd,  $J = 10.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.07 (td,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 7.10 (td,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.82 (a, 1NH); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 24.7, 25.0, 26.4, 32.0, 51.3, 53.2, 53.9, 61.7, 105.3, 110.8, 118.1, 119.3, 121.4, 127.3, 135.3, 136.2, 173.4. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 285.16030; encontrado, 285.16154.

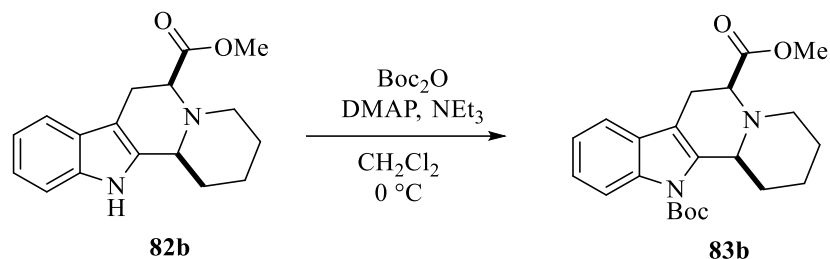
**82b**: Aceite amarillo claro  $[\alpha]_D^{20} = -91.7$  ( $c = 1.75$ , CHCl<sub>3</sub>): RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45-1.54 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 3H), 1.80-1.85 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 2.36 (a, 1H), 2.91 (a, 1H), 2.97 (ddd,  $J = 15.0, 4.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.16 (ddd,  $J = 15.5, 11.0, 2.5$  Hz, 1H), 3.52 (a, 1H), 3.59 (a, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.09 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.14 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.85 (a, 1NH); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 23.4, 25.0, 25.6, 29.6, 52.3, 59.1, 65.5, 106.4, 111.0, 118.1, 119.6, 121.6,

127.1, 133.7, 136.0, 173.7. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{17}H_{21}N_2O_2$ , 285.16030; encontrado, 285.16121.



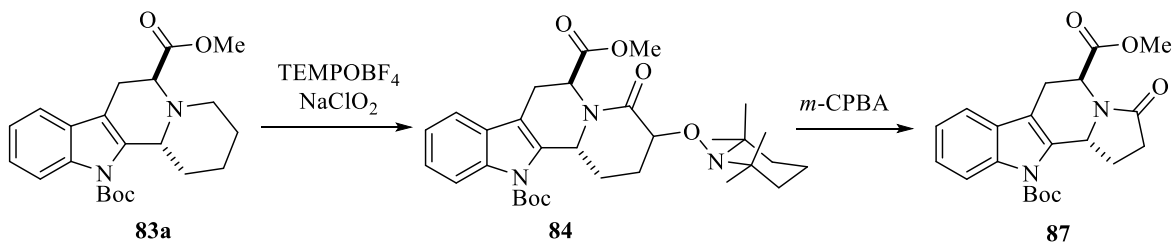
*12-(tert-Butil) 6-metil (6S,12bR)-1,3,4,6,7,12b-hexahidroindolo[2,3-a]quinolizino-6,12(2H)-dicarboxilato 83a*: A una solución de **82a** (0.8 g, 2.8 mmol), di-*tert*-butildicarbonato (0.92 g, 4.21 mmol) y DMAP (0.068 g, 0.56 mmol) en 14 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro se adicionó  $\text{NEt}_3$  (0.39 mL, 2.8 mmol) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Una vez completada, 7 mL de agua fueron adicionados, y las fases fueron separadas. La fase acuosa fue extraída con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL  $\times$  3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado en cromatografía en columna [ $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 9:1] para dar 0.99 g (92%) de **83a**.

**83a**: p. f.:  $152\text{-}154\text{ }^\circ\text{C}$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +137.2$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27-1.34 (m, 1H), 1.56-1.72 (m, 3H), 1.66 (s, 9H), 1.86-1.89 (m, 1H), 2.21 (aparente d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 2.95-2.98 (m, 1H), 3.07 (ddd,  $J = 16.0, 3.5, 2.0$  Hz, 1H), 3.13 (ddd,  $J = 15.5, 6.0, 2.0$  Hz, 1H), 3.18 (td,  $J = 12.0, 2.5$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.85 (dd,  $J = 6.0, 3.5$  Hz, 1H), 4.46 (aparente dd,  $J = 10.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.21 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.26 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25.3, 25.5, 25.9, 28.4(3C), 32.1, 51.5, 53.8, 56.9, 60.2, 83.7, 113.4, 115.5, 118.0, 122.7, 124.0, 129.1, 137.1(2C), 150.3, 173.6. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{29}N_2O_4$ , 385.21273; encontrado, 385.21101.



12-(*tert*-Butil) 6-metil (6*S*,12*bS*)-1,3,4,6,7,12*b*-hexahidroindolo[2,3-*a*]quinolizino-6,12(2*H*)-dicarboxilato **83b**: Siguiendo el mismo procedimiento de protección como para **82a**, 1.24 g de **83b** (92%) como un sólido blanquecino fue obtenido a partir de **82b** (1g, 3.5 mmol). [SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 9:1].

**83b**: p. f.:121-124 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -195.3 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>); RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.56-1.61 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.69-1.85 (m, 3H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.46 (td, *J* = 11.5, 3.0 Hz, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 15.5, 3.5, 2.5 Hz, 1H), 2.94-2.98 (m, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 15.5, 10.5, 3.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24.9, 26.3, 26.8, 28.3(3C), 32.0, 52.3, 52.8, 62.3, 64.0, 84.0, 115.2, 115.3, 118.0, 122.9, 124.3, 128.8, 136.1, 137.3, 150.6, 173.8. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 385.21273; encontrado, 385.21117.



11-(*tert*-Butil) 5-metil (5*S*,11*bR*)-3-oxo-1,2,3,5,6,11*b*-hexahidro-11*H*-indolizino[8,7-*b*]indol-5,11-dicarboxilato **87** A una mezcla de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.43 g, 10.4 mmol), **83a** (0.4 g, 1.04 mmol) y ciclohexeno (4.3 mL, 41.6 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (17.3 mL) fue añadido tetrafluoroborato de 2,2,6,6-tetrametil-1-oxo-piperidinio **86** (0.76 g, 3.12 mmol) y NaClO<sub>2</sub> (80%; 0.35 g, 3.12 mmol) at 0 °C. La mezcla de reacción fue agitada y monitoreada por CCF. Una vez concluida, una solución saturada de NaOH fue adicionada a la mezcla de reacción. Después, AcOEt fue adicionado, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada

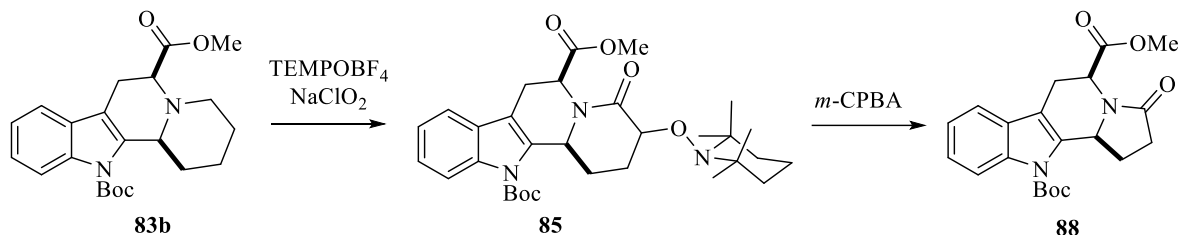
con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , y la fase acuosa fue extraída con  $\text{AcOEt}$ . Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna [ $\text{SiO}_2$ , hexanos: $\text{AcOEt}$ , 9:1 hasta que el TEMPO sale de la columna, después se emplea 4:1] para dar 0.43 g (75%) de **84** como un sólido amarillo claro.

A una solución de **84** (0.33 g, 0.59 mmol) en  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 mL) a 0 °C fue añadido *m*-CPBA (77%; 0.66 g, 2.95 mmol) durante 5 minutos. Después de 10 minutos de agitación a esta temperatura,  $\text{NEt}_3$  (0.53 g, 5.31 mmol) y 10 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  fueron adicionados. Las fases fueron separadas, y la fase acuosa fue extraída con  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $3 \times 10$  mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna [ $\text{SiO}_2$ , hexanos: $\text{AcOEt}$ , 6:1 hasta que el TEMPO sale de la columna, después se emplea 3:1] para dar 0.11 g (50%) de **87** como un sólido blanco.

**84**: RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.18 (a s, 22.4H), 1.42 (a s, 7.5H), 1.50-1.56 (m, 3H), 1.63 (s, 15.3H), 1.83-1.87 (m, 1H), 2.06-2.13 (m, 0.7H), 2.15-2.23 (m, 0.7H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.56-2.62 (m, 0.7H), 2.84-2.89 (m, 1.7H), 3.30-3.38 (m, 1.7H), 3.51 (s, 3H), 3.52 (2.1H), 4.41 (aparente t,  $J = 6.5$  Hz, 0.7H), 4.57 (aparente t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.19-5.22 (m, 1H), 5.51-5.55 (m, 0.7H), 5.80 (dd,  $J = 6.0, 1.5$  Hz, 1H), 5.86 (dd,  $J = 6.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.16-7.25 (m, 3.4H), 7.36-7.40 (m, 1.7H), 7.95 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.7H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.3(2C), 20.5(4C), 23.0, 23.6, 25.7, 26.5, 27.4, 28.3, 28.4(2C), 32.8(2C), 34.8(2C), 40.5(4C), 49.8, 50.0, 51.3, 52.1, 52.4, 52.6, 59.7(4C), 79.9, 82.4, 84.4, 84.6, 114.0, 114.4, 115.8(2C), 118.4, 118.5, 123.0, 123.1, 124.7, 124.8, 128.5(2C), 134.4(2C), 136.7, 136.8, 149.9, 150.0, 170.4, 171.2(2C), 171.9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_6$ , 554.32301; encontrado, 554.32087.

**87**: p. f.:146-148 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +240.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70 (s, 9H), 1.82 (ddt,  $J = 12.5, 11.5, 9.5$  Hz, 1H), 2.45 (ddd,  $J = 16.5, 9.5, 1.5$  Hz, 1H), 2.68 (ddd,  $J = 17.0, 11.5, 9.0$  Hz, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.03 (ddd,  $J = 16.5, 7.5, 3.0$  Hz, 1H), 3.39 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 5.40 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.44-5.47 (m, 1H), 7.26 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.31 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.9, 27.6, 28.4(3C), 31.3, 48.8, 52.7, 54.6, 84.7,

112.9, 115.7, 118.6, 123.1, 124.8, 128.7, 134.4, 135.9, 149.9, 170.9, 174.2. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{25}N_2O_5$ , 385.17635; encontrado, 385.17727.

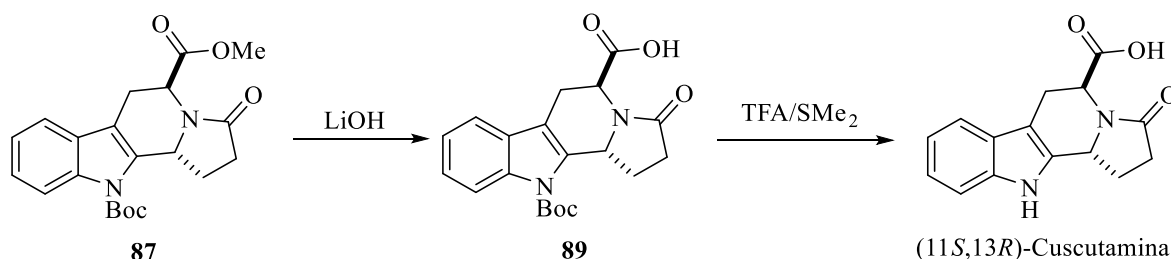


*11-(tert-Butil) 5-metil (5S,11bS)-3-oxo-1,2,3,5,6,11b-hexahidro-11H-indolizino[8,7-b]indol-5,11-dicarboxilato 88*: Siguiendo la metodología de doble oxidación C-H y lactamización deconstructiva para **83a** y **84**; 0.30 g de **85** (37%) como un sólido amarillo claro fue obtenido a partir de **83b** (0.46 g, 1.2 mmol) [ $SiO_2$ , hexanos:AcOEt, 12:1 hasta que el TEMPO sale de la columna, después se empleó 8:1], 69 mg de **88** (38%) como un sólido blanco fue obtenido a partir de **85** (0.22 g, 0.4 mmol), [ $SiO_2$ , hexanos:AcOEt, 9:1 hasta que el TEMPO sale de la columna, después se empleó 3:1].

**85**: RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.12 (a, 6.3H), 1.17-1.21 (m, 18.3H), 1.26 (a, 3H), 1.30-1.31 (m, 2.3H), 1.47 (a, 9.2H), 1.54-1.58 (m, 2.3H), 1.69 (s, 20H), 1.77-1.83 (m, 1.3H), 1.88-1.95 (m, 1H), 1.99-2.06 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 1.3H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 2.6H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 2.3H), 3.35 (ddd,  $J = 16.0, 6.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.39 (ddd,  $J = 16.5, 6.0, 1.5$  Hz, 1.3H), 3.69 (s, 3H), 3.71 (s, 4H), 4.38 (dd,  $J = 4.5, 3.5$  Hz, 1H), 4.66 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 4.71 (dd,  $J = 10.0, 6.0$  Hz, 1.3H), 4.80 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1.3H), 5.18-5.20 (m, 1.3H), 5.54-5.57 (m, 1H), 7.24-7.32 (m, 4.6H), 7.45-7.47 (m, 2.3H), 8.00 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 17.2(2C), 20.2, 20.4, 20.6, 20.8, 22.2, 22.3, 25.2, 25.3, 25.6, 26.1, 28.2(3C), 28.3(3C), 33.0, 33.2, 33.6, 34.9, 40.0(2C), 40.4, 40.5, 52.2, 52.4, 53.8, 54.0, 54.1(2C), 59.3, 59.7, 60.4, 61.2, 81.2, 82.7, 84.4, 84.5, 115.3, 115.4(2C), 115.6, 118.2, 118.4, 123.0, 123.1, 124.7, 124.8, 128.3, 128.4, 134.1, 134.2, 137.0, 137.1, 150.0, 150.2, 170.9, 171.0, 171.8, 172.7. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{31}H_{44}N_3O_6$ , 554.32301; encontrado, 554.32044.

**88**: p. f.: 94-96 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -231.9$  ( $c = 2.18$ ,  $CHCl_3$ ). RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.69 (s, 9H), 2.12 (dddd,  $J = 13.5, 10.5, 6.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.29 (ddd,  $J = 17.5, 10.5, 6.5$  Hz, 1H), 2.55 (ddd,  $J = 17.0, 10.5, 6.0$  Hz, 1H), 2.76 (dddd,  $J = 13.5, 10.5, 8.5, 6.5$  Hz, 1H), 2.96 (ddd,  $J =$

16.0, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 3.27 (ddd,  $J = 16.0, 11.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 4.01 (dd,  $J = 11.5, 4.0$  Hz, 1H), 5.38-5.41 (m, 1H), 7.27 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.33 (td,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 8.07 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.2, 25.6, 28.3(3C), 29.8, 52.8, 54.3, 58.4, 84.7, 115.7, 116.1, 118.6, 123.3, 125.0, 128.7, 135.3, 136.2, 149.9, 169.9, 176.1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ , 385.17635; encontrado, 385.17498.



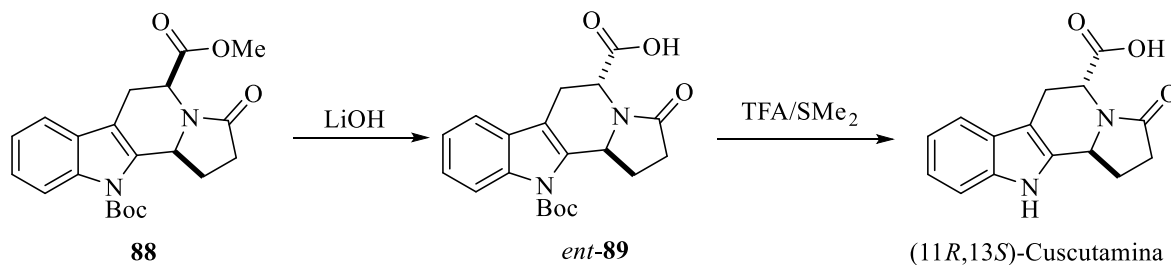
**(11S,13R)-Cuscutamina:** A una solución de **87** (0.082 g, 0.213 mmol) en 7.2 mL de THF:H<sub>2</sub>O (2:1) a 0 °C fue añadido LiOH (15 mg, 0.64 mmol). Después de 10 minutos, la reacción fue llevada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue agitada y monitoreada por CCF. Una vez concluida, una solución acuosa de KHSO<sub>4</sub> fue añadida hasta alcanzar un pH entre 1-2. Después, 10 mL de Et<sub>2</sub>O fueron añadidos, las fases fueron separadas, y la fase acuosa fue extraída con Et<sub>2</sub>O (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, AcOEt:EtOH, 2:1] para dar 0.065 g (90%) de **89** como un polvo blanco.

A una solución de **89** (0.06 g, 0.162 mmol) en 1.6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro a 0 °C fue adicionado SMe<sub>2</sub> (0.1 g, 1.62 mmol) y ácido trifluoroacético (0.18 g, 1.62 mmol). Después de 10 minutos, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 12 h. El disolvente orgánico se removió a presión reducida y el residuo fue purificado por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, AcOEt:MeOH, 4:1] para dar 37.4 mg (83%) de (11S,13R)-Cuscutamina como un polvo blanco.

**89:**  $[\alpha]_D^{25} = +156.0$  ( $c = 1.0$ , MeOH). RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.68 (s, 9H), 1.72-1.78 (m, 1H), 2.36 (dd,  $J = 16.5, 8.0$  Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 16.5, 11.5, 9.0$  Hz, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 3.47 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 5.52-5.56 (m, 1H), 7.17 (td,  $J =$

7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (td,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 25.3, 28.4(4C), 32.3, 52.0, 56.5, 85.7, 115.2, 116.4, 119.4, 124.0, 125.5, 130.2, 135.4, 137.2, 151.2, 176.5, 177.1. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$ , 371.16070; encontrado, 371.16223.

(11*S*,13*R*)-Cuscutamina:  $[\alpha]_D^{25} = +104.4$  ( $c = 1.09$ , MeOH). Los espectros de RMN fueron realizados en  $\text{CD}_3\text{OD}-d^4$  y  $\text{DMSO}-d^6$ : RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d^4$ )  $\delta$ : 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.06 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.98 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.27 (aparente t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.09 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.51 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 15.5, 7.0$  Hz, 1H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.45 (dd,  $J = 15.5, 9.5$  Hz, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}-d^4$ )  $\delta$ : 176.5, 175.4, 138.2, 134.0, 128.0, 122.6, 120.0, 118.9, 112.0, 105.8, 54.4, 51.7, 32.7, 27.6, 24.7; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d^6$ )  $\delta$ : 11.19 (a, 1H), 7.37 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.15 (a t,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.38 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 2.81 (dd,  $J = 15.5, 7.5$  Hz, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.54-2.50 (m sobrepuesto, 1H), 2.29 (dd,  $J = 16.0, 9.0$  Hz, 1H), 1.78-1.70 (m, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{DMSO}-d^6$ )  $\delta$ : 173.7, 172.6, 136.2, 134.2, 126.6, 120.9, 118.5, 117.8, 111.2, 104.7, 52.1, 50.1, 31.4, 26.0, 23.8. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ , 271.10827; encontrado, 271.10785.



(11*R*,13*S*)-Cuscutamina: Siguiendo el procedimiento de hidrólisis del fragmento éster y remoción del grupo Boc como para **87** y **89**; 36.1 mg de *ent*-**89** (92%) como un polvo blanco fueron obtenidos a partir de **88** (0.041 g, 0.106 mmol) [ $\text{SiO}_2$ , AcOEt:EtOH, 2:1]. 17.5 mg de (11*R*,13*S*)-cuscutamina (80%) como un polvo blanco fueron obtenidos a partir de *ent*-**89** (30 mg, 0.081 mmol) [ $\text{SiO}_2$ , AcOEt:MeOH, 4:1].

*ent*-**89**:  $[\alpha]_D^{25} = -155.3$  ( $c = 1.0$ , MeOH). Los datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  coinciden con los descritos para **89**.

(11*R*,13*S*)-Cuscutamina:  $[\alpha]_D^{25} = -115.2$  ( $c = 0.5$ , MeOH). Los datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  coinciden con los descritos para (11*S*,13*R*)-cuscutamina.

## CAPÍTULO 3. Electrodesaminación anódica de 3-alcoxi aminolactamas

---

*“La capacidad del hombre para replicar las moléculas de seres vivos, y crear otras moléculas como esas, es un desarrollo notable en la historia de la humanidad”*  
- K. C. Nicolaou<sup>75</sup>

### 3.1. Introducción

La metodología sintética para preparar 3-alcoxi aminolactamas a partir de aminas cíclicas en condiciones libres de metales de transición es un protocolo poderoso que permite acceder a 3-hidroxi lactamas, las cuales son intermediarios clave en la síntesis de compuestos de interés farmacológico que contienen núcleos de piperidina y pirrolidina, como las moléculas antimalariales (+)-febrifugina e (+)-isofebrifugina (aisladas de *Dichroa febrifuga* Lour),<sup>76</sup> el antagonista del receptor NK1 de sustancia P L-733,060,<sup>77</sup> el antifúngico (+)-preussina (aislada de *Aspergillus ochraceus*),<sup>78</sup> o el fármaco anticancerígeno (-)-swainsonina (aislado de *Rhizoctonia leguminicola*)<sup>79</sup> (Esquema 39).

La oxidación alfa de lactamas es una de las estrategias más empleadas para la formación de 3-hidroxi lactamas, sin embargo, esto requiere la previa formación del anillo lactámico a partir de amino-ésteres, halo-amidas u otros derivados apropiados (Esquema 40). Una estrategia más directa involucra la oxidación de aminas cíclicas empleando metales de

---

<sup>75</sup> Nicolaou, K. C. *Proc. R. Soc. A* **2014**, 470, 20130690.

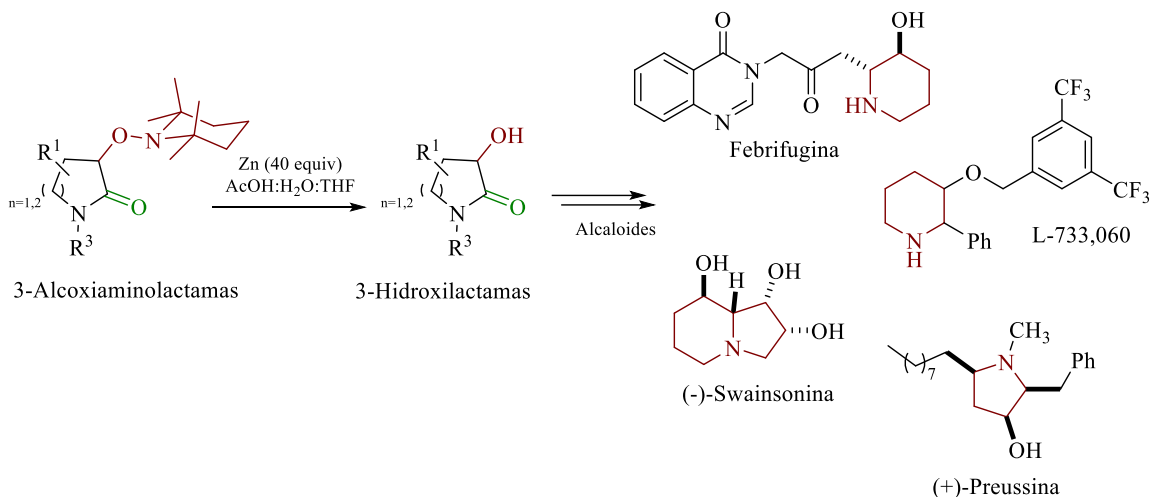
<sup>76</sup> a) Koepfli, J. B.; Mead, J. F.; Brockman Jr., J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 1837. b) Jiang, S.; Zeng, Q.; Gettayacamin, M.; Tungtaeng, A.; Wannaying, S.; Lim, A.; Hansukjariya, P.; Okunji, C. O.; Zhu, S.; Fang, D. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2005**, 49, 1169-1176.

<sup>77</sup> Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 2545-2550.

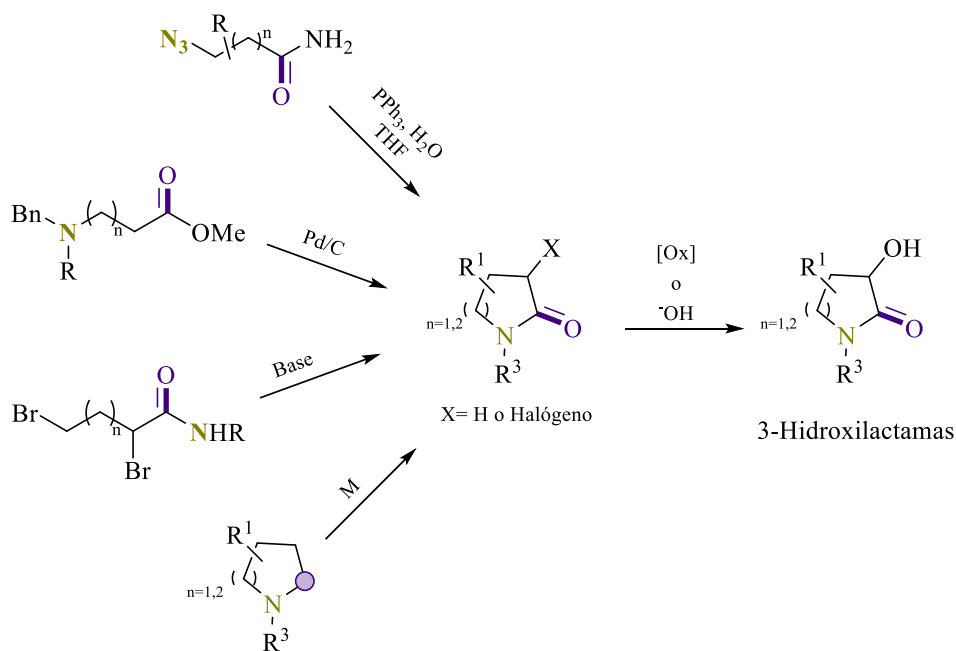
<sup>78</sup> Johnson, J. H.; Phillipson, D. W.; Kahle, A. D. *J. Antibiotics* **1989**, 42, 1184-1185.

<sup>79</sup> a) Guengerich, F. P.; DiMari, S. J.; Broquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2055-2056. b) Wijdeven, M. A.; Willemsen, J.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2831-2844.

transición, lo cual lo hace menos viable dados los altos costos para su obtención, además del inherente daño ambiental (Esquema 40).<sup>80</sup>



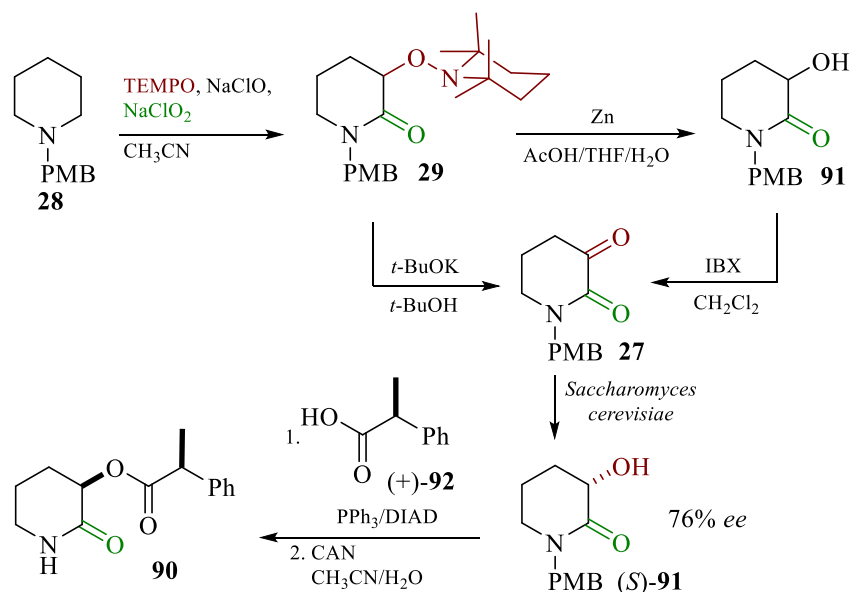
**Esquema 39.** Síntesis de 3-hidroxi lactamas, importantes “building blocks”.



**Esquema 40.** Síntesis de 3-hidroxi lactamas por distintas estrategias.

<sup>80</sup> a) Oliveira, D.-J.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6793-6796. b) Kamal, A.; Ramana, K. V.; Ramana, A. V.; Babu, A. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2587-2594. c) Huang, P.-Q.; Chen, G.; Zheng, X. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 499-501. d) Heo, I.-J.; Lee, S.-J.; Cho, C.-W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 333-336. e) Khusnutdinova, J. R.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2998-3001. f) Rong, H.-J.; Cheng, Y.-F.; Liu, F.-F.; Ren, S.-J.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 532-540.

La eficiencia para la preparación de 3-hidroxilactamas a partir de 3-alcoxiaminolactamas se exhibió en el año 2018, cuando nuestro grupo de investigación reportó la síntesis del alcaloide **90** (Esquema 41),<sup>38</sup> el cual fue aislado por Liu y Zhang del hongo *fusarium oxysporum*,<sup>81</sup> obtenido de la corteza del árbol *cinnamomun kanehirae* (Bull camphor tree),<sup>82</sup> y que demostró poseer actividad citotóxica contra tres líneas de células cancerígenas humanas: PC-3, PANC-1 y A549. La estrategia empleada por nuestro grupo de investigación se basó en la doble oxidación del anillo piperidínico **28** para construir la 2-piperidona **29** (Esquema 41). La remoción del fragmento alcoxiamino al emplear zinc en ácido acético produjo la correspondiente hidroxilactama **91**, la cual se oxidó y redujo secuencialmente con IBX y *saccharomyces cerevisiae* para acceder a la hidroxilactama (*S*)-**91** con un 76% de exceso enantiomérico. Por otro lado, al tratar **29** con *t*-BuOK se obtuvo al compuesto dicarbonílico **27** vía una desaminación oxidativa. Finalmente, el acoplamiento con el ácido carboxílico (+)-**92** a través de una reacción de Mitsunobu y la remoción del grupo bencilo con CAN nos permitió preparar al alcaloide **90** en 6 pasos (Esquema 41).



Esquema 41. Síntesis más corta del alcaloide **90**.

<sup>81</sup> Romero Ibañez, Julio (2017). *Doble oxidación tándem de aminas cíclicas a sus correspondientes 3-alcoxilactamas y su aplicación en síntesis total de alcaloides biológicamente activos* [Tesis de maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla]. Repositorio Institucional – BUAP.

<sup>82</sup> Wang, Q.-X.; Li, S.-F.; Zhao, F.; Dai, H.-Q.; Bao, L.; Ding, R.; Gao, H.; Zhang, L.-X.; Wen, H.-A.; Liu, H.-W. *Fitoterapia* **2011**, *82*, 777-781.

Esta nueva metodología no sólo permitió idear y ejecutar la síntesis más eficiente del alcaloide **90**, comparada con la previa y única síntesis realizada en 13 pasos a partir de 5-pentenol por el grupo de investigación de Krishna,<sup>83</sup> sino que puso en evidencia la versatilidad del protocolo para acceder a intermediarios importantes en la construcción de alcaloides de interés farmacológico. Si bien, el enfoque de nuestro grupo de investigación ha sido desarrollar aproximaciones sintéticas hacia una química lo más sustentable posible; es notoria la contradicción de principios que implica el uso de 40 equivalentes de Zn para realizar la remoción del grupo tetrametilpiperidinilo. Desafortunadamente, hasta el día de hoy, el uso de Zn es el único método reportado para acceder a grupos hidroxilos a partir del fragmento alcoxiamino.<sup>84</sup>

### 3.2. Objetivo y planteamiento inicial

El uso de electricidad se ha convertido en una tecnología recurrente en la química orgánica, optimizando transformaciones conocidas e inclusive ha abierto la posibilidad de “modificar” la naturaleza reactiva de algunos sustratos.<sup>85</sup> Muestra de ello es la primera síntesis del producto natural antibacterial Dixiamicin B en el año 2014 por Baran *et al.*<sup>86</sup> El paso clave y final de la síntesis lo constituye la conexión dimérica N-N del monómero Xiamicin A empleando un potencial de +1.15 V regulando la conexión oxidativa en esta estrategia única de dimerización N-N de carbazoles y  $\beta$ -carbolinas (Esquema 42a). Otra

---

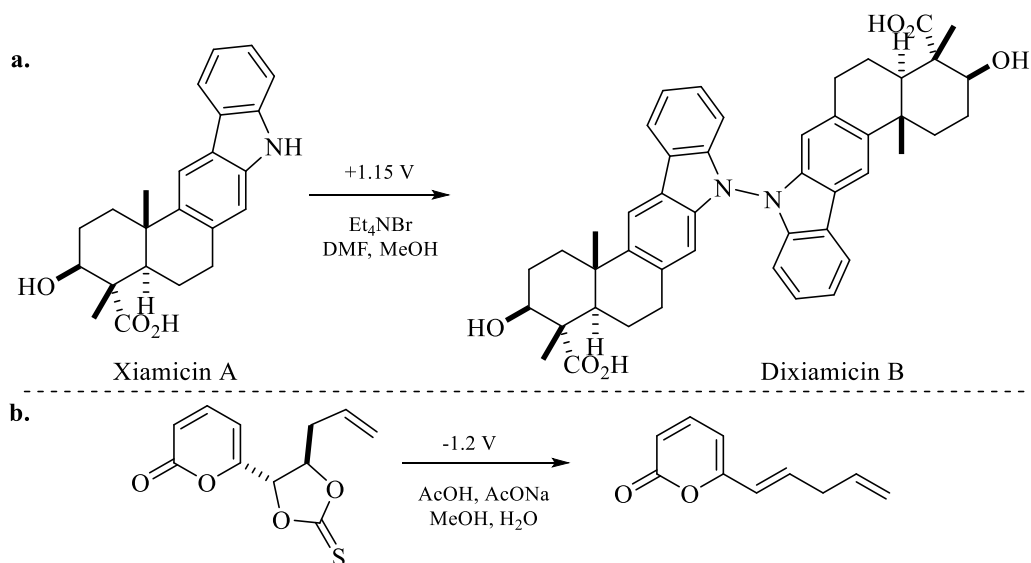
<sup>83</sup> Krishna, P. R.; Kumar, P. V. A.; Mallula, V. S.; Ramakrishna, K. V. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2319-2326.

<sup>84</sup> a) Boger, D. L.; Garbaccio, R. M.; Jin, Q. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8875-8891. b) De la Torre, A.; Kaiser, D.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6578-6581. c) Li, X.; Lin, F.; Huang, K.; Wei, J.; Li, X.; Wang, X.; Geng, X.; Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12307-12311.

<sup>85</sup> a) Pollok, D.; Waldvogel, S. R. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12386-12400. b) Wiebe, A.; Gieshoff, T.; Möhle, S.; Rodrigo, E.; Zirbes, M.; Waldvogel, S. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5594-5619. c) Minter, S. D.; Baran, P. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 545-546. d) Kingston, C.; Palkowitz, M. D.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72-83.

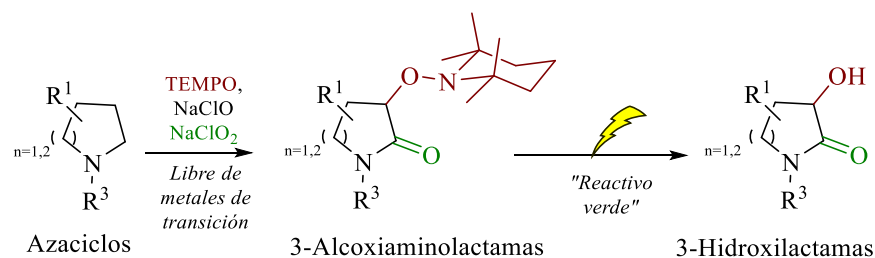
<sup>86</sup> Rosen, B. R.; Werner, E. W.; O'Brien, A. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5571-5574.

ventaja importante de emplear electricidad en la modificación estructural ha sido la disminución o exclusión de reactivos tóxicos como en la versión electroquímica de la olefinación Corey-Winter,<sup>87</sup> en la cual grandes cantidades de trialquilfosfito fueron sustituidas por el uso de potenciales entre -1.2 V a -1.4 V para acceder a metabolitos naturales de *trichoderma viride* y *penicillium* (Esquema 42b).



**Esquema 42. a.** Síntesis de Dixiamicin B. **b.** Olefinación electroquímica Corey-Winter.

Por esta última razón nos propusimos mejorar la metodología sintética para preparar 3-hidroxiactamas a partir de aminas cíclicas confiriéndole un espíritu “verde” al efectuar la sustitución de Zn por energía eléctrica (Esquema 43).<sup>88,89</sup>



**Esquema 43.** Síntesis “verde” de 3-hidroxiactamas a partir de aminas cíclicas.

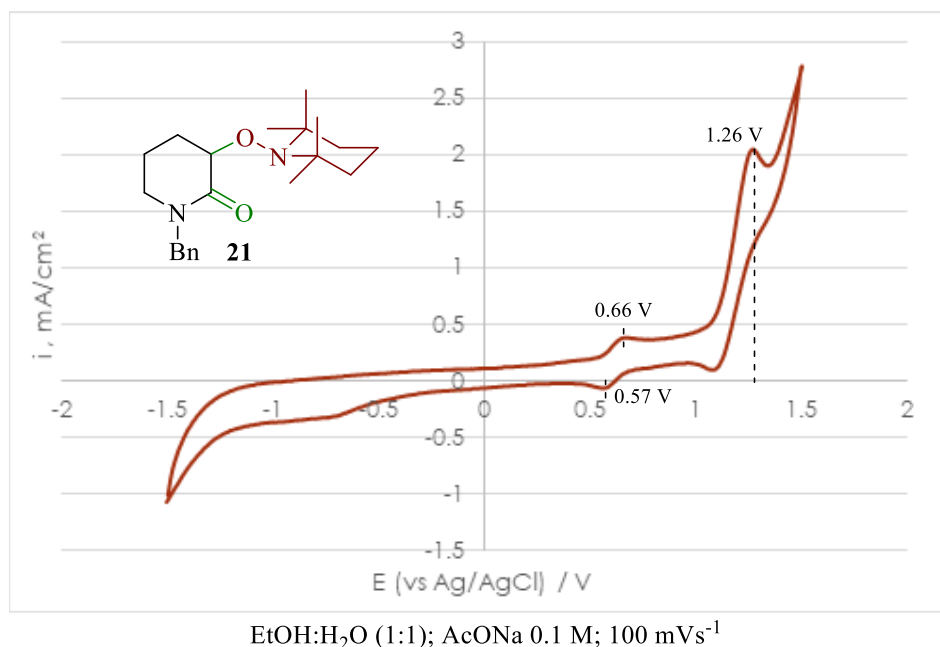
<sup>87</sup> López-López, E. E.; Pérez-Bautista, J. A.; Sartillo-Piscil, F.; Frontana-Uribe, B. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 547-552.

<sup>88</sup> Frontana-Uribe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099-2119.

<sup>89</sup> Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, E.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Bernès, S.; González-Perea, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152279.

### 3.3. Discusión de resultados

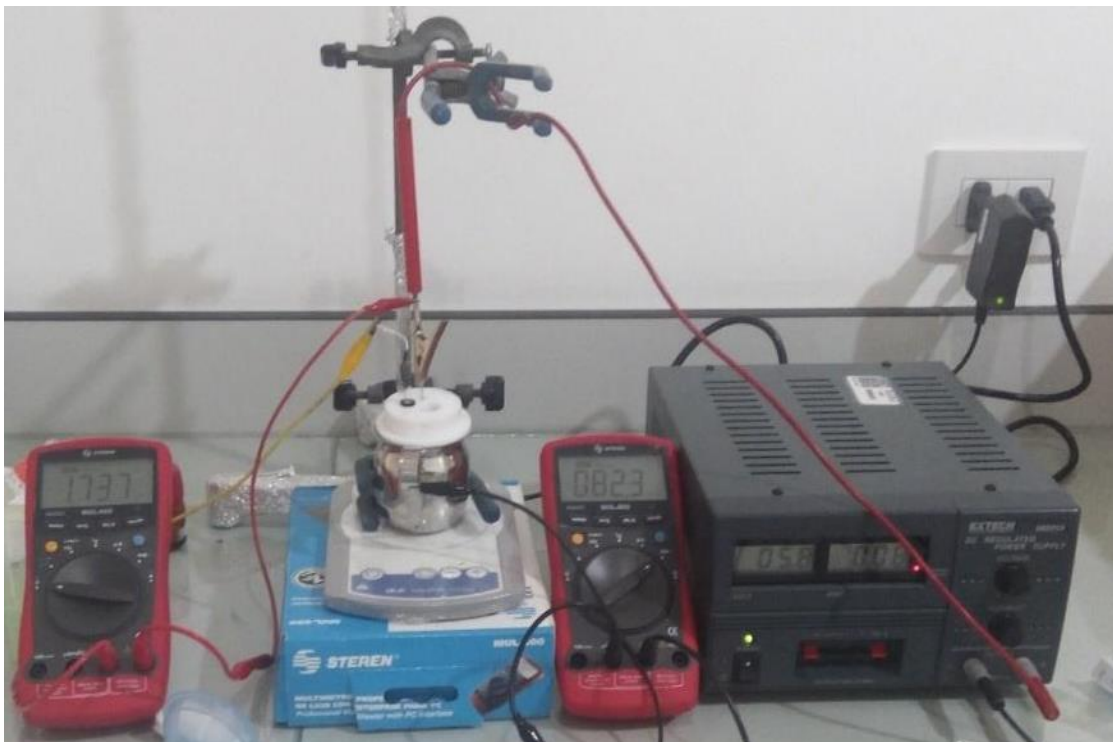
Para lograr el objetivo deseado se efectuó el estudio de voltamperometría cíclica de la 3-alcoxi aminolactama **21**, la cual mostró un pico de oxidación a 1.26 V al efectuar un barrido a 100 mVs<sup>-1</sup> en EtOH:H<sub>2</sub>O y AcONa 0.1 M como electrolito fondo; y un pico de reducción a 0.57 V que, junto con un pico de oxidación a 0.66 V (el cual aparece hasta el segundo barrido) corresponden al par redox de TEMPO<sup>90</sup> confirmando la liberación de este fragmento durante el proceso de electrodesaminación (Figura 9).



**Figura 9.** Voltamperograma cíclico de la 2-piperidona **21**.

En colaboración con el Dr. Mario González Perea se diseñó una celda electrolítica con una fuente de corriente continua simple para efectuar una electrólisis galvanostática, así como el uso de tres electrodos: uno de trabajo, uno auxiliar de acero inoxidable (SS) y uno de referencia de Ag/AgCl para todos los experimentos (Figura 10).

<sup>90</sup> a) Janiszewska, A. M.; Grzeszczuk, M. *Electroanalysis* **2004**, *16*, 1673-1681. b) Nutting, J. E.; Rafiee, M.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4834-4885.



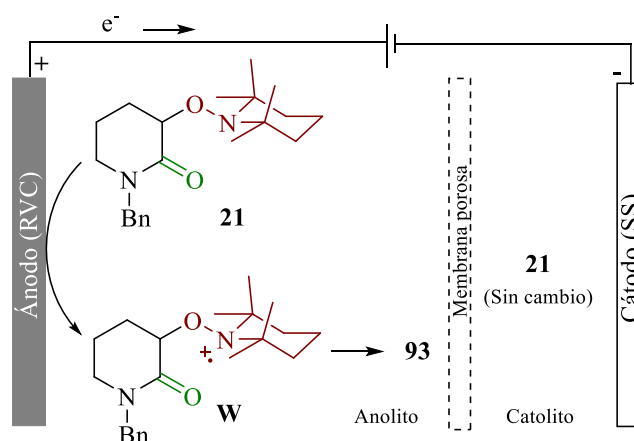
**Figura 10.** Celda electrolítica con una fuente de corriente continua simple.

Para establecer las condiciones de reacción primero se efectuó la electrólisis de **21** empleando un electrodo de malla de carbón vítreo (RVC) como electrodo de trabajo, una corriente constante de 80 mA y 13 equivalentes de AcONa lo que resultó en la formación de trazas de la hidroxilactama **93** después de 5.5 horas de reacción (experimento 1, Tabla 8). La materia prima fue recuperada cuando la corriente se redujo a 42 mA (experimento 2), y cuando se sustituyó el electrodo de trabajo por un electrodo de grafito (GE) a 80 mA (experimento 3). Afortunadamente, al incrementar los equivalentes del electrolito a 20, así como una corriente de 80 mA durante 5 horas empleando GE y 6 horas empleando RVC, se obtuvo el producto deseado en un rendimiento del 35% y 30%, respectivamente (experimentos 4 y 5). Entendiendo que la conductividad del medio sería favorecida por los iones presentes en el sistema, se incrementó a 50 el número de equivalentes de AcONa durante 4 a 5 horas de reacción probando ambos electrodos de trabajo (experimentos 6-9), encontrando una considerable mejoría en el rendimiento (75%) cuando se empleó el electrodo malla de carbón vítreo.

**Tabla 8.** Estudio de las condiciones de reacción para la electrodesaminación anódica.

Experimento	Ánodo	E (V)	I (mA)	NaOAc (equiv)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	RVC	3.97	80	13	5.5	trazas
2	RVC	2	42	13	8.5	n.r.
3	GE	9.5	80	20	2	n.r.
4	GE	9.3-19.6	80	20	5	35
5	RVC	1.7-1.8	80	20	6	30
6	GE	5	82	50	4	52
7	GE	4.9	82	50	5	64
8	RVC	1.78	82	50	4	75
9	RVC	1.92	81.9	50	5	44

Para probar que la electrodesaminación transcurría a través de un proceso oxidativo, se empleó una celda dividida, incorporando la lactama **21** en ambos compartimentos. Este experimento mostró la presencia del compuesto **93** únicamente en el anolito, mientras que en el catolito se recuperó la materia prima sin trazas del producto, confirmando así que la desaminación ocurre a través de la pérdida de electrones (Figura 11).



**Figura 11.** Prueba de electrodesaminación anódica.

Después de establecer las condiciones óptimas de reacción, se decidió estudiar el alcance de esta metodología empleando diversas 3-alcoxiaminolactamas (Tabla 9). La presencia del grupo *p*-metoxibencilo en **29** no generó el producto de desaminación **91**, el cual, posiblemente, es oxidado en lugar del fragmento alcoxi-amino. Por otro lado, la presencia de un átomo de Br en el sustituyente bencilo generó a **94** en un rendimiento modesto (Tabla 9). Los sustratos con sustituyentes alquílicos en la posición 4 del anillo piperidínico generaron las respectivas 3-hidroxi-lactamas en buenos rendimientos (**95**: 66%, **96**: 68%, **97**: 63%; tabla 9). Se obtuvieron resultados similares cuando un sustituyente fenilo se encuentra presente (**98**: 70%); por otro lado, la presencia de un átomo de flúor en el anillo aromático merma el rendimiento de reacción (**99**: 42%). De forma inesperada, se obtuvo una epoxiamida cuando un grupo hidroxilo *sin* al grupo alcoxi-amino se encuentra presente en C4 (**100**: 59%). La presencia de un grupo éter arrojó un rendimiento bajo (**101**: 26%). Este protocolo también fue aplicado en un sustrato *N*-dioxolano generando su correspondiente 3-hidroxi-lactama en un rendimiento aceptable (**102**: 65%). Al igual que en **29**, la presencia de un grupo indol resultó en la degradación de la materia prima; mientras que el empleo de una 2-alcoxi-amino-3-morfolinona resultó en la incorporación de una molécula de EtOH en sustitución del grupo alcoxi-amino (**104**: 48%). Finalmente, una 3-alcoxi-amino-2-pirrolidinona se desaminó en un rendimiento aceptable (**105**: 62%; Tabla 9).

Una propiedad importante de las alcoxi-aminas es la relativa baja energía de disociación del enlace NO-C generando homolíticamente nitróxidos persistentes y radicales centrados en carbono (Esquema 44a).<sup>91</sup> Por otro lado, los radicales catiónicos alcoxi-amino son especies que pueden evolucionar a nitróxidos y carbocationes, o bien a cationes oxoamonio y radicales centrados en carbono mediante una ruptura mesolítica donde el sustituyente o el grupo alcoxi-amino juega un rol importante en la escisión (Esquema 44b).<sup>92</sup>

---

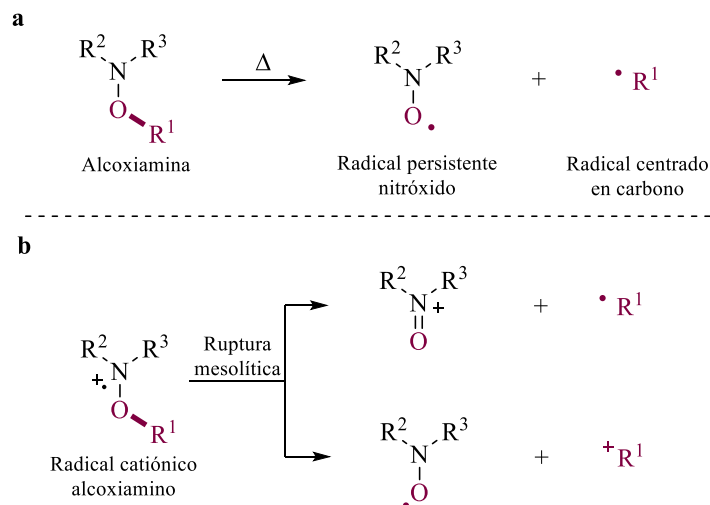
<sup>91</sup> Nesvadba, P. *Chimia* **2006**, *60*, 832-840.

<sup>92</sup> Hammill, C. L.; Noble, B. B.; Norcott, P. L.; Ciampi, S.; Coote, M. L. *J. Phys. Chem. C* **2019**, *123*, 5273-5281.

**Tabla 9.** Alcance del protocolo de electrodesaminación anódica.

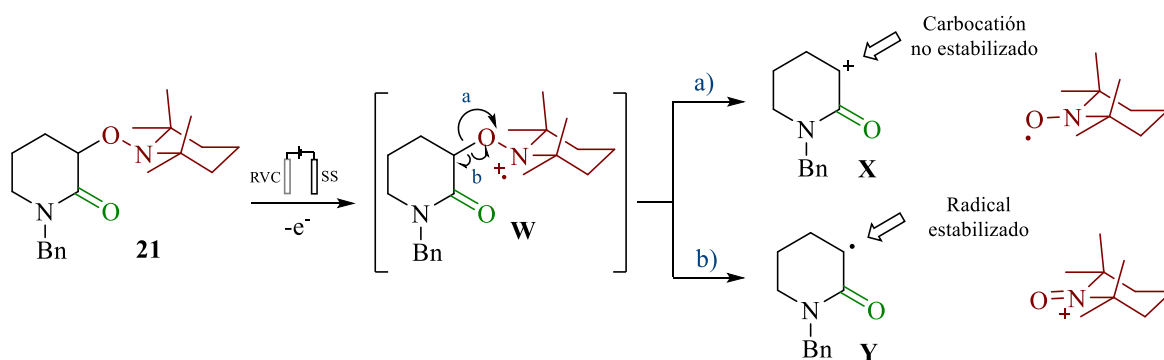
<p><b>91</b>,<sup>-b</sup></p>	<p><b>94</b>, 40%</p>	<p><b>95</b>, 66%</p>	<p><b>96</b>, 68%</p>	<p><b>97</b>, 63%</p>
<p><b>98</b>, 70%</p>	<p><b>99</b>, 42%</p>	<p><b>100</b>,<sup>c</sup> 59%</p>	<p><b>101</b>, 26%</p>	
<p><b>102</b>, 65%</p>	<p><b>103</b>,<sup>-b</sup></p>	<p><b>104</b>, 48%</p>	<p><b>105</b>, 62%</p>	

<sup>a</sup>E<sub>ref</sub>: Ag/AgCl, E<sub>w</sub>: Malla de carbón vitreo, E<sub>c</sub>: Acero inoxidable, 80 mA, EtOH:H<sub>2</sub>O, AcONa (50 equiv). <sup>b</sup>Materia prima degradada. <sup>c</sup>Se obtuvo a partir de N-bencil 3-alcoxi amino-4-hidroxi-4-fenil-2-piperidona **106**.



**Esquema 44.** Ruptura: **a.** Homolítica de alcoxiaminas.  
**b.** Mesolítica de radicales catiónicos alcoxiamino.

Considerando las trayectorias de fragmentación posibles que puede tomar el radical catiónico alcoxiamino en la desaminación anódica, se desecha una secuencia mecanística que sugiera la formación de un carbocatión **X**, debido a la ausencia de un grupo electrodonador capaz de estabilizarlo (Esquema 45a). Por otro lado, la capacidad de estabilizar al radical **Y** por este grupo electroattractor favorecería la formación del catión oxoamonio en el proceso de desaminación anódica (Esquema 45b).

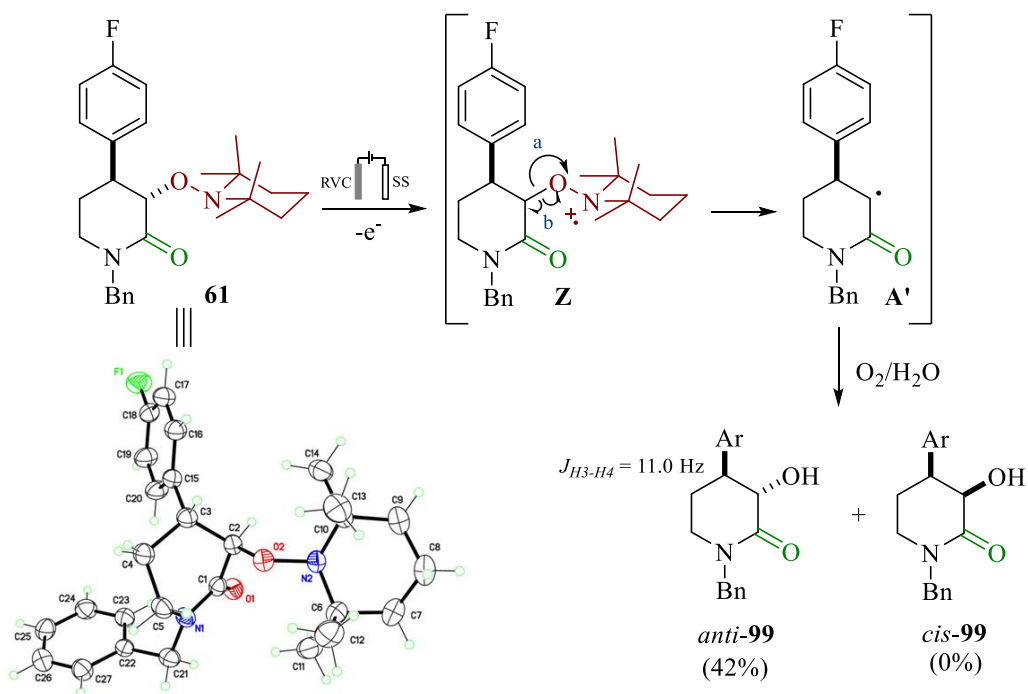


**Esquema 45.** Caminos de fragmentación mesolítica de **W**.

Sin embargo, la posible formación del radical centrado en carbono sería inconsistente con los resultados obtenidos previamente, pues al considerar la relación *anti* de los sustituyentes en la alcoxiamilolactama **61** (establecida por difracción de rayos X) esta es conservada en el producto de desaminación, lo que indica la ausencia de un intermediario

radicalario que conduciría a una mezcla diastereoisomérica de las 3-hidroxlactamas *anti*- y *cis*-**99** (Esquema 46).

Una propuesta alterna a la ruptura mesolítica es la sustitución nucleofílica bimolecular del fragmento catiónico alcoxiamino. Recientemente, Coote<sup>93</sup> reportó la generación de un agente metilante de ácidos aromáticos en la cual se emplea el radical catiónico alcoxiamino como buen grupo saliente generado a partir de la oxidación electroquímica del TEMPO-Me (Esquema 47a). Considerando esta sustitución en la desaminación de 3-alcoxiaminolactamas se esperaría que el radical catiónico transitorio **Z** sea sustituido por una molécula de H<sub>2</sub>O o un grupo hidroxilo (formado electroquímicamente a partir de H<sub>2</sub>O)<sup>94</sup> conduciendo a la hidroxlactama *cis*-**99** como único producto. Sin embargo, cuando se considera la viable asistencia anquimérica del grupo arilo,<sup>95</sup> la retención de la configuración generaría a la hidroxlactama *anti*-**99** (Esquema 47b).

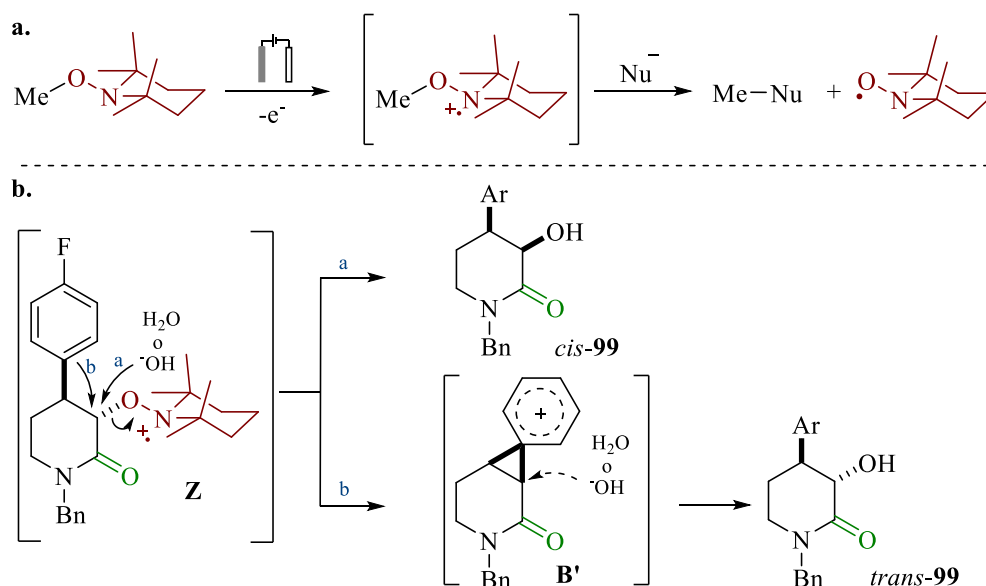


Esquema 46. Formación de radical centrado en carbono **A'**.

<sup>93</sup> Norcott, P. L.; Hammill, C. L.; Noble, B. B.; Robertson, J. C.; Olding, A.; Bissember, A. C.; Coote, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15450-15455.

<sup>94</sup> Zeng, K.; Zhang, D. *Prog. Energy Combust. Sci.* **2010**, *36*, 307-326.

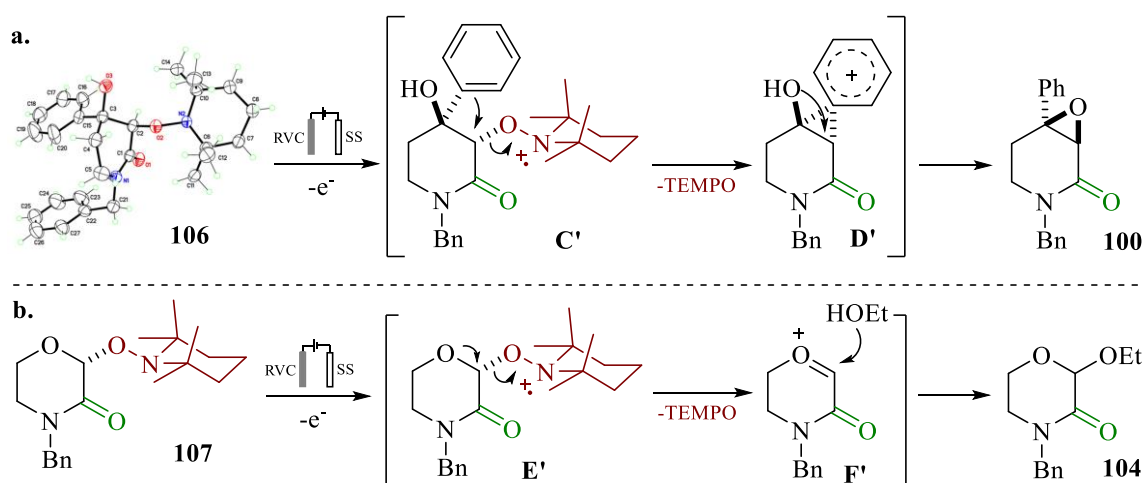
<sup>95</sup> Gassman, P. G.; Fentiman Jr., A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1545-1546.



**Esquema 47. a.** Metilación de ácidos carboxílicos con TEMPO-Me.

**b.** Desaminación oxidativa vía  $S_N2$ .

La formación de la amida glicídica **100** a partir de la 4-fenil-4-hidroxi-3-alcoxi aminolactama **106** confirmó la asistencia del grupo vecino en el proceso de desaminación, ya que la ausencia de este fenómeno imposibilitaría geoméricamente la sustitución bimolecular del fragmento catiónico por el grupo hidroxilo (Esquema 48a). Por otro lado, la sustitución de TEMPO por EtOH en la 2-alcoxi amino-3-morfolinona **107** sugiere la formación del ión oxocarbenio **F'** siguiendo un mecanismo de sustitución unimolecular (Esquema 48b).



**Esquema 48. a.** Formación de la epoxiamida **87** mediante la asistencia del grupo arilo.

**b.** Sustitución unimolecular del fragmento TEMPO por EtOH en **95**.

### *3.4. Conclusiones*

Se desarrolló satisfactoriamente una alternativa al empleo de grandes cantidades de Zn para efectuar la remoción del fragmento alcoxiamino en 3-alcoxiaminolactamas. El uso de una corriente constante de 80 mA, AcONa como electrolito fondo en una mezcla de disolventes (H<sub>2</sub>O:EtOH) permitió generar diversas 3-hidroxilactamas en rendimientos que van de moderados a buenos.

Además, estas condiciones de reacción ecológicas y económicas abren la posibilidad de sustituir el radical catiónico alcoxiamino transitorio por una variedad de nucleófilos.

### 3.5. Sección Experimental

#### Generalidades

Los reactivos comercialmente disponibles fueron usados sin una previa purificación. A menos que se indique lo contrario, las reacciones fueron realizadas en una atmósfera de argón o nitrógeno con disolventes anhidros. Se emplearon disolventes grado técnico, y se destilaron previo a su uso. La cromatografía en columna fue realizada empleando gel de sílice (230-400 mesh) con disolventes indicados en el texto.

Los puntos de fusión no fueron corregidos y se realizaron en un aparato Fisher-Scientific 12-144. Las rotaciones ópticas se midieron en los polarímetros digitales Perkin-Elmer-241 usando la línea D de sodio (589 nm) y se reportaron a 20, las concentraciones están medidas en g/100 mL.

Los espectros de RMN fueron obtenidos con un equipo Bruker-500 (500 MHz) usando TMS como referencia interna para  $^1\text{H}$  (0.0 ppm) y  $\text{CDCl}_3$  para  $^{13}\text{C}$  (77.16 ppm). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se registran en partes por millón (ppm) y en Hertz (Hz) para las constantes de acoplamiento ( $J$ ). Las siguientes abreviaturas (o combinaciones de ellas) fueron usadas para explicar las multiplicidades: s = simple, d = doble, t = triple, c = cuádruple, q = quintuple, sxt = séxtuple, m = múltiple, a = señal ancha.

Los distintos métodos de obtención de espectroscopía de masas están dados en: Espectroscopía de masas de alta resolución-impacto electrónico (HRMS-EI); Espectroscopía de masas de alta resolución-bombardeo rápido de átomos (HRMS-FAB); Espectroscopía de masas de alta resolución-ionización por electrospray (HRMS-ESI).

### 3.5.1. Descripción del sistema galvanostático y voltamperométrico

Los estudios voltamperométricos fueron realizados en un potencióstato PAR 262A empleando una celda de vidrio de 10 mL con un electrodo auxiliar de fibra de Pt (3.6 cm<sup>2</sup>; 99.95% de pureza), un disco de carbón vitreo (0.07 cm<sup>2</sup>) como electrodo de trabajo y un electrodo auxiliar de Ag/AgCl (con solución de KCl<sub>sat</sub>).

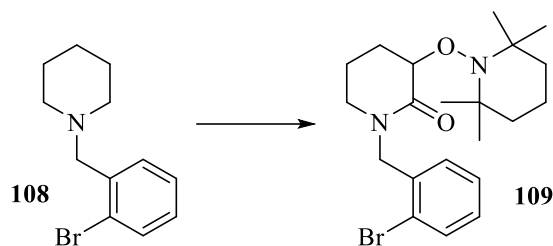
El sistema galvanostático empleó una celda cilíndrica de acero inoxidable como contraelectrodo (área de contacto con la solución electrolítica: 114.5 cm<sup>2</sup>; dimensiones: altura de 60 mm, 54 mm de diámetro, 1 mm de grosor), un electrodo de trabajo de malla de carbón vitreo (RVC; dimensiones: altura de 50 mm, 40 mm de diámetro 5 mm de grosor, 20 ppi) y electrodo auxiliar de Ag/AgCl (con solución de KCl<sub>sat</sub>).

En las electrólisis voltamperométricas y galvanostáticas, el sistema etanol-agua-acetato de sodio fueron empleados como electrolito de soporte.

### 3.5.2. Síntesis de 3-alcoxiaminolactamas

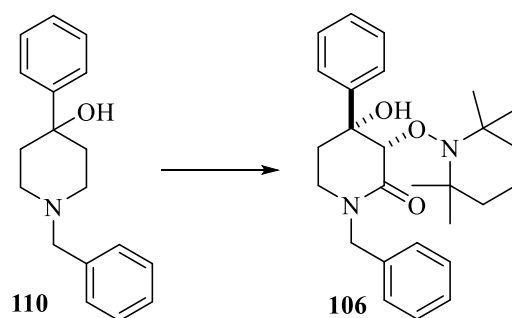
#### *Procedimiento general*

A una mezcla de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (10 equiv), NaClO<sub>2</sub> (3 equiv), y TEMPO (2 equiv) en CH<sub>3</sub>CN (5 mL) fue añadido NaOCl (2.2 equiv) a 0 °C; posteriormente la respectiva piperidina fue añadida. La mezcla de reacción fue agitada y monitoreada por CCF. Una vez concluida la reacción, una solución acuosa saturada de NaOH fue añadida a la mezcla de reacción hasta que un cambio de color de rojo-vino a anaranjado fue observado. Después EtOAc fue añadido, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica.



*1-(2-Bromobencil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona* **109**: 0.35 g de **109** (70%) fueron obtenidos como un sólido blanco de la 1-(2-bromobencil)piperidina **108** (0.3 g, 1.18 mmol). Se purificó en cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 9:1 hasta que el TEMPO sale de la columna, después se empleó 4:1].

P. f.: 117-119 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15 (a, 3H), 1.21 (s, 6H), 1.25 (a, 3H), 1.48 (a, 5H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 1H), 3.17 (dt, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 5.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.10-7.14 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.53-7.54 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.3, 19.0, 20.4, 20.6, 27.4, 33.3, 34.4, 40.4 (2C), 46.8, 50.0, 59.9, 60.9, 80.8, 123.9, 127.8, 128.8, 129.2, 132.9, 136.2, 169.9. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br, 425.1627; encontrado, 425.1607.



*1-Bencil-4-hidroxi-4-fenil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona* **106**: 0.24 g de **106** (50%) fueron obtenidos como un cristal incoloro a partir del 1-bencil-4-fenilpiperidin-4-ol **110** (0.3 g, 1.1 mmol). Se purificó en cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 7:1].

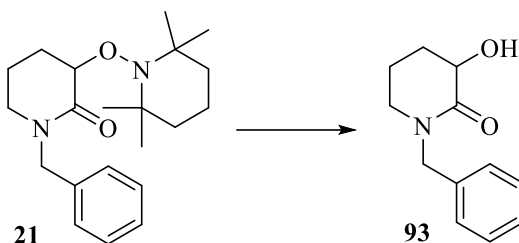
P. f.: 151-153 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.47 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.14-1.21 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 1H), 1.39-1.49 (m, 3H), 1.92 (dd, *J* = 13.3,

5.8 Hz, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.23 (dd,  $J = 11.5, 6.5$  Hz, 1H), 3.34 (a, 1H), 5.83 (td,  $J = 11.3, 5.8$  Hz, 1H), 4.21 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.87 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 8H), 7.57 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.1, 19.8, 20.9, 28.3, 32.6, 33.5, 40.0, 40.3, 43.3, 50.4, 59.6, 61.0, 74.1, 84.1, 126.3 (2C), 127.3, 127.7, 128.1 (2C), 128.6 (2C), 128.8 (2C), 136.7, 144.2, 169.1. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ , 437.2804; encontrado, 437.2779.

### 3.5.3. Síntesis de 3-hidroxilactamas

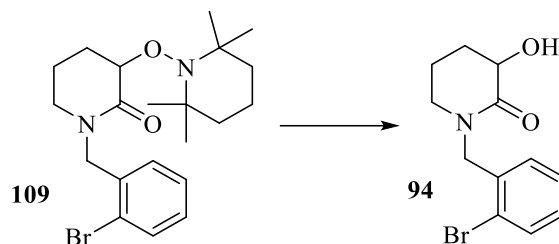
#### Procedimiento general de electrodesaminación anódica

A una solución de 3-alcoxiamilnolactama (0.16 mmol) en 64 mL de EtOH se mezcló con 16 mL de AcONa 0.5 M en una celda electrolítica. Después, la electrólisis fue efectuada aplicando una corriente constante de 80 mA durante 4 h con agitación en un sistema abierto. Después de este tiempo, el etanol fue evaporado, y la solución acuosa fue extraída con AcOEt ( $4 \times 15$  mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna.



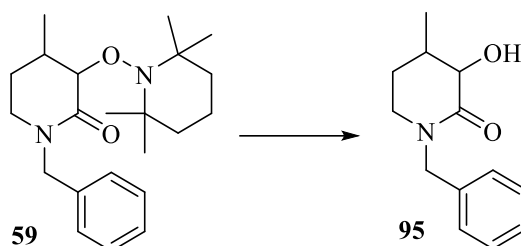
*1-Bencil-3-hidroxipiperidin-2-ona 93*: 24.6 mg de **93** (75%) fueron obtenidos como un aceite amarillo a partir de la 1-bencil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)-piperidin-2-ona **21** (55.1 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w=1.78$  V a 1.82 V y  $\epsilon_{\text{cel}}=5.0$  V to 5.6 V fueron observados. [ $\text{SiO}_2$ , hexanos:AcOEt, 3:1].

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73 (dtd,  $J = 12.5, 12.0, 4.0$  Hz, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 2.25-2.30 (m, 1H), 3.20-3.26 (m, 2H), 3.90 (a, 1H), 4.10 (dd,  $J = 10.5, 6.5$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.23-7.34 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.8, 28.3, 47.0, 50.3, 68.0, 127.5, 128.0, 128.6, 136.3, 172.4.



*1-(2-Bromobencil)-3-hidroxipiperidin-2-ona 94*: 18.2 mg de **94** (40%) fueron obtenidos como un sólido amarillo claro a partir de **109** (67.7 mg, 0.16 mmol).  $E_w=1.80$  V a 2.01 V y  $E_{cel}=5.9$  V a 6.2 V fueron observados. [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 3:1].

P. f.: 102-105 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.78 (tdd,  $J = 12.5, 11.5, 4.5$  Hz, 1H), 1.83-1.98 (m, 2H), 2.29-2.35 (m, 1H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.78 (a s, 1H), 4.13 (dd,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 7.15 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.22 (dd,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 1H), 7.30 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 20.2, 28.4, 47.7, 50.2, 68.3, 123.9, 128.0, 129.2, 129.3, 133.1, 135.5, 172.9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>Br, 286.0266; encontrado, 286.0279.

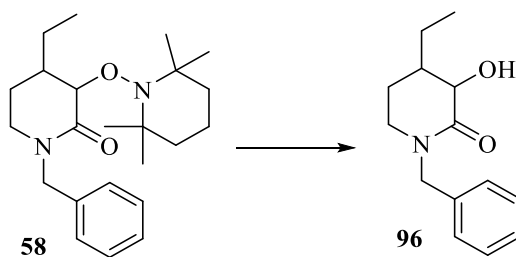


*1-Bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-2-ona 95*: 15.4 mg del diastereoisómero *trans*-**95** (44%) y 7.7 mg del diastereoisómero *cis*-**95** (22%) fueron obtenidos de la mezcla diastereoisomérica **59** (57 mg, 0.16 mmol).  $E_w=1.66$  V a 1.80 V y  $E_{cel}=5.3$  V a 6.1 V fueron observados. [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 7:1].

*trans*-**95**: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.58 (dtd,  $J = 13.3, 11.9, 6.5$  Hz, 1H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.66 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 3.87 (a, 1H), 4.50 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.0, 28.5, 34.4, 46.3, 50.6, 73.9, 127.8,

128.2 (2C), 128.8 (2C), 136.5, 172.3. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{13}H_{18}NO_2$ , 220.1338; encontrado, 220.1346.

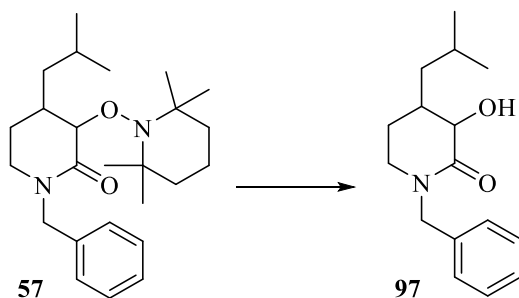
*cis*-**95**: RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.16 (ddd,  $J = 12.5, 6.8, 2.8$  Hz, 1H), 3.26 (ddd,  $J = 12.0, 11.0, 5.7$  Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 4.19 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.50 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11.9, 26.2, 30.8, 43.7, 50.5, 71.0, 127.8, 128.3(2C), 128.8(2C), 136.7, 172.3. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{13}H_{18}NO_2$ , 220.1338; encontrado, 220.1335.



*1-Bencil-4-etil-3-hidroxipiperidin-2-ona* **96**: 19 mg del diastereoisómero *trans*-**96** (51%) y 6.3 mg del diastereoisómero *cis*-**96** (17%) fueron obtenidos de la mezcla diastereoisomérica **58** (59.6 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w = 1.63$  V a 1.83 V y  $\epsilon_{cel} = 5.1$  V a 5.4 V fueron observados. [ $SiO_2$ , hexanos:AcOEt, 5:1].

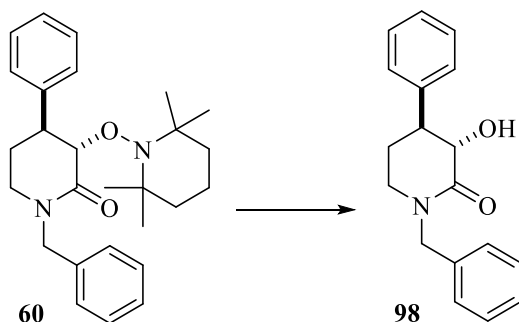
*trans*-**96**: como un aceite café. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.23-1.32 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 2H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.75 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.87 (a, 1H), 4.53 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.63 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 10.5, 25.0, 25.3, 40.6, 46.4, 50.6, 72.3, 127.8, 128.2 (2C), 128.8 (2C), 136.6, 172.5. HRMS-EI  $m/z$ :  $[M]^+$  calculado para  $C_{14}H_{19}NO_2$ , 233.1416; encontrado, 233.1411.

*cis*-**96**: como un sólido amarillo claro, p. f.: 62-64 °C. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 0.92 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.99-1.06 (m, 1H), 1.79 (dq,  $J = 13.8, 7.5, 4.3$  Hz, 1H), 1.86-1.90 (m, 2H), 2.10-2.15 (m, 1H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.74 (a, 1H), 4.22 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 4.55 (d, 14.5 Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 11.8, 18.6, 23.0, 38.0, 43.9, 50.5, 70.9, 127.8, 128.3 (2C), 128.8 (2C), 136.7, 172.4. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{14}H_{20}NO_2$ , 234.1494; encontrado, 234.1491.



*trans*-1-Bencil-3-hidroxi-4-isobutilpiperidin-2-ona **97**: 26.3 mg del diastereoisómero *trans*-**97** (63%) fueron obtenidos como un sólido blanco de la mezcla diastereoisomérica **57** (64.1 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w=1.83$  V a 1.84 V y  $\epsilon_{cel}=5.2$  V a 5.7 V fueron observados. [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 15:1].

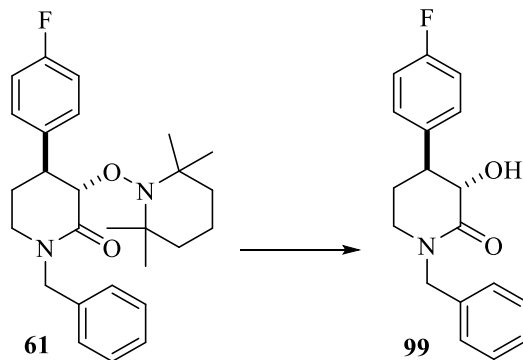
P. f.: 97-100 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.93 (qd,  $J = 13.9, 3.8$  Hz, 1H), 3.19-3.21 (m, 2H), 3.69 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.86 (a, 1H), 4.53 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 21.7, 24.1, 25.0, 25.8, 37.1, 42.4, 46.3, 50.6, 73.2, 127.8, 128.3 (2C), 128.9 (2C), 136.6, 172.5. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>, 262.1807; encontrado, 262.1805.



*trans*-1-Bencil-3-hidroxi-4-fenilpiperidin-2-ona **98**: 31.5 mg del diastereoisómero *trans*-**98** (70%) fueron obtenidos como un aceite ámbar a partir de **60** (67.3 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w=1.76$  V a 1.80 V y  $\epsilon_{cel}=5.2$  V a 5.5 V fueron observados. [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 5:1].

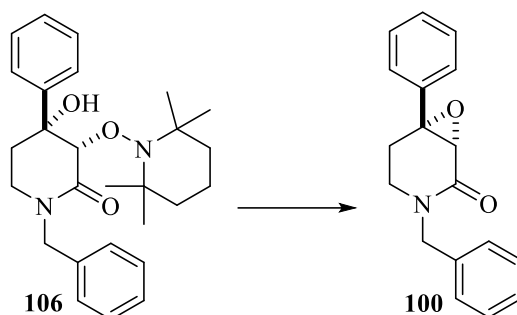
RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.99-2.04 (m, 1H), 2.10 (dtd,  $J = 13.8, 11.9, 6.3$  Hz, 1H), 3.00 (td,  $J = 11.5, 3.3$  Hz, 1H), 3.30 (ddd,  $J = 12.1, 6.1, 2.4$  Hz, 1H), 3.36 (td,  $J = 11.8, 5.0$  Hz, 1H), 3.85 (a, 1H), 4.23 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 10H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 28.3, 45.4, 46.6, 50.6, 72.5,

127.2, 127.2 (2C), 127.9, 128.3 (2C), 128.8 (2C), 128.9 (2C), 136.4, 141.6, 172.1. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{18}H_{20}NO_2$ , 282.1494; encontrado, 282.1496.



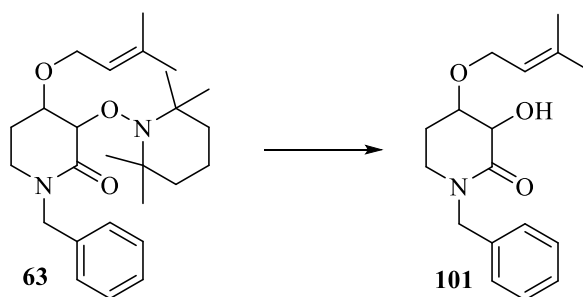
*trans*-1-Bencil-4-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-2-ona **99**: 20.1 mg del diastereoisómero *trans*-**99** (42%) fueron obtenidos como un sólido blanco a partir de **61** (70.1 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w=2.10$  V a 1.80 V y  $\epsilon_{cel}=5.8$  V a 5.7 V fueron observados.  $[SiO_2, \text{hexanos:AcOEt}, 1:1]$ .

P. f.: 138-140 °C. RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.98-2.13 (m, 2H), 3.32 (ddd,  $J = 12.0, 6.0, 2.5$  Hz, 1H), 3.37 (td,  $J = 12.0, 5.0$  Hz, 1H), 2.99 (aparente td,  $J = 11.8, 3.3$  Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 4.17 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.70 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.04 (aparente t,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H); RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 28.4, 44.7, 46.5, 50.7, 72.6, 115.7 (d,  $^2J_{C-F} = 21.3$  Hz, 2C), 128.0, 128.4 (2C), 128.7 (d,  $^3J_{C-F} = 7.5$  Hz, 2C), 129.0 (2C), 136.4, 137.3 (d,  $^4J_{C-F} = 2.5$  Hz), 162.0 (d,  $^1J_{C-F} = 242.5$  Hz), 171.9. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{18}H_{19}NO_2F$ , 300.1400; encontrado, 300.1403.



*3-Bencil-6-fenil-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona 100*: 26.3 mg de **100** (59%) fueron obtenidos como un sólido blanco a partir de **106** (69.8 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w=1.63$  V a 1.83 V y  $\epsilon_{cel}=5.0$  V a 5.5 V fueron observados. [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 6:1].

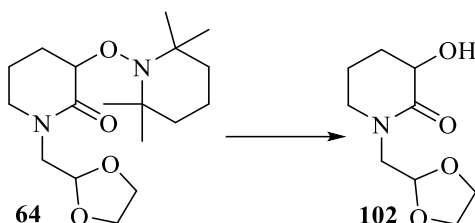
P. f.: 87-89 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.36-2.40 (m, 1H), 2.53 (ddd,  $J = 14.0, 12.5, 6.0$  Hz, 1H), 3.06 (ddd,  $J = 12.5, 6.0, 1.5$  Hz, 1H), 3.52 (td,  $J = 12.6, 4.2$  Hz, 1H), 3.61 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 10H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 27.8, 41.2, 50.5, 60.1, 62.2, 125.4 (2C), 127.8, 128.1 (2C), 128.6, 128.8 (2C), 128.9 (2C), 136.6, 137.3, 166.6. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>, 280.1338; encontrado, 280.1331.



*1-Bencil-3-hidroxi-4-((3-metilbut-2-en-1-il)oxi)piperidin-2-ona 101*: 12 mg de **101** (26%) fueron obtenidos como un sólido amarillo pálido a partir de **63** (68.5 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w=1.79$  V a 1.90 V y  $\epsilon_{cel}=5.2$  V a 5.6 V fueron observados. [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 9:1 a 5:1].

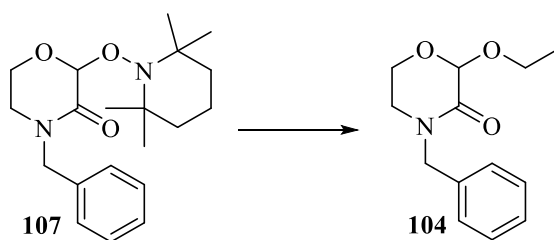
P. f.: 75-78 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.68 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 3.16 (ddd,  $J = 12.5, 10.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.27 (ddd,  $J = 12.5, 5.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.60 (ddd,  $J = 9.5, 8.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.84 (a, 1H), 4.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J = 11.5, 7.0$  Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 11.5, 7.0$  Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.36-5.40 (m, 1H), 7.23-7.24

(m, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.2, 26.0, 27.1, 43.7, 50.6, 66.6, 73.9, 76.4, 121.2, 127.9, 128.3 (2C), 128.9 (2C), 136.2, 137.5, 171.2. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_3$ , 290.1756; encontrado, 290.1750.



*1-((1,3-Dioxolan-2-il)metil)-3-hidroxipiperidin-2-ona* **102**: 20.9 mg de **102** (65%) fueron obtenidos como un sólido blanco a partir de **64** (54.4 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w=1.63$  V a 1.81 V y  $\epsilon_{\text{cel}}=5.3$  V a 5.4 V fueron observados. [ $\text{SiO}_2$ , hexanos:AcOEt, 5:1].

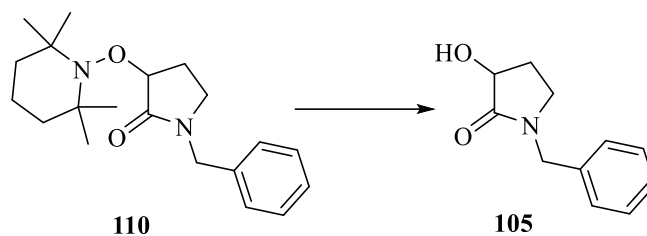
P. f.: 62-65 °C. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68-1.76 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 3.45 (dd,  $J = 14.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.47 (dd,  $J = 8.5, 4.5$  Hz, 2H), 3.66 (dd,  $J = 14.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.85-3.91 (m, 2H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.05 (dd,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 1H), 5.03 (t,  $J = 4.5$  Hz, 1H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.3, 28.2, 49.5, 49.8, 65.1 (2C), 68.1, 102.0, 173.0. HRMS-FAB  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_4$ , 202.1079; encontrado, 202.1039.



*4-Bencil-2-etoximorfolin-3-ona* **104**: 18 mg de **104** (48%) fueron obtenidos como un sólido blanco a partir de **107** (55.4 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w=1.53$  V a 1.22 V y  $\epsilon_{\text{cel}}=4.8$  V a 4.2 V fueron observados. [ $\text{SiO}_2$ , hexanos:AcOEt, 9:1].

P. f.: 89-91 °C. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 3.04 (ddd,  $J = 12.0, 3.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.46 (td,  $J = 12.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.85 (dq,  $J = 9.5, 7.0$  Hz, 1H), 4.22 (td,  $J = 12.0, 3.5$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H),

4.98 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 2H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.2, 45.5, 49.8, 56.8, 64.8, 96.2, 127.9, 128.5 (2C), 128.9 (2C), 136.0, 164.6. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ , 236.1287; encontrado, 236.1284.



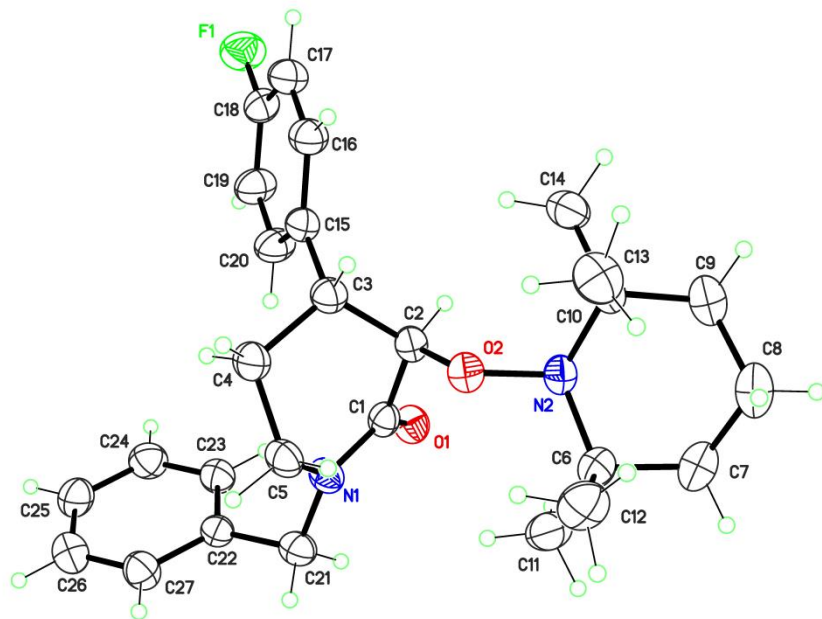
*1-Bencil-3-hidroxipirrolidin-2-ona* **105**: 19 mg de **105** (62%) fueron obtenidos como un sólido amarillo claro a partir de **110** (52.9 mg, 0.16 mmol).  $\epsilon_w=1.70$  V a 1.83 V y  $\epsilon_{\text{cel}}=5.0$  V fueron observados. [ $\text{SiO}_2$ , hexanos:AcOEt, 1:2].

P. f.: 67-70 °C. RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.90-1.98 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.25 (ddd,  $J = 9.5, 9.0, 2.0$  Hz, 1H), 4.43-4.50 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 5H); RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27.6, 43.0, 46.9, 69.9, 127.7, 128.0, 128.7, 135.6, 175.0.

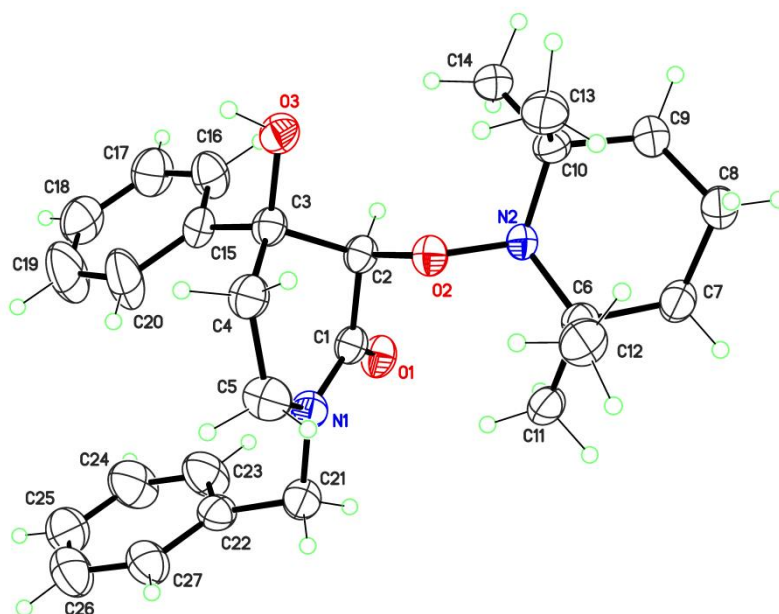
3.5.4. Estudios de monocristales

Los monocristales para los compuestos **61** y **106** (Tabla 10, Figura 12 y Figura 13) son estables al aire y los datos de difracción fueron obtenidos con un difractor Stoe Stadivari. Las intensidades fueron medidas a 295 K usando una fuente de microenfoque Axo Ag ( $\lambda = 0.56083 \text{ \AA}$ ) y un detector Dectris Pilatus-100 K. Ambas estructuras fueron redefinidas usando SHELXL-2018 en base a los datos de absorción corregida. Todos los átomos de hidrógeno fueron colocados en las posiciones calculadas, y redefinidas en su átomo correspondiente, con la excepción del hidrógeno del hidroxilo en **106**, el cual fue redefinido con coordenadas libres. Los parámetros de desplazamiento isotrópico para los átomos de hidrógeno se calcularon a partir de sus parámetros de desplazamiento de portador (C, O).

<b>Tabla 10. Datos cristalográficos.</b>		
	<b>61</b>	<b>106</b>
CCDC	CCDC-2005716	CCDC-2005717
Fórmula	C <sub>27</sub> H <sub>35</sub> FN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>36</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Peso molecular	438.57	436.58
Tamaño de cristal (mm <sup>3</sup> )	0.28×0.20×0.10	0.22×0.20×0.09
Color	<i>Incoloro</i>	<i>Incoloro</i>
Grupo espaciador	<i>Pccn</i>	<i>Pbcn</i>
<i>a</i> (Å)	18.4413(6)	7.2876(3)
<i>b</i> (Å)	49.4925(17)	13.5700(5)
<i>c</i> (Å)	10.8743(4)	49.685(3)
<i>V</i> (Å <sup>3</sup> )	9925.0(6)	4913.5(4)
<i>Z, Z'</i>	16, 2	8, 1
Difractor	Stadivari	Stadivari
Radiación	Ag- <i>K</i> α	Ag- <i>K</i> α
<i>T</i> (K)	295(1)	295(1)
Densidad (g.cm <sup>-3</sup> )	1.174	1.180
Abs. coef. (mm <sup>-1</sup> )	0.050	0.049
Transmisión fact.	0.5192-1.0000	0.2534 -1.0000
Refl. collected	81361	41605
Senθ/λ (Å <sup>-1</sup> )	0.61	0.61
<i>R</i> <sub>int</sub> (%)	13.50	11.29
Completado (%)	96.0	94.7
Datos/parámetros	9039 / 585	4409 / 296
Restricciones	0	0
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>wR</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	5.06, 11.15	6.16, 13.85
<i>R</i> <sub>1</sub> , <i>wR</i> <sub>2</sub> [all data]	18.97, 13.64	17.53, 16.71
GOF en <i>F</i> <sup>2</sup>	0.684	0.794



**Figura 12:** Vista Ortep del compuesto **61**, con elipsoides de desplazamiento para átomos distintos a hidrógeno con un nivel de probabilidad del 20%. La unidad asimétrica de la celda ortorrómbica incluye dos moléculas, una de las cuales está representada. Ambas moléculas se diferencian por una rotación del grupo fluorofenilo de  $58^\circ$  alrededor del enlace C3-15.



**Figura 13:** Vista Ortep del compuesto **106**, con elipsoides de desplazamiento para átomos distintos a hidrógeno con un nivel de probabilidad del 20%.

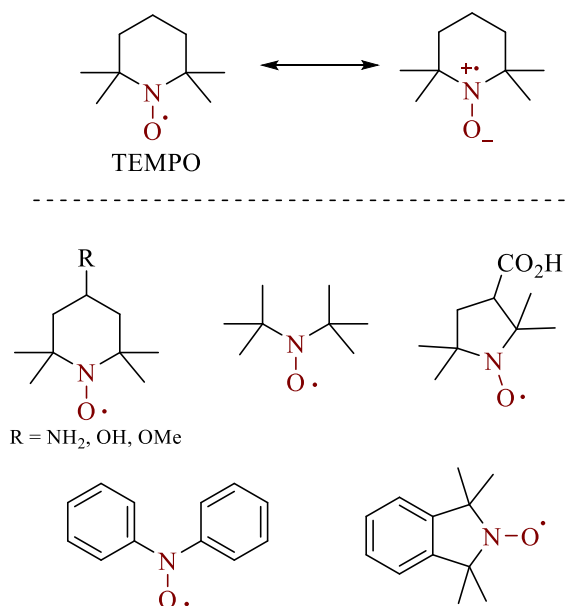
## CAPÍTULO 4. Estudio del mecanismo de reacción de la doble oxidación de aminas cíclicas

“En un intento por elucidar un mecanismo,  
el investigador está limitado sólo por su ingenio”

- J. March<sup>96</sup>

### 4.1. Introducción

Los radicales nitroxilo son una serie de radicales muy estables que deben su elevada estabilidad al efecto de resonancia (factor termodinámico) donde el par electrónico en estos radicales se deslocalizan en el enlace N-O y al efecto estérico de los metilos (factor cinético), permitiendo que estos radicales *persistan* por tiempos prolongados de almacenamiento sin descomponerse (Esquema 49).<sup>97,98</sup>



Esquema 49. Radicales persistentes/estables nitroxilo.

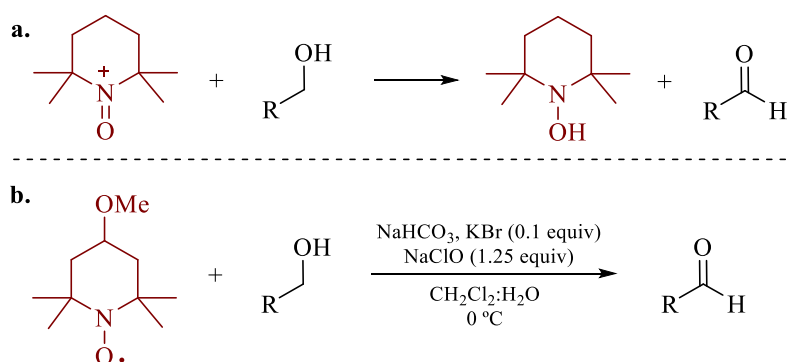
<sup>96</sup> Smith, M. B.; March, J. *March's advanced organic chemistry. Reactions, mechanisms, and structure*. John Wiley & Sons, Inc. Sexta Edición, **2007**, pp. 327.

<sup>97</sup> a) Togo, H. *Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*. Elsevier, 2004. b) Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D. *Synthesis* **1971**, 190-202.

<sup>98</sup> Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C.E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1051-1071.

Estos radicales estables/persistentes han encontrado su principal aplicación en síntesis como agentes capaces de “atrapar” especies radicalarias generadas en transformaciones químicas. Por otro lado, desde que Lebedev reportó la preparación del radical nitroxilo TEMPO en 1960, el uso más extendido de este radical y sus derivados se ha centrado en la oxidación catalítica de alcoholes.

En 1965, Golubev *et al.* reportaron el uso estequiométrico del catión oxoammonio en la oxidación de alcoholes primarios a sus correspondientes aldehídos, donde el catión oxoammonio se reduce a su derivado hidroxilamino (Esquema 50a).<sup>99</sup> Si bien el catión oxoammonio también puede ser generado *in situ* por oxidación del TEMPO con diversos agentes como *m*-CPBA, NaBrO<sub>2</sub>, NaClO<sub>2</sub>, Oxone®, H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> y NaClO.<sup>100</sup> Debido a su fácil obtención, el uso del NaClO ha sido explorado por diversos grupos de investigación dentro de los cuales se resalta el grupo de Anelli, quienes en 1987 efectuaron la oxidación de alcoholes primarios a aldehídos empleando cantidades catalíticas de radicales nitroxilo y un ligero exceso de NaClO<sup>101</sup> (Esquema 50b). Adicionalmente, la generación de cationes oxoammonio a partir de TEMPO y sus derivados también ha sido posible empleando electricidad disminuyendo la formación de residuos no deseados.<sup>102</sup>



**Esquema 50.** Oxidación de alcoholes a cetonas y aldehídos

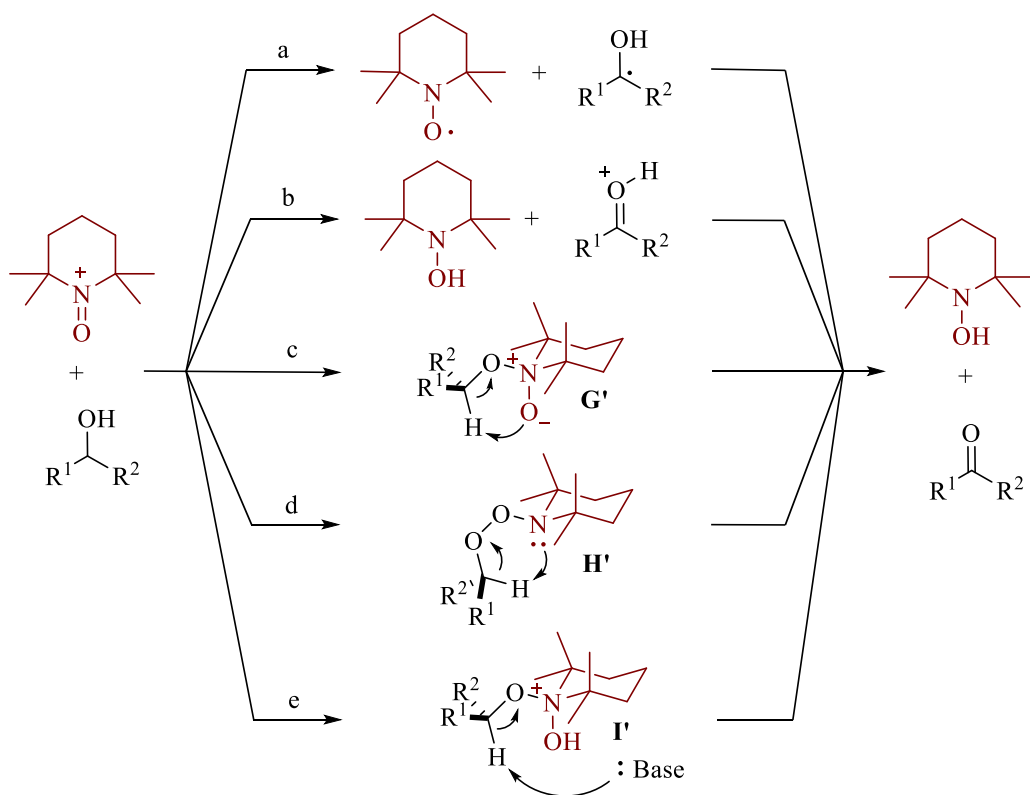
<sup>99</sup> Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D. *Synthesis* **1971**, 401-414.

<sup>100</sup> Bobbit, J. M.; Flores, M. C. L. *Heterocycles* **1988**, *27*, 509-533.

<sup>101</sup> Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562.

<sup>102</sup> a): Prakash, N.; Rajeev, R.; John, A.; Vijayan, A.; George, L.; Varghese, A. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 7691-7710. b) Cirimina, R.; Ghahremani, M.; Karimi, B.; Pagliaro, M. *ChemistryOpen* **2017**, *6*, 5-10. c) Rafiee, M.; Karimi, B.; Alizadeh, S. *ChemElectroChem*. **2014**, *1*, 455-462.





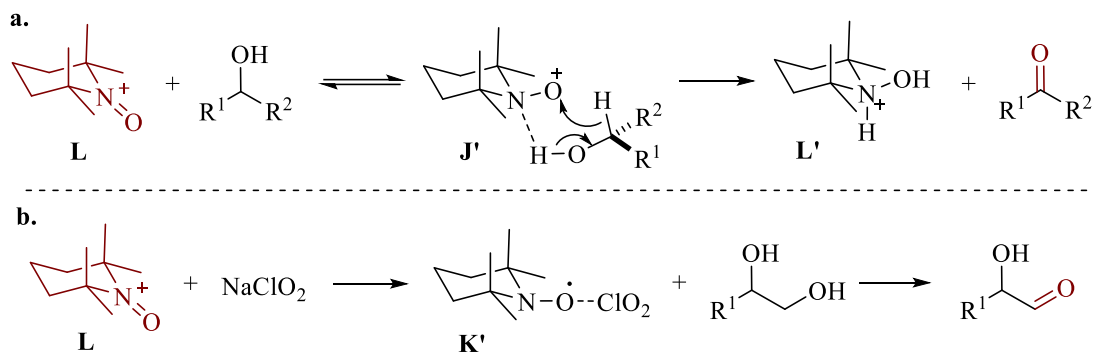
**Esquema 52.** Propuestas mecanísticas de oxidación de alcoholes con el catión oxoammonio.

Otros estudios mecanísticos han propuesto la formación del doble enlace C-O a partir de los electrones del enlace O-H seguido de una transferencia de hidruro hacia el ion oxoammonio **L** generando la estructura **L'** (Esquema 53a).<sup>108</sup> Mientras que en otra propuesta reciente por Shibuya<sup>109</sup> se estableció que la presencia del clorito de sodio genera un complejo hidrofóbico **K'** a partir de una transferencia simple de electrón entre el  $NaClO_2$  y el catión oxoammonio **L**, el cual es crucial en el proceso de oxidación quimioselectiva de dioles (Esquema 53b). Este complejo, aunque estudiado con mayor profundidad por Shibuya, fue primeramente sugerido por Zhao<sup>110</sup> en 1999, al cual se le atribuyó el característico color rojo-marrón cuando la terna  $NaClO$ ,  $NaClO_2$  y TEMPO es empleada.

<sup>108</sup> a) Bailey, W. F.; Bobbitt, J. M.; Wiberg, K. B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4504-4509. b) Bobbitt, J. M.; Brückner, C.; Merbouh, N. *Org. React.* **2009**, *74*, 103-424. c) Bobbitt, J. M.; Bartelson, A. L.; Bailey, W. F.; Hamlin, T. A.; Kelly, C. B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1055-1067.

<sup>109</sup> Furukawa, K.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2282-2285.

<sup>110</sup> Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564-2566.



**Esquema 53. a.** Oxidación de alcoholes vía la transferencia de hidruro.

**b.** Formación del complejo **K'** en la oxidación de dioles.

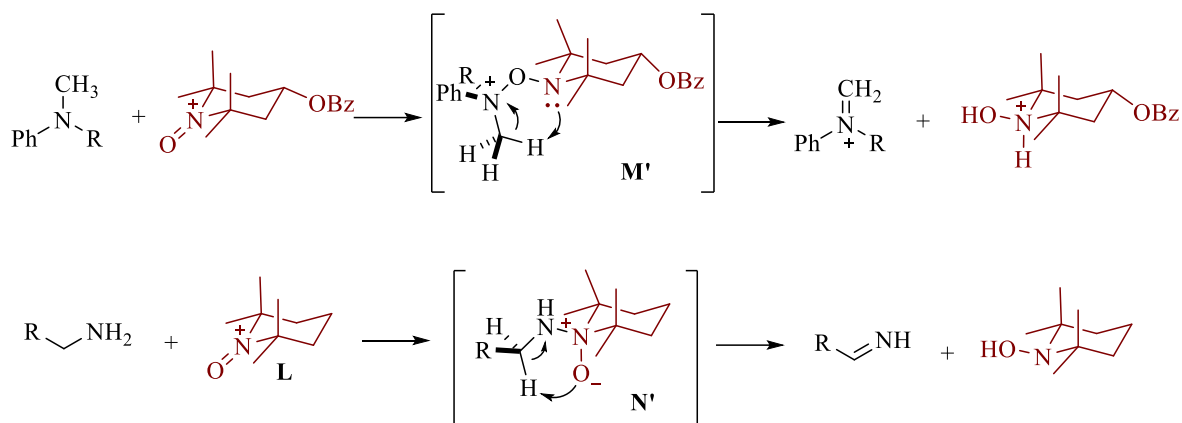
Por otra parte, la reactividad del catión oxoamonio con aminas ha resultado menos productiva que con alcoholes. Por ejemplo en algunos casos se generan iminas que evolucionan a aldehídos o nitrilos, principalmente cuando se emplean sistemas electroquímicos.<sup>30b,111</sup> El modesto éxito en la oxidación de aminas empleando sales de oxoamonio ha repercutido en el escaso número de estudios relacionados con el mecanismo de reacción.<sup>112</sup> Por tal motivo el mecanismo de oxidación de alcoholes ha sido el fundamento en algunas propuestas mecanísticas donde se ha sugerido la formación de los intermediarios **M'** y **N'** cuando una amina reacciona con el catión oxoamonio, los que posteriormente conducen a un intermediario iminio a través de la extracción de un hidrógeno alfa (Esquema 54).<sup>113</sup>

<sup>111</sup> Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6732-6734.

<sup>112</sup> a) He, Y.; Zheng, Z.; Yang, J.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4582-4606.

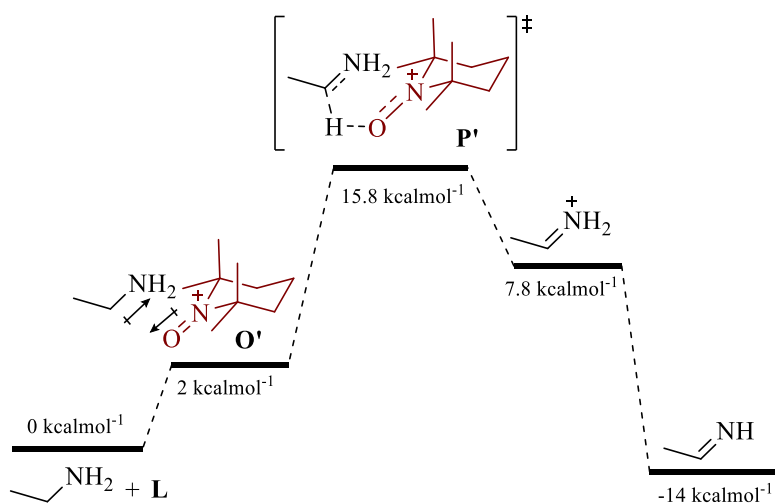
b) He, Y.; Zheng, Z.; Liu, Y.; Qiao, J.; Zhang, X.; Fan, X. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12372-12375. c) He, Y.; Yang, J.; Zhang, X.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 5118-5123.

<sup>113</sup> a) Kashiwagi, Y.; Anzai, J.-i. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 324-326. b) Zhang, W.; Xiong, Z.; Gao, Y.; Gao, H.; Zhang, Y. *J. Electroanal. Chem.* **2017**, *785*, 216-219. c) Hunter, D. H.; Racok, J. S.; Rey, A. W.; Ponce, Y. Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1278-1281.



**Esquema 54.** Mecanismo de oxidación de aminas empleando sales de oxoamonio.

En 2014, Bailey<sup>114</sup> *et al* reportaron un estudio computacional del mecanismo de formación de nitrilos a partir de aminas primarias empleando sales de oxoamonio. En este estudio encontraron un intermediario complejo dipolo estabilizado **O'** que avanza hacia un estado de transición **P'** que involucra la transferencia de un hidruro al catión oxoamonio con una energía libre de activación relativa de 15.8 kcalmol<sup>-1</sup> (Esquema 55). Además, en esta propuesta análoga a la oxidación de alcoholes en medio ácido, se resalta la transferencia de hidruro como el paso determinante en la velocidad de la reacción.

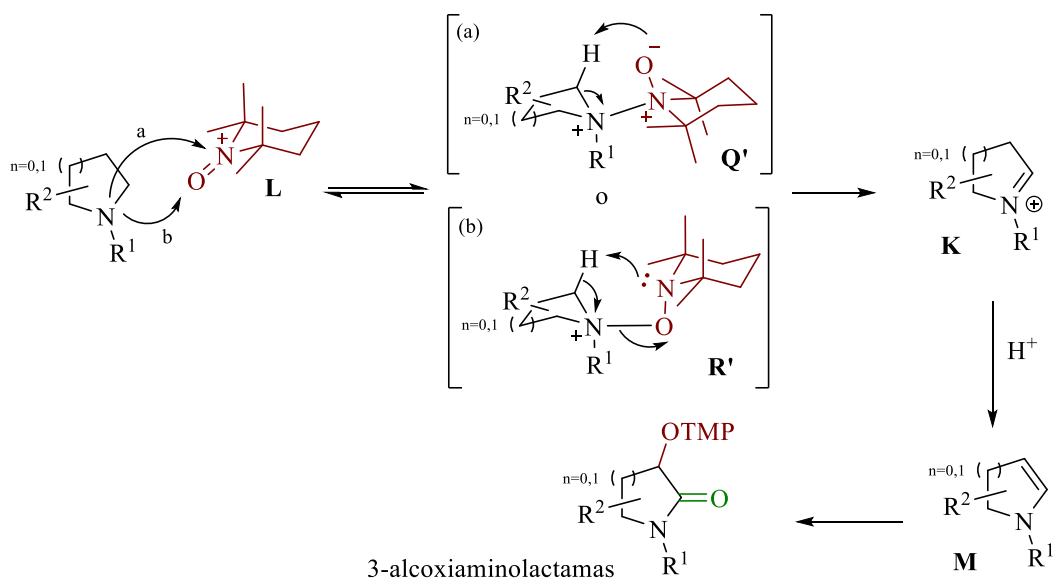


**Esquema 55.** Oxidación de aminas vía la transferencia de hidruro.

<sup>114</sup> Lambert, K. M.; Bobbitt, J. M.; Eldirany, S. A.; Wiberg, K. B.; Bailey, W. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6484-6487.

La doble oxidación de aminas cíclicas a sus correspondientes 3-alcoxiaminolactamas representa una reacción representativa para comprender la reactividad entre aminas terciarias y el catión oxoamonio. El curso mecanístico de esta transformación, previamente expuesto (ver esquema 13, página 13) sugiere un ataque nucleofílico similar al descrito en la oxidación de alcoholes donde el átomo de nitrógeno en los azaciclos interactúa con el catión oxoamonio **L**, ya sea con el átomo de nitrógeno **Q'** u oxígeno **R'**, seguido de la extracción intramolecular del hidrógeno alfa para dar lugar al intermediario iminio **K**, el cual evoluciona a la enamina **M** y termina con la formación de la 3-alcoxiaminolactama (Esquema 56).

En este sentido, el estudio mecanístico de esta reacción donde la formación selectiva del ion iminio y la formación de la enamina intermediaria ofrece una oportunidad única para entender aún más la química del ion oxoamonio.



**Esquema 56.** Mecanismo de formación de las 3-alcoxiaminolactamas.

#### 4.2. Objetivo y planteamiento inicial

Si bien el curso mecanístico de la oxidación de alcoholes por iones oxoammonio podría sustentar o apoyar este mecanismo de reacción, el escaso conocimiento de la quimioselectividad indica la necesidad de un estudio más profundo que permita comprender la naturaleza selectiva de la funcionalización C-H de azaciclos. Por tal motivo, nos planteamos realizar un análisis del mecanismo de reacción teniendo como objetivo inicial corroborar la formación del intermediario enamina **M** que es responsable de la incorporación del fragmento alcoxi-amino **L**, así como estudiar la interacción clave en la formación quimioselectiva del ion iminio **K** al emplear TEMPO, NaClO y NaClO<sub>2</sub>.

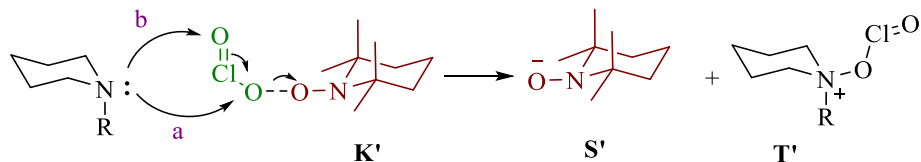
#### 4.3. Discusión de resultados

Durante el desarrollo del protocolo de oxidación de aminas cíclicas se estableció que la presencia de TEMPO, NaClO y NaClO<sub>2</sub> en un medio ácido era crucial en la formación de las 3-alcoxi-aminolactamas, pues en ausencia de alguno de estos reactantes la doble funcionalización no procede. Por tal motivo, se consideró que la formación del complejo **K'** originado entre el catión oxoammonio y el NaClO<sub>2</sub> propuesto por Shibuya es clave en la generación del intermediario iminio **K**, el cual evoluciona a la enamina **M**.

Una primera propuesta sugiere que para evitar las repulsiones estéricas generadas por los 4 metilos que flanquean al ión oxoammonio, proponemos que el par electrónico libre del átomo de nitrógeno de la amina interactúa con el átomo de oxígeno del ión clorito en el complejo **K'** desplazando al fragmento hidroxilamina **S'** generando el intermediario **T'** (Esquema 57). Así mismo, es posible que la formación intermediario **T'** ocurra a través del ataque nucleofílico al oxígeno sp<sup>2</sup> del complejo **K'** (Esquema 57).<sup>115</sup>

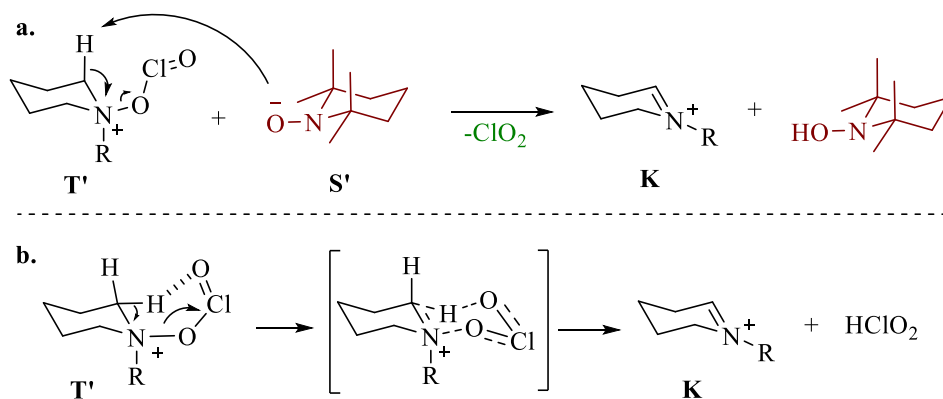
---

<sup>115</sup> a) Bach, R. D. *General and theoretical aspects of the peroxide group. PATAI's Chemistry of Functional Groups*. John Wiley & Sons, Ltd. **2009**. b) Bach, R. D.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12758-12765. c) Bach, R. D.; Su, M.-D.; Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5379-5391. d) Bakac, A.; Assink, B.; Espenson, J. H.; Wang, W.-D. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 788-790. e) Okajima, T. *J. Mol. Struct.* **2001**, *572*, 45-52.



**Esquema 57.** Formación del intermediario **T'** a partir del complejo **K'**.

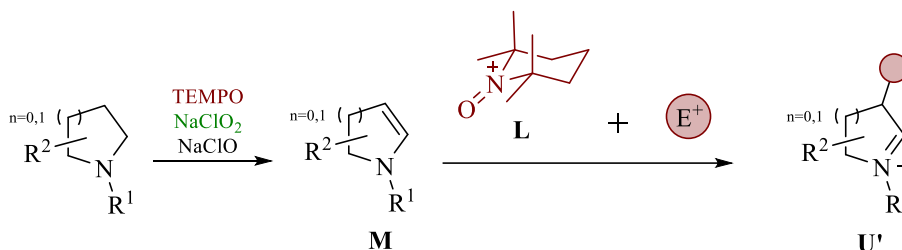
Posteriormente, la formación del intermediario iminio **K** a partir de **T'** puede ser explicada por dos mecanismos: a través de la desprotonación en alfa mediada por el ion alcoxiamino **S'** (Esquema 58a), o vía un reordenamiento tipo retro-Alder-ene (Esquema 58b).<sup>116</sup>



**Esquema 58.** Formación del catión iminio **K**.

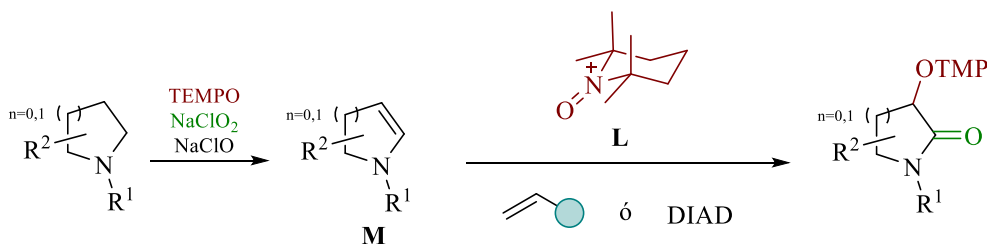
El siguiente paso en el mecanismo de reacción de la doble oxidación de aminas cíclicas indica la formación del intermedio enamina **M**, el cual es responsable de la incorporación del grupo alcoxiamino (ver esquema 13, página 13 y esquema 56, página 107). En este sentido, para probar su existencia, ya que no ha sido posible aislarlo u observarlo espectroscópicamente, pensamos que la incorporación de un electrófilo al medio de reacción que pudiera competir con el catión oxoammonio evidenciaría su existencia durante el curso de reacción (Esquema 59).

<sup>116</sup> a) Myers, A. G.; Finney, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9641-9643. b) Myers, A. G.; Finney, N. S.; Kuo, E. Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5747-5750. c) Johnson, W. S.; Brinkmeyer, R. S.; Kapoor, V. M.; Yarnell, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8343-8344.



**Esquema 59.** Incorporación de halogenuros de alquilo al medio de doble oxidación en la “captura” del intermediario enamina **M**.

Por tal motivo, se decidió incorporar el acrilato de metilo al medio estándar de doble oxidación, no obstante, no se identificó ningún derivado que evidenciara su incorporación en la posición 3 del azaciclo, incluso cuando otros aceptores de Michael fueron empleados como la but-3-enona, el acrilonitrilo o DIAD<sup>117</sup>, siempre se obtuvo la formación del compuesto doblemente oxidado (Esquema 60).



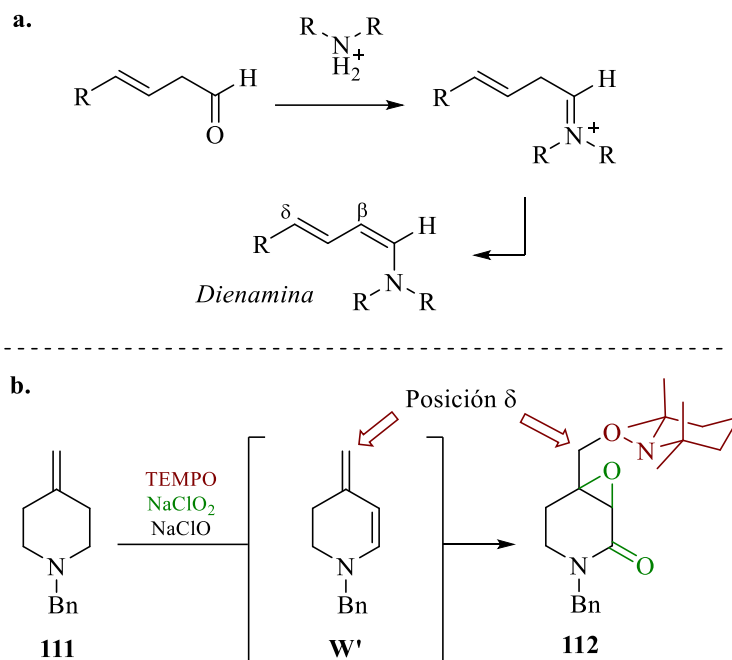
**Esquema 60.** Incorporación de aceptores de Michael al medio de doble oxidación en la “captura” del intermediario enamina **M**.

Al darnos cuenta de que no es factible atrapar a la enamina con esos electrófilos decidimos extender la reactividad de la putativa enamina intermediaria, de la misma manera que lo hacen las dienaminas (Esquema 61a).<sup>118</sup> Se planteó evidenciar la formación de la enamina **M** al efectuar su conjugación con un sistema π ubicado en la posición 4 del anillo piperidínico y de esta forma dirigir la incorporación del catión oxoammonio hacia la posición δ. Cuando se empleó la piperidina **111** en las condiciones estándares de doble oxidación se generó la amida glicídica **112** en la cual se observó la incorporación del fragmento

<sup>117</sup> Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980.

<sup>118</sup> a) Ramachary, D. B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865-887. b) Stiller, J.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Fröhlich, R.; Strohmam, C.; Christmann, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 70-73.

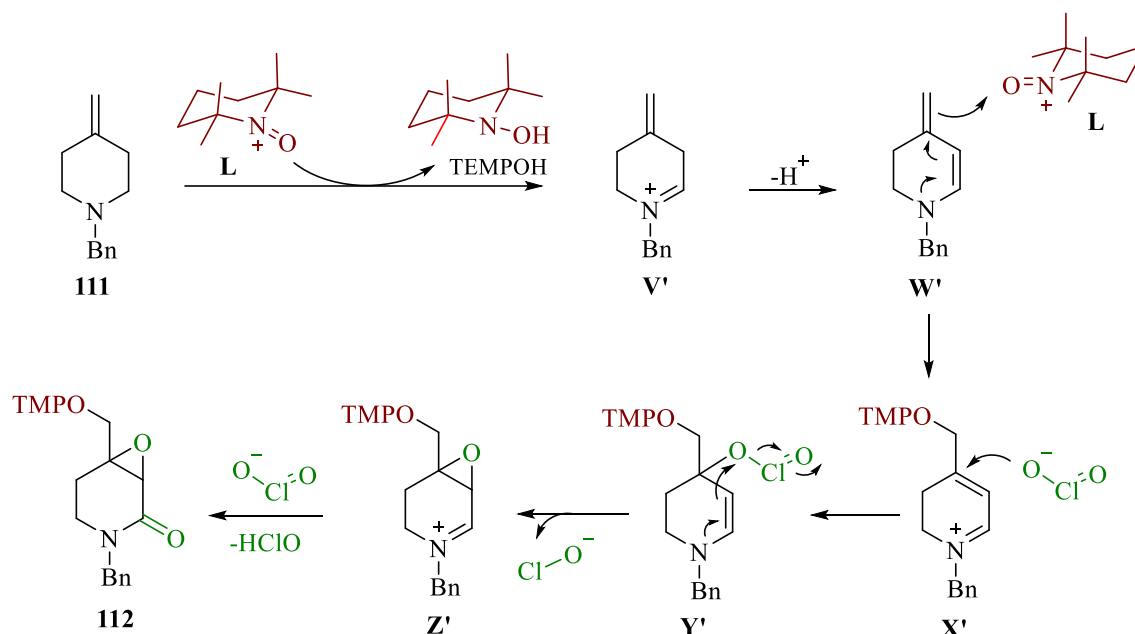
alcoxi-amino en la posición  $\delta$  al heteroátomo confirmando la presencia de un intermediario enamina en el proceso de funcionalización C-H (Esquema 61b).



**Esquema 61. a.** Formación de dienaminas a partir de carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

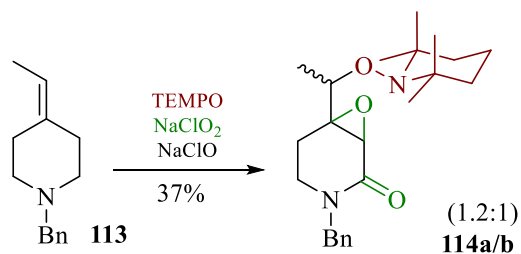
**b.** Evidencia experimental de la formación de un intermediario enamina.

De acuerdo con el resultado obtenido, se propuso que la incorporación del fragmento alcoxi-amino se efectuó a través de un ataque nucleofílico del intermediario dienamina **W'** hacia el catión oxoammonio **L** generando el ión iminio **X'** (Esquema 62). El ataque nucleofílico de un ión clorito en la posición 4 del heterociclo dio lugar a la enamina **Y'** la cual evoluciona al anillo oxiránico **Z'** liberando HClO al medio. Finalmente, el intermediario iminio **Z'** reaccionaría con otro equivalente clorito para dar lugar a la amida glicídica **112** (Esquema 62).



**Esquema 62.** Mecanismo de formación de la amida glicídica **97**.

Adicionalmente, al hacer reaccionar la piperidina **113** en las mismas condiciones de tetraoxidación se generaron las amidas glicídicas **114a** y **114b** en una relación 1.2:1 y un 37% de rendimiento mostrando una pobre estereoselectividad en la incorporación del fragmento alcoxi-amino (Esquema 63).



**Esquema 63.** Tetraoxidación de la piperidina **113**.

#### 4.4. Conclusiones

El complejo TEMPO-ClO<sub>2</sub> propuesto por Shibuya representa un componente viable que permita explicar la formación selectiva del intermediario iminio en el proceso de funcionalización C-H en heterociclos, debido a que el impedimento estérico trasciende como el factor principal que dirige la quimioselectividad.

Debido a que el catión oxoamonio resultó ser más reactivo frente a otros electrófilos, no fue posible “capturar” directamente el intermediario enamina y confirmar su participación en la funcionalización de azaciclos. Sin embargo, la presencia de un doble enlace  $\gamma$  al heteroátomo permitió evidenciar la formación del intermediario enamina como resultado de su conjugación con el sistema  $\pi$  existente lo que dirigió la incorporación del fragmento alcoxi-amino hasta la posición  $\delta$ .

#### 4.5. Sección experimental

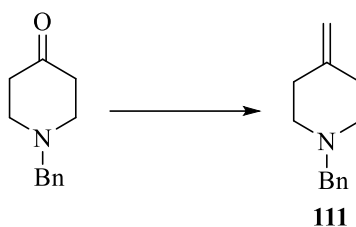
##### Generalidades

Los reactivos comercialmente disponibles fueron usados sin una previa purificación. A menos que se indique lo contrario, las reacciones fueron realizadas en una atmósfera de argón o nitrógeno con disolventes anhidros. Se emplearon disolventes grado técnico, y se destilaron previo a su uso. La cromatografía en columna fue realizada empleando gel de sílice (230-400 mesh) con disolventes indicados en el texto.

Los puntos de fusión no fueron corregidos y se realizaron en un aparato Fisher-Scientific 12-144.

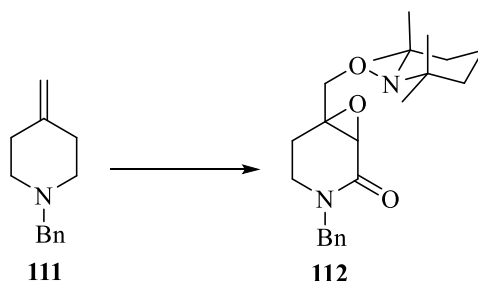
Los espectros de RMN fueron obtenidos con un equipo Bruker-500 (500 MHz) usando TMS como referencia interna para  $^1\text{H}$  (0.0 ppm) y  $\text{CDCl}_3$  para  $^{13}\text{C}$  (77.16 ppm). Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se registran en partes por millón (ppm) y en Hertz (Hz) para las constantes de acoplamiento ( $J$ ). Las siguientes abreviaturas (o combinaciones de ellas) fueron usadas para explicar las multiplicidades: s = simple, d = doble, t = triple, c = cuádruple, q = quintuple, sxt = séxtuple, m = múltiple, a = señal ancha.

Los distintos métodos de obtención de espectroscopía de masas están dados en: Espectroscopía de masas de alta resolución-impacto electrónico (HRMS-EI); Espectroscopía de masas de alta resolución-ionización por electrospray (HRMS-ESI).



**1-Bencil-4-metilenpiperidina 111:** A una suspensión de yoduro de metil(trifenil)fosfonio (4.62 g, 11.42 mmol) en THF anhidro (55 mL) a 0 °C se añadió lentamente *n*-BuLi (7.72 mL, 12.35 mmol, 1.6 M en hexanos) y 1-bencil-4-piperidona (1.8 g, 9.5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Después se adicionó una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) a 0 °C. El disolvente orgánico se evaporó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 × 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, hexanos/EtOAc 6:1] para dar 1.6 g (90%) de **111** como un aceite incoloro.

**111:** Los datos espectroscópicos son idénticos a los reportados por Wu *et al.*<sup>119</sup> RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.25 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 2.45 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 34.7 (2C), 55.1 (2C), 63.1, 107.7, 127.1, 128.3 (2C), 129.3 (2C), 138.6, 146.8. HRMS-EI *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N, 187.1361; encontrado, 187.1370.

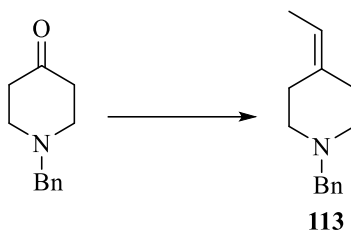


**3-Bencil-6-(((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)ox)metil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona 112:** A una mezcla de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1.38 g, 10 mmol), NaClO<sub>2</sub> (80%; 0.34 g, 3 mmol), y TEMPO (0.31 g, 2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (33 mL) fue añadido NaOCl (3%; 5 mL) a 0 °C;

<sup>119</sup> Wu, X.-D.; Khim, S.-K.; Zhang, X.; Cederstrom, E.-M.; Mariano, P.-S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 841-859.

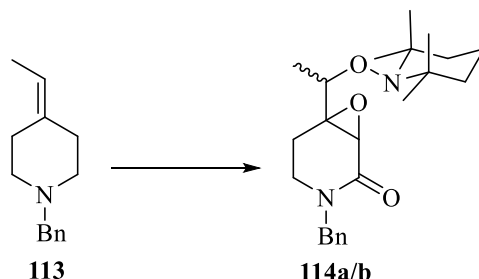
posteriormente la piperidina **111** (187 mg, 1 mmol) fue añadida. La mezcla de reacción fue agitada y monitoreada por CCF. Una vez concluida la reacción, una solución acuosa saturada de NaOH fue añadida a la mezcla de reacción hasta que un cambio de color de rojo-vino a anaranjado fue observado. Después EtOAc fue añadido, y las fases fueron separadas. La fase orgánica fue lavada con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, y la fase acuosa fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 3:1] para dar 149 mg (40%) de **112** como un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.29-1.33 (m, 1H), 1.43-1.45 (m, 4H), 1.49-1.60 (m, 1H), 1.99 (ddd, *J* = 14.5, 12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.30 (d, *J* = 14.5, 4.0 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 12.5, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.1, 20.2, 20.3, 25.6, 33.0(2C), 39.7(2C), 41.1, 50.5, 54.6, 60.3(2C), 61.3, 77.5, 127.7, 128.0(2C), 128.8(2C), 136.6, 167.0.



*1-Bencil-4-etilenpiperidina 113*: A una suspensión de yoduro de etil(trifenil)fosfonio (2.64 g, 6.34 mmol) en THF anhidro (31 mL) a 0 °C se añadió lentamente *n*-BuLi (4.29 mL, 6.86 mmol, 1.6 M en hexanos) y 1-bencil-4-piperidona (1.0 g, 5.28 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 10 h. Después se adicionó una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) a 0 °C. El disolvente orgánico se evaporó, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, hexanos/EtOAc 9:1] para dar 0.90 g (85%) de **113** como un aceite amarillo claro.

**113:** Los datos espectroscópicos son idénticos a los reportados por Ferrer *et al.*<sup>120</sup> RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.57 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.19 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.26 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.41 (m, 4H), 3.51 (s, 2H), 5.18 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.23-7.36 (m, 5H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 12.8, 27.9, 36.1, 54.5, 55.4, 63.3, 116.5, 127.1, 128.3 (2C), 129.3 (2C), 136.7, 138.6. HRMS-EI *m/z*: [M]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N 201.1517, encontrado 201.1515.



*3-Bencil-6-(1-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)etil)-7-oxa-3-azabicciclo[4.1.0]heptan-2-ona 114:* Siguiendo el mismo procedimiento de oxidación de **111**, 39.0 mg (20.2%) de **114a** y 32.5 mg (16.8%) de **114b** fueron obtenidos a partir de **113** (0.1 g, 0.5 mmol). [SiO<sub>2</sub>, hexanos:AcOEt, 8:1].

**114a:** Sólido blanco. P. f.: 88 – 90 °C. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.07 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.29-1.31 (m sobrepuesto, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.42-1.45 (m, 4H), 1.48-1.56 (m, 1H), 2.10 (td, *J* = 13.0, 6.0 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 14.5, 5.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 3.33 (td, *J* = 12.5, 5.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.78 (c, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 16.3, 17.2, 20.3, 20.6, 22.7, 34.2, 34.4, 40.4, 40.5, 41.0, 50.3, 58.0, 60.0, 60.3, 63.6, 80.9, 127.7, 128.0(2C), 128.8(2C), 136.7, 167.0.

**114b:** Aceite incoloro. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (s, 3H), 1.13 (s, 6H), 1.16 (s, 3H), 1.29-1.32 (m sobrepuesto, 1H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.41-1.49 (m, 4H), 1.56-1.62 (m, 1H), 2.02 (td, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 3.36 (td, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.87 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 7.21-7.23 (m, 1H), 7.25-7.34 (m, 4H); RMN <sup>13</sup>C

<sup>120</sup> Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Messeguer, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15877-15888.


(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 17.2(2C), 20.5(2C), 23.2, 33.9, 34.2, 40.3, 40.4(2C), 40.9, 50.4, 54.4, 59.5, 60.8, 65.3, 80.6, 127.5, 127.9(2C), 128.7(2C), 136.5, 167.0.

## Concise and Environmentally Friendly Asymmetric Total Synthesis of the Putative Structure of a Biologically Active 3-Hydroxy-2-piperidone Alkaloid

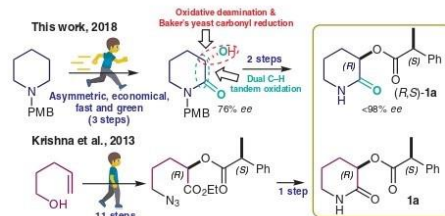
Julio Romero-Ibañez

Silvano Cruz-Gregorio

Leticia Quintero

Fernando Sartillo-Piscil\* 

Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570 Puebla, México  
fernando.sartillo@correo.buap.mx



Received: 10.03.2018

Accepted after revision: 11.05.2018

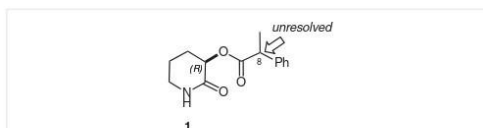
Published online: 26.06.2018

DOI: 10.1055/s-0037-1610089; Art ID: ss-2018-z0169-fa

**Abstract** An asymmetric total synthesis of stereoisomers of a putative structure of 3-hydroxy-2-piperidone alkaloid derivative is described. This route is not only concise and efficient but also is achieved under an environmentally friendly approach. To this end, a direct and double C–H oxidation reaction of simple benzylated piperidine and Baker's yeast reduction of a carbonyl group allowed the rapid access to the optically enriched (S)-1-benzyl-3-hydroxy-2-piperidone in only three steps. The NMR data agreed with those obtained in the first total synthesis (and in discrepancy with the natural product), however, optical rotation did not match with both neither the natural and synthetic material.

**Key words** alkaloids, 3-hydroxypiperidin-2-ones, total synthesis, environmentally friendly, TEMPO, C–H oxidation, sodium chlorite

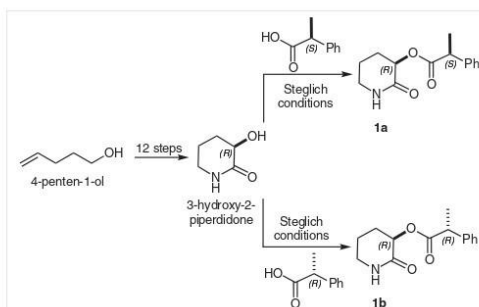
In 2011, the group of Zhang, Liu, and co-workers reported the isolation and cytotoxicity evaluation (among other known secondary metabolites) of a new chemical constituent **1** from endophytic fungus *Fusarium oxysporum*.<sup>1</sup> Molecular structure was determined by HR-TOF-MS, NMR, and CD, which appeared to be consistent with a new 3-hydroxy-2-piperidone derivative **1** (Figure 1).



**Figure 1** Proposed molecular structure of (R)-2-phenylpropionyl-2-piperidone-3-yl ester (**1**)

Given the fact that the absolute configuration at C-8 of **1** was unresolved, two years later, the group of Krishna reported the total synthesis of two diastereomers **1a** and **1b**.<sup>2</sup>

Although the 3-hydroxy-2-piperidone possesses a somewhat simple chemical structure, starting from 4-penten-1-ol, 13 steps were required to synthesize them. Evidently, the construction of the 3-hydroxy-2-piperidone ring is the most complicated challenge for the synthesis.<sup>3</sup> Indeed, 12 steps were required for the elaboration of the simple 3-hydroxy-2-piperidone skeleton.<sup>2</sup> The incorporation of the chiral acid fragment was achieved under Steglich conditions<sup>4</sup> (Scheme 1). Even though the optical rotation value of **1a** gave a similar value with the natural product, NMR data of both diastereomers **1a** and **1b** showed strong discrepancies with the natural product.



**Scheme 1** Synthesis of 3-hydroxy-2-piperidone derivative alkaloid **1a** and **1b** by Krishna et al.

In the light of this apparent molecular structure discrepancy, an asymmetric total synthesis of the four possible stereoisomers of alkaloid **1** was envisioned. Although one might consider that the enantiomeric synthesis of each diastereoisomer of **1a** and **1b** (*ent-1a* and *ent-1b*) is unnecessary, because both compounds would provide the same spectroscopic information and the same optical rotation

## Nitrogen Heterocycles

International Edition: DOI: 10.1002/anie.201903880

German Edition: DOI: 10.1002/ange.201903880

## Transition-Metal-Free Deconstructive Lactamization of Piperidines

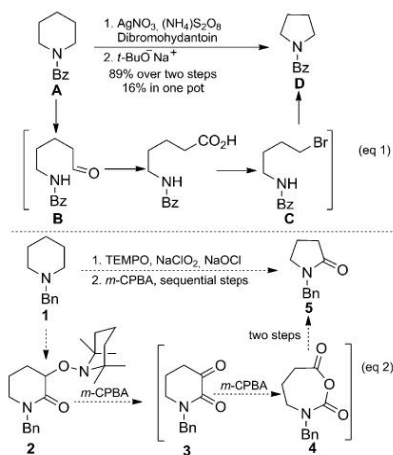
Julio Romero-Ibañez, Silvano Cruz-Gregorio, Jacinto Sandoval-Lira,  
Julio M. Hernández-Pérez, Leticia Quintero, and Fernando Sartillo-Piscil\*

**Abstract:** One of the major challenges in organic synthesis is the activation or deconstructive functionalization of unreactive C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) bonds, which requires using transition or precious metal catalysts. We present here an alternative: the deconstructive lactamization of piperidines without using transition metal catalysts. To this end, we use 3-alkoxyamino-2-piperidones, which were prepared from piperidines through a dual C(sp<sup>3</sup>)-H oxidation, as transitory intermediates. Experimental and theoretical studies confirm that this unprecedented lactamization occurs in a tandem manner involving an oxidative deamination of 3-alkoxyamino-2-piperidones to 3-keto-2-piperidones, followed by a regioselective Baeyer-Villiger oxidation to give N-carboxyanhydride intermediates, which finally undergo a spontaneous and concerted decarboxylative intramolecular translactamization.

Transition metal catalysts have played a major role in the exponential advance of “state-of-the-art” organic synthesis,<sup>[1]</sup> Transition-metal-catalyzed C-C bond-coupling reactions<sup>[2]</sup> and the functionalization of saturated compounds through C(sp<sup>3</sup>)-H bond activation<sup>[3]</sup> and C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) bond cleavage<sup>[4]</sup> are representative chemical transformations that have revolutionized industrial and academic research. However, the economic and ecological cost of employing these reactive catalysts is high and is attracting the attention of chemists who believe that organic synthesis should be performed, not only with high efficiency and yields, but also with low cost and minimal ecological impact.<sup>[5]</sup> Fortunately, a considerable number of remarkable transition-metal-free synthetic protocols are reported daily.<sup>[6-10]</sup>

In recent years, our research group has developed efficient, accessible, economic, and environmentally friendly protocols for the functionalization of simple N-heterocycle substrates to give relevant bioactive precursors.<sup>[11]</sup> The success of this direct functionalization of pre-existing N-heterocycles lies in the highly selective C-H oxidation at the  $\alpha$  position mediated by cheap and environmentally friendly reagents such as NaClO<sub>2</sub>, NaOCl, and 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-oxyl (TEMPO), in which, under modulated conditions, the C-H oxidation at the  $\beta$  position can be achieved, even under catalytic conditions.<sup>[11a]</sup>

In this work, we introduce a simple protocol that permits the transformation of piperidines to 2-pyrrolidinones via the deconstructive functionalization of a piperidine's C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) single bond to pyrrolidinone's C(sp<sup>2</sup>)-N “single” bond. This can be achieved either by a two-step or one-pot protocol, but under transition-metal-free conditions and using only cheap and environmentally friendly reagents. We designed the title chemical transformation inspired by the seminal work of the Sarpong group,<sup>[12]</sup> in which they developed a silver-mediated deconstructive functionalization of piperidines into pyrrolidines in two sequential steps and alternatively in a one-pot protocol (Scheme 1).



**Scheme 1.** Silver-mediated deconstructive dehomologation of piperidines developed by Sarpong [Eq. (1)]<sup>[12]</sup> and the transition-metal-free deconstructive lactamization of piperidines proposed here [Eq. (2)]. *m*-CPBA = *meta*-chloroperbenzoic acid.

In Sarpong's work, the C-H oxidation of a deactivated piperidine **A** allowed the initial C-N bond cleavage to give amino aldehyde **B**, which after oxidation and decarboxylative halogenation provided the respective deconstructive halogenation product **C**. Finally, after treatment of **C** with a base, the dehomologated pyrrolidine **D** was obtained [Eq. (1), Scheme 1]. In our approach, on the other hand, the first step in the deconstructive functionalization of the C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) bond at the  $\alpha$  and  $\beta$  positions of the respective piperidine was envisioned to be the selective and dual C-H oxidation of tertiary piperidines **1** to 3-alkoxyaminolactams **2** mediated by

[\*] J. Romero-Ibañez, Dr. S. Cruz-Gregorio, Dr. J. Sandoval-Lira, Dr. J. M. Hernández-Pérez, Dr. L. Quintero, Prof. Dr. F. Sartillo-Piscil Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570, Puebla (México) E-mail: fernando.sartillo@correo.buap.mx

Supporting information and the ORCID identification number for one of the authors of this article can be found under: <https://doi.org/10.1002/anie.201903880>.

## Nitrogen Heterocycles

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201903880  
Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201903880

## Transition-Metal-Free Deconstructive Lactamization of Piperidines

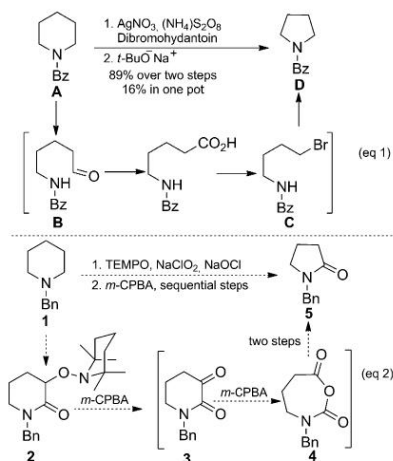
Julio Romero-Ibañez, Silvano Cruz-Gregorio, Jacinto Sandoval-Lira,  
Julio M. Hernández-Pérez, Leticia Quintero, and Fernando Sartillo-Piscil\*

**Abstract:** One of the major challenges in organic synthesis is the activation or deconstructive functionalization of unreactive C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) bonds, which requires using transition or precious metal catalysts. We present here an alternative: the deconstructive lactamization of piperidines without using transition metal catalysts. To this end, we use 3-alkoxyamino-2-piperidones, which were prepared from piperidines through a dual C(sp<sup>3</sup>)-H oxidation, as transitory intermediates. Experimental and theoretical studies confirm that this unprecedented lactamization occurs in a tandem manner involving an oxidative deamination of 3-alkoxyamino-2-piperidones to 3-keto-2-piperidones, followed by a regioselective Baeyer-Villiger oxidation to give N-carboxyanhydride intermediates, which finally undergo a spontaneous and concerted decarboxylative intramolecular transactamization.

Transition metal catalysts have played a major role in the exponential advance of “state-of-the-art” organic synthesis.<sup>[1]</sup> Transition-metal-catalyzed C-C bond-coupling reactions<sup>[2]</sup> and the functionalization of saturated compounds through C(sp<sup>3</sup>)-H bond activation<sup>[3]</sup> and C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) bond cleavage<sup>[4]</sup> are representative chemical transformations that have revolutionized industrial and academic research. However, the economic and ecological cost of employing these reactive catalysts is high and is attracting the attention of chemists who believe that organic synthesis should be performed, not only with high efficiency and yields, but also with low cost and minimal ecological impact.<sup>[5]</sup> Fortunately, a considerable number of remarkable transition-metal-free synthetic protocols are reported daily.<sup>[6–10]</sup>

In recent years, our research group has developed efficient, accessible, economic, and environmentally friendly protocols for the functionalization of simple N-heterocycle substrates to give relevant bioactive precursors.<sup>[11]</sup> The success of this direct functionalization of pre-existing N-heterocycles lies in the highly selective C-H oxidation at the  $\alpha$  position mediated by cheap and environmentally friendly reagents such as NaClO<sub>2</sub>, NaOCl, and 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyl-oxyl (TEMPO), in which, under modulated conditions, the C-H oxidation at the  $\beta$  position can be achieved, even under catalytic conditions.<sup>[11a]</sup>

In this work, we introduce a simple protocol that permits the transformation of piperidines to 2-pyrrolidinones via the deconstructive functionalization of a piperidine's C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) single bond to pyrrolidinone's C(sp<sup>2</sup>)-N “single” bond. This can be achieved either by a two-step or one-pot protocol, but under transition-metal-free conditions and using only cheap and environmentally friendly reagents. We designed the title chemical transformation inspired by the seminal work of the Sarpong group,<sup>[12]</sup> in which they developed a silver-mediated deconstructive functionalization of piperidines into pyrrolidines in two sequential steps and alternatively in a one-pot protocol (Scheme 1).



**Scheme 1.** Silver-mediated deconstructive dehomologation of piperidines developed by Sarpong [Eq. (1)]<sup>[12]</sup> and the transition-metal-free deconstructive lactamization of piperidines proposed here [Eq. (2)]. *m*-CPBA = *meta*-chloroperbenzoic acid.

In Sarpong's work, the C-H oxidation of a deactivated piperidine **A** allowed the initial C-N bond cleavage to give amino aldehyde **B**, which after oxidation and decarboxylative halogenation provided the respective deconstructive halogenation product **C**. Finally, after treatment of **C** with a base, the dehomologated pyrrolidine **D** was obtained [Eq. (1), Scheme 1]. In our approach, on the other hand, the first step in the deconstructive functionalization of the C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) bond at the  $\alpha$  and  $\beta$  positions of the respective piperidine was envisioned to be the selective and dual C-H oxidation of tertiary piperidines **1** to 3-alkoxyaminolactams **2** mediated by

[\*] J. Romero-Ibañez, Dr. S. Cruz-Gregorio, Dr. J. Sandoval-Lira, Dr. J. M. Hernández-Pérez, Dr. L. Quintero, Prof. Dr. F. Sartillo-Piscil Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570, Puebla (México) E-mail: fernando.sartillo@correo.buap.mx

Supporting information and the ORCID identification number for one of the authors of this article can be found under: <https://doi.org/10.1002/anie.201903880>.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tetlet](http://www.elsevier.com/locate/tetlet)

## Electrochemical deamination of alkoxyamine lactams

Julio Romero-Ibañez<sup>a</sup>, Enrique Cruz-Gregorio<sup>a</sup>, Silvano Cruz-Gregorio<sup>a</sup>, Leticia Quintero<sup>a</sup>, Sylvain Bernès<sup>b</sup>, Mario González-Perea<sup>a,\*</sup>, Fernando Sartillo-Piscil<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570 Puebla, Mexico  
<sup>b</sup>Instituto de Física, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), Av. San Claudio y 18 Sur, 72570 Puebla, Mexico

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 June 2020

Revised 14 July 2020

Accepted 21 July 2020

Available online 27 July 2020

#### Keywords:

Deamination

Alkoxyamine lactams

Hydroxy lactams

Anodic oxidation

Green reaction

### ABSTRACT

An anodic electrochemical deamination of 3-alkoxyamine lactams to 3-hydroxy lactams was developed. The electrochemical transformation was achieved by using reticulated vitreous carbon (RVC) and stainless-steel electrodes in aqueous ethanolic solution of NaOAc. This simple electrochemical procedure represents an ecofriendly alternative to the traditional chemical reductive deamination, which requires of a large excess of Zn (up to 40 equivalents) and acetic acid.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Introduction

3-Hydroxy lactams (**A**) are ubiquitous organic compounds that are frequently found in nature or are prepared in the laboratory as versatile intermediates for the synthesis of biologically important alkaloids [1]. Despite of their notable relevance in the field, there are few synthetic methods reported to date [2]. For instance, alpha oxygenation of either enolized amides or lactams (e.g., **B**) with TEMPO (**C**) to 3-alkoxyamine lactams (e.g., **D**) followed by Zn-mediate deamination reaction (*route A*, Scheme 1) [3]; and the direct dual C–H oxidation of *N*-heterocycles **E** mediated by TEMPO/NaOCl/NaClO<sub>2</sub> system to 3-alkoxyamine intermediate **D** followed by the same deamination process (*route B*, [4] Scheme 1).

Although both routes provide apparent economic and ecological advantages over the traditional long routes of 3-hydroxy lactams, which involve protection-deprotection and cyclization procedures [5], the excessive use of Zn and acetic acid for the deamination step demerits the green spirit of both oxygenation reactions, especially to the dual C(sp<sup>3</sup>)-H oxidation mediated by TEMPO, NaOCl and NaClO<sub>2</sub>. Consequently, we present here the development of an electrochemical deamination protocol of 3-alkoxyamine lactams to 3-hydroxy lactams, from which the former is directly prepared from simple *N*-heterocycles (*route B*).

\* Corresponding authors.

E-mail addresses: [margonza168@hotmail.com](mailto:margonza168@hotmail.com) (M. González-Perea), [fernando.sartillo@correo.buap.mx](mailto:fernando.sartillo@correo.buap.mx) (F. Sartillo-Piscil).

<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2020.152279>  
 0040-4039/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### Results and discussion

Knowing that electrochemical reactions fulfill many aspects of the green chemistry [6], we explored the benefits that offer the methanol/water media along the supporting electrolyte AcOH/NaOAc mixture in organic electrochemical reactions [7], and we decided to employ this environmentally friendly reaction conditions to remove the 2,2,6,6-tetramethylpiperidine group of the 3-alkoxyamine lactams.

Accordingly, it can be anticipated two modes of chemical transformation of putative alkoxyamine radical cation **F**, which would be generated through anodic oxidation of alkoxyamine lactam **1**: mesolytic cleavage to **G** or nucleophile substitution to **H** (Scheme 2). Although photocatalytic method for accessing carbocation intermediates via the mesolytic cleavage of benzylic alkoxyamine radical cations has been reported by Knowles [8], Bissember and Coote showcased the difficulties of this transformation in the electrochemical oxidation of TEMPO-Me; instead, the respective radical cation TEMPO-Me<sup>+</sup> can be employed as methylating reagent of carboxylic acids via nucleophilic substitution type S<sub>N</sub>2 [9].

We initiated the current investigation by studying the electrochemical behavior of *N*-benzyl 3-alkoxyamine piperidone **1**. Solubility tests indicated that compound **1** was better dissolved in ethanol rather than methanol. Therefore, ternary system ethanol-water-sodium acetate reached high solubility at 10 mM concentration. In a similar way to electrochemical oxidation of TEMPO-Me [9], cyclic voltammetry of alkoxyamine lactam **1** showed an

# Transition-Metal-Free Functionalization of Saturated and Unsaturated Amines to Bioactive Alkaloids Mediated by Sodium Chlorite

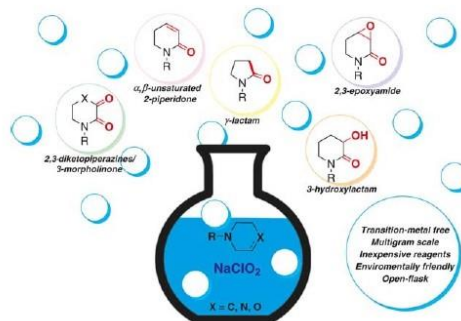
Julio Romero-Ibañez

Lilia Fuentes

Fernando Sartillo-Piscil\*

Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570, Puebla, México  
fernando.sartillo@correo.buap.mx

This account is dedicated to the memory of our beloved friend, Yumi Cortés Torres



Received: 01.10.2020

Accepted after revision: 10.11.2020

Published online: 10.11.2020

DOI: 10.1055/a-1308-0247; Art ID: st-2020-a0536-a

**Abstract** New approaches to the synthesis of alkaloids through the straightforward functionalization of  $C(sp^3)-H$  and  $C(sp^2)=C(sp^2)$  bonds of simple five- and six-membered-ring  $N$ -heterocycles are highlighted. The direct functionalization of pre-existing  $N$ -heterocycles to advanced alkaloids intermediates is a chemical operation that commonly requires the intervention of transition or precious metals. Regardless the inherent unwanted waste production, the high economical cost of many transition-metal catalysts limits their use globally. Here, we account our efforts directed toward the synthesis of bioactive alkaloids under an economic and ecological fashion by using  $NaClO_2$  as the key activating or oxidizing reagent that substitutes the use of transition-metal catalysts. While undesired metal wastes are collected during the extraction process of a transition-metal-catalyzed reaction, innocuous  $NaCl$  is the commonly product waste when  $NaClO_2$  is employed in our chemical transformations. Beginning with the synthesis of 2,3-epoxyamides from allyl amines, we concluded with the functionalization of multiple and remote  $C(sp^3)-H$  and  $C(sp^2)-C(sp^2)$  bonds in piperidine rings that enabled the preparation of important bioactive alkaloids. For the latter functionalization, a precise amount of co-oxidant reagent ( $NaOCl$ ) and radical 2,2,6,6-tetramethylpiperidinyloxy (TEMPO) were needed.

- 1 Introduction
- 2 Direct Chemical Method for Preparing 2,3-Epoxyamides
- 3 Dual  $C(sp^3)-H$  Oxidation of Cyclic Amines to 3-Alkoxyamine Lactams
- 4 Electrochemical Deamination of 3-Alkoxyamine Lactams
- 5 Direct  $C-H$  Oxidation of Piperazines and Morpholines to 2,3-Diketopiperazines and 3-Morpholinones, Respectively
- 6 Transition-Metal-Free Triple  $C-H$  Oxidation
- 7 Deconstructive Lactamization of Piperidines
- 8 Conclusion

**Key words** sodium chlorite, amines, alkaloids,  $C-H$  oxidation, transition-metal free

## 1 Introduction

Oxidation of amines to amides enables the construction of fundamental nitrogen-containing building blocks, which are important in organic synthesis and biology.<sup>1</sup> The direct oxyfunctionalization of amines to amides is usually performed either by using complex expensive transition-metal catalysts or precious metals, which increases the economic and ecological cost of the chemical process.<sup>2</sup> Therefore, developing synthetic methodologies that focus on  $C\alpha-H$  oxidation of amines under transition-metal-free conditions remains an essential challenge. Given the growing concern on environmental issues, the need for using green reagents, such as sodium chlorite, has arisen.

Unlike other oxidizing agents based on non-transition metals, this oxidizing reagent is very convenient given that it reacts selectively at the desired  $C\alpha-H$  bond to produce the expected amide rather than the  $N$ -oxide product, which is normally obtained by using other oxidizing reagents.

While sodium chlorite, a cheap inorganic salt, has been mainly used in water treatment and textile industries,<sup>3</sup> in synthetic organic chemistry it has found its primary application in the oxidation of aldehydes to carboxylic acids (Scheme 1a).<sup>4,5</sup> Although there is an increasing number of reports regarding its use in organic synthesis, no doubts that the Pinnick oxidation is by far the most representative example of using this chemical reagent in synthesis. However, further applications in synthesis are the direct oxidation of alcohols to their respective carboxylic acids (Scheme 1b),<sup>6</sup> the one-pot oxidative cleavage of terminal 1,2-diols to dehomologated carboxylic acids (Scheme 1c),<sup>7</sup> the epoxidation of olefins (Scheme 1d),<sup>8</sup> the  $C-H$  oxidation of olefins to their corresponding enones (Scheme 1e),<sup>9</sup> and in the se-

¡Y cuan leve es el susurro que hemos oído de Él!

Job 26:14b