



# **Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

---

## **Facultad de Ciencias Químicas Posgrado en Ciencias Químicas**

**“Extendiendo el uso sintético de las alcoxiamino lactamas”**

Tesis presentada para obtener el grado de Maestría en  
Ciencias Químicas

Presenta:

**Ángel Alejandro Nolasco Hernández**

Director de tesis:

**Dr. Fernando Sartillo Piscil**

Puebla, Pue.

Mayo 2022



**BUAP**

**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la Dra. Rosa Luisa Meza León, Dr. Silvano Cruz Gregorio, Dr. Alejandro Cordero Vargas y el Dr. José Luis Hernández García, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **"Extendiendo el Uso Sintético de las Alcoxilaminoactamas"**, que presenta el alumno **Ángel Alejandro Nolasco Hernández** para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los treinta días del mes de marzo del año dos mil veintidós.

**ATENTAMENTE**

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Dr. José Luis Hernández García

El trabajo que aquí se presenta se desarrolló en el Laboratorio de Síntesis Orgánica, perteneciente a la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil, contando con el apoyo económico de CONACYT con el número de CVU: 1034832

Mi más sincero agradecimiento a los miembros de la comisión revisora por sus valiosos comentarios y sugerencias.

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Dr. José Luis Hernández García

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dr. Silvano Cruz Gregorio

## Índice

	<b>Página</b>
<b>Nota preliminar</b>	7
<b>Resumen</b>	8
<b>Índice de compuestos</b>	9
<b>Abreviaturas</b>	10
<b>CAPITULO 1</b>	
	13
<b>“Hacia la síntesis de alcaloides indol-monoterpénicos”</b>	
<b>1.1 Introducción</b>	14
<b>1.2 Antecedentes</b>	16
1.2.1 Construcción de indoles fusionados a derivados de azepina	16
1.2.2 Ciclación del anillo de azepina en derivados de indol	17
<b>1.3 Objetivos</b>	23
<b>1.4 Discusión de resultados</b>	24
1.4.1 Doble oxidación selectiva de enlaces C(sp <sup>3</sup> )-H de aminas cíclicas en derivados del tipo azepin-indol	24
1.4.2 Lactamización deconstructiva en alcoxilactamas del tipo azepin-indol	28
<b>1.5 Conclusión</b>	30
<b>1.6 Sección experimental</b>	31
<b>1.7 Referencias</b>	35

## CAPITULO 2

	37
<b>“Síntesis de 3-fluoropiperidinas y análogos mediante una reacción electroquímica de desoxigenación halogenativa”</b>	
<b>2.1 Introducción</b>	38
<b>2.2 Antecedentes</b>	40
2.2.1 Preparación de 3-Fluoropiperidinas	40
2.2.2 3-alcoxi-amino lactamas	46
<b>2.3 Objetivos</b>	48
<b>2.4 Discusión de resultados</b>	49
2.4.1 Halogenación electroquímica de alcoxi-amino lactamas	49
<b>2.5 Conclusión</b>	53
<b>2.6 Sección experimental</b>	54
<b>2.7 Referencias</b>	55

## **Nota preliminar**

El trabajo que a continuación se presenta se realizó durante un periodo sin precedentes; la pandemia por SARS-Cov-2 (COVID-19).

La pandemia por COVID-19 limitó casi en su totalidad la actividad del investigador y del entusiasta estudiante de ciencias, pues el acceso a los laboratorios de investigación fue una labor imposible de lograr durante al menos un año y medio.

Cuando las autoridades correspondientes permitieron el acceso a los laboratorios de investigación, este acceso fue restringido y condicionado a solo 4 horas diarias 3 días a la semana.

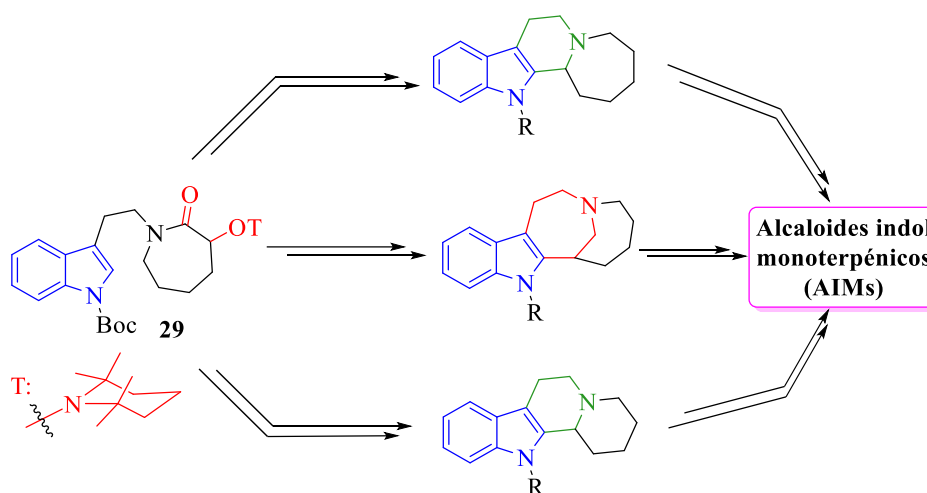
La labor científica de un químico orgánico demanda dedicación completa, por tanto, realizar investigación durante esta pandemia se tornó como una labor imposible de llevar a cabo. Sin embargo, nos adaptamos a esta situación, modificando los proyectos.

El trabajo que a continuación se presenta es el resultado de los esfuerzos por hacer investigación durante este periodo hostil, no solo para la actividad científica, sino para la humanidad en general.

A. Alejandro Nolasco Hernández

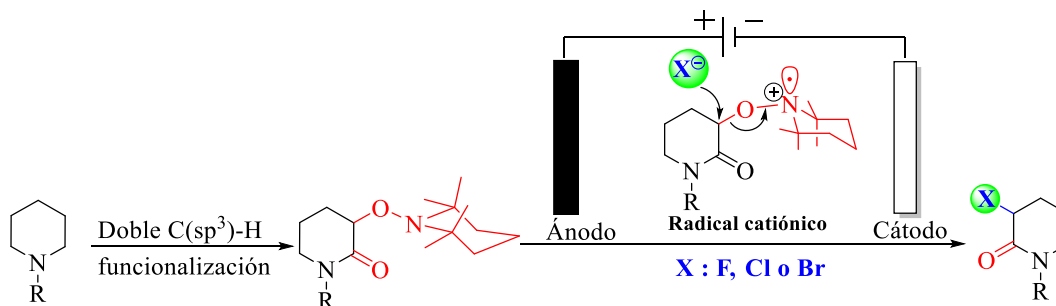
## Resumen

El presente trabajo está dividido en dos capítulos, en el primer capítulo se describen los avances hacia la síntesis de alcaloides indol-monoterpénicos y alcaloides azepin-indol empleando la doble funcionalización selectiva C(sp<sup>3</sup>)-H de aminas cíclicas y el protocolo de lactamización deconstructiva de piperidinas. Para este fin, se preparó a una azepin-etil-indol, la cual se sometió a la doble funcionalización selectiva C(sp<sup>3</sup>)-H, dando lugar a la formación de la alcoxilactama **29**. Al someter **29** al protocolo de lactamización deconstructiva se obtuvieron diferentes compuestos que pueden ser empleados en la síntesis de alcaloides indol-monoterpénicos y azepin-indoles (Esquema A).



Esquema A

El segundo capítulo está dedicado al desarrollo de una metodología de desoxigenación halogenativa mediante un proceso electroquímico para la preparación de  $\alpha$ -halo- $\delta$ -lactamas (Esquema B).



Esquema B



## Abreviaturas

a	Señal ancha
Å	Angström
ACN	Acetonitrilo
AIMs	Alcaloides Indol monoterpénicos
anh.	Anhidro
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
c	Señal cuádruple
Cat.	Catalítico
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Señal doble
DAST	Trifloruro de Dietilaminosulfuro
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DiBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DLP	Dilauroil peroxido
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDG	Grupo electrodonador
EI	Impacto electrónico (Electronic Impact)
equiv.	Equivalentes
ESI	Ionización por electronebulización
Et <sub>2</sub> O	Éter etílico
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
EtOAc	Acetato de etilo
FAB	Bombardeo atómico rápido (Fast atom bombardment)
h	Hora

HAT	Transferencia del átomo de hidrógeno
HBPIn	4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolano
HRMS	Espectroscopia de masas de alta resolución
Hz	Hertz
IBX	Ácido 2-iodxiobenzoico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LG	Grupo saliente
m	Señal múltiple
M	Metal
mA	miliamperios
<i>m</i> -CPBA	Ácido metacloroperbenzoico
MCR	Reacción multi componentes
MHz	Megahertz
min	Minutos
MOST	4-trifluorosulfonil morfolina
nm	Nanómetro(s)
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
<i>R</i>	Rectus
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Rto.	Rendimiento
RVC	Carbón vitreo reticular
s	Señal simple
<i>S</i>	Sinister
S.S.	Acero inoxidable
S <sub>N</sub> 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t	Señal triple
ta	Temperatura ambiente

<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -Butanol
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxil
TFAA	Ácido trifluoroacetico
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMSN <sub>3</sub>	Trimetilsilil azida
UV	Ultravioleta
V	Volt

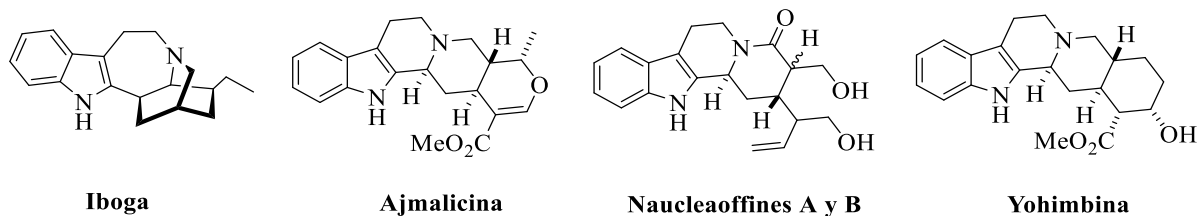
## **CAPITULO 1**

**“Hacia la síntesis de alcaloides indol-monoterpénicos”**

## 1.1 Introducción

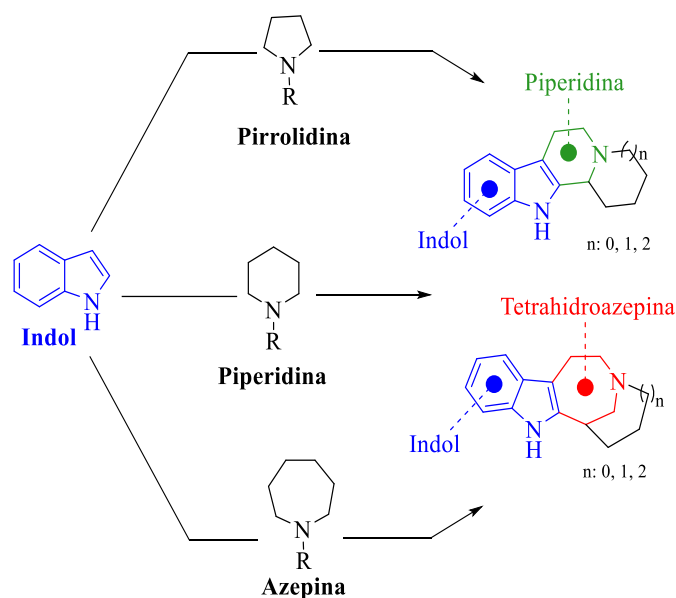
Los *alcaloides* son compuestos biológicamente activos que en su mayoría han sido descubiertos de fuentes naturales. Estudios recientes indican que se han descubierto cerca de 40,000 compuestos en tan sólo una pequeña fracción de las plantas de las que se tiene conocimiento hoy en día.<sup>1</sup> Por otro lado, la cantidad de alcaloides de origen sintético es cada día mayor, lo cual se ha reflejado en un incremento considerable en el desarrollo de nuevos fármacos de uso médico. Los alcaloides pueden ser definidos como compuestos orgánicos con carácter alcalino que contienen al menos un átomo de *N* en su estructura, ya sea en un sistema cíclico o acíclico. Existen diferentes sistemas para clasificar a los alcaloides, sin embargo, la clasificación con base en su estructura es el sistema más empleado. Este sistema clasifica a los alcaloides en clases como: indólicos, quinolinas, pirrolidínicos, piperidínicos, piridínicos, pirrolizidinas, tropanos y terpenoides.<sup>2</sup>

Los alcaloides indólicos son una clase de productos de origen natural que comprende cerca de 2000 compuestos que han sido aislados principalmente de plantas. Estos productos naturales poseen una arquitectura molecular compleja y variada que les confiere una amplia diversidad de propiedades biológicas.<sup>3</sup> Los alcaloides indol-monoterpénicos (AIMs) se han destacado por su actividad anticancerígena a través de la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la diferenciación celular y apoptosis,<sup>4</sup> también han demostrado actividad antimalárica,<sup>5</sup> han sido empleados como agentes antiarrítmicos,<sup>6</sup> entre otras aplicaciones terapéuticas (Figura 1).<sup>7</sup>



**Figura 1.** Alcaloides indol-monoterpénicos (AIMs)

Independientemente del origen de los AIMs, estos compuestos comparten características estructurales; los alcaloides indol-monoterpénicos son un sistema de anillos fusionados de los cuales, dos de ellos son característicos en el núcleo estructural, el indol y un anillo *N*-heterocíclico fusionados entre sí que forma parte del sistema monoterpénico (Figura 2).<sup>8</sup>



**Figura 2.** Características estructurales de los alcaloides indol-monoterpénicos

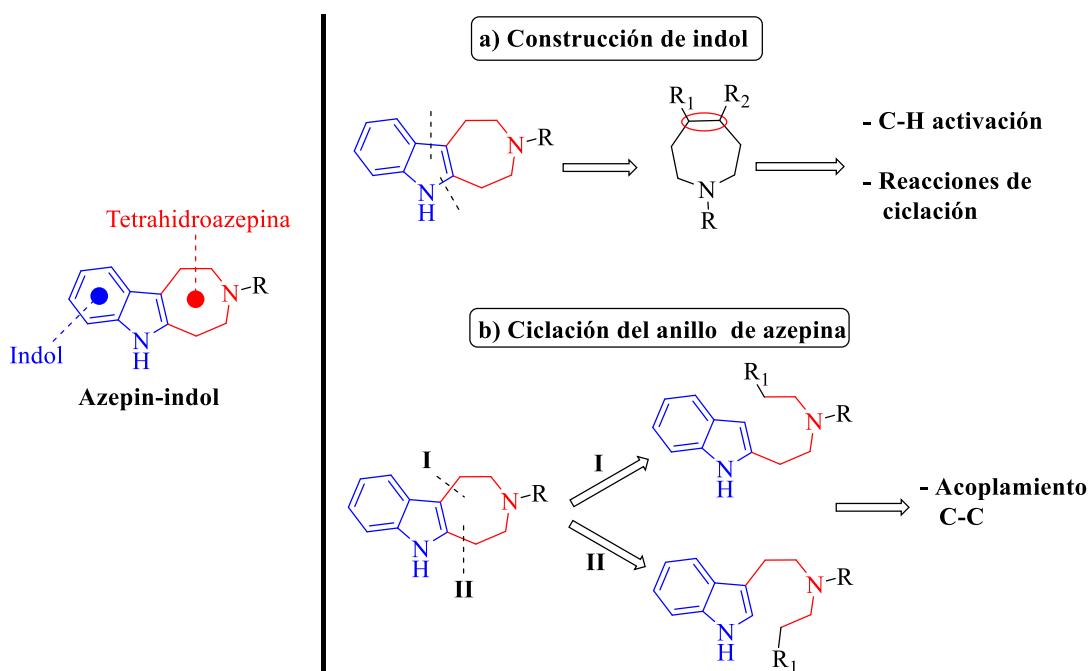
Los anillos de indol, pirrolidina, piperidina y azepina son los heterociclos de mayor interés cuando se habla del desarrollo de nuevas alternativas para el tratamiento de cáncer; sin embargo, el comportamiento de estos heterociclos fusionados ha sido menos explorado a pesar de los excelentes resultados en el tratamiento del cáncer.<sup>9</sup>

Debido a la importancia de este tipo de *N*-heterociclos, el papel individual del indol y la azepina, y los conceptos de fusión de anillos para mejorar los efectos farmacológicos, se han diseñado diferentes tipos de azepinas fusionadas con indol (azepin-indoles) que han tenido éxito en programas en el descubrimiento de fármacos contra el cáncer.<sup>10</sup>

Es evidente que los AIMs son considerados una fuente de fármacos potenciales que representan excelentes resultados para el tratamiento de diferentes enfermedades y/o patologías, sin embargo la limitante para su aplicación terapéutica es el desafío sintético que representa la construcción del núcleo estructural, por lo cual, la síntesis de intermediarios avanzados o “templates” que permita acceder a las diferentes arquitecturas moleculares de los AIMs de una manera fácil, rápida, usando materias primas simples y accesibles daría lugar al desarrollo de nuevas alternativas para tratar diferentes enfermedades y patologías.

## 1.2 Antecedentes

En general, las estrategias que se conocen hasta hoy para la preparación del núcleo estructural en los alcaloides del tipo azepin-indol comprenden reacciones de a) construcción de indol en derivados de azepinas, y b) ciclación del anillo de azepina en derivados de indol (Esquema 1); las cuales serán brevemente descritas a continuación.

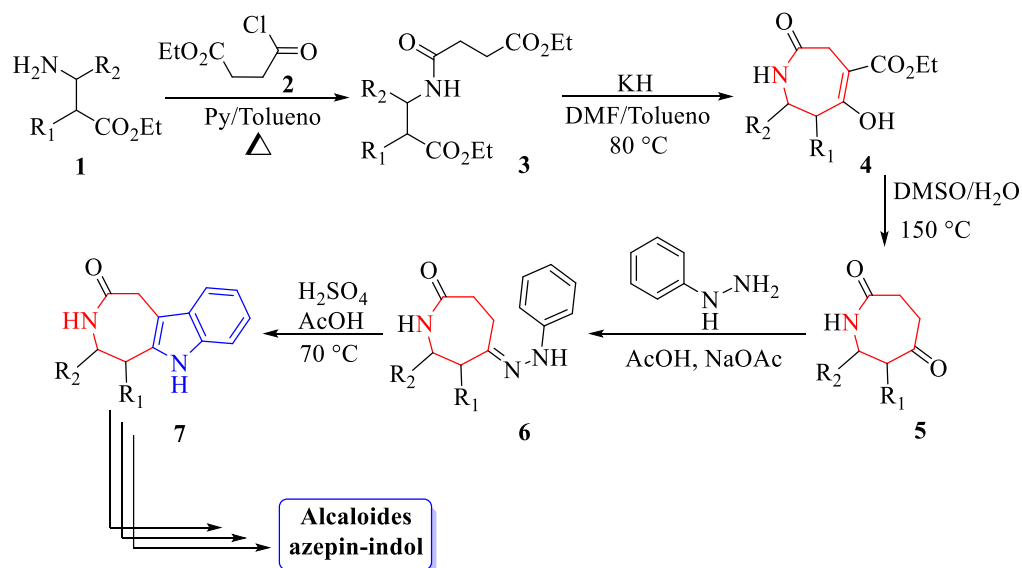


Esquema 1. Estrategias para la construcción del núcleo estructural azepin-indol

### 1.2.1 Construcción de indoles fusionados en derivados de azepina

La síntesis de indoles de Fischer representa un procedimiento general para la síntesis del núcleo estructural de alcaloides del tipo azepin-indoles.<sup>11</sup> Es un procedimiento estándar que consiste en una secuencia de reacciones que tiene inicio con la reacción entre un derivado β-alanina **1** con etil-succinil-cloruro **2** para dar lugar a la formación de la amida acíclica **3**, que al ser tratada con hidruro de potasio y mediante una condensación tipo Dieckmann da lugar a la azepina **4**. El tratamiento térmico de **4**, en la mezcla DMSO/H<sub>2</sub>O, promueve la hidrólisis del grupo éster y su remoción da lugar a la formación de **5**. Por último, el núcleo estructural azepin-indol es construido al tratar a **5** con fenilhidrazina para la formación de la correspondiente fenilhidrazona **6** que

genera al producto de ciclación (indol) al ser tratadas con ácido sulfúrico, y de esta manera obtener al núcleo estructural azepin-indol **7** (Esquema 2).<sup>12</sup>



*Esquema 2. Reacción de Fischer en la construcción de indoles fusionados a derivados de azepina*

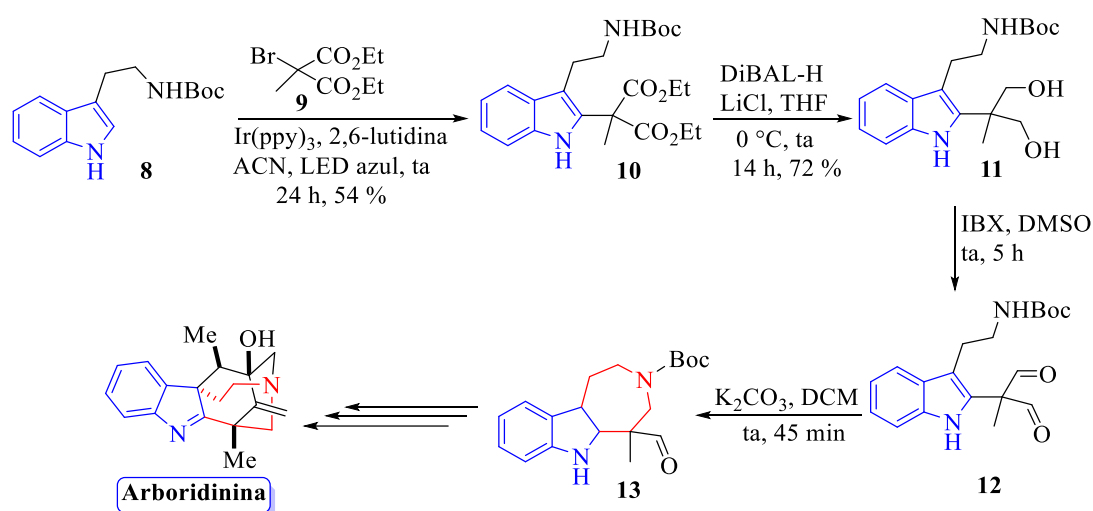
Para la construcción del fragmento azepina (sustituida) existen varias estrategias reportadas hasta la fecha,<sup>13</sup> pero en cuanto a la formación del indol, la reacción desarrollada por Fischer representa la mejor opción.

### 1.2.2 Ciclación del anillo de azepina en derivados de indol

Probablemente la formación del anillo de azepina en compuestos derivados de indol es la estrategia sintética que se emplea con mayor frecuencia para la formación del núcleo estructural de alcaloides del tipo azepin-indol. Esta estrategia ofrece una gran variedad de posibilidades mediante las cuales es posible la formación del anillo azepina. La mayoría de estas metodologías que existen para alcanzar dicho objetivo se centran en reacciones que dan lugar a la formación de enlaces C-C, por ejemplo, acoplamiento C-C, activaciones C-H y cicloadiciones.

Un claro ejemplo de la aplicación de esta estrategia es el trabajo de Snyder y colaboradores en la síntesis total de la arboridinina reportada en el 2018. La síntesis inicia con la funcionalización del C-2 del indol **8** a través de una reacción radicalaria foto-inducida con el bromuro **9**, generando a

**10** en un 54%. Posteriormente **10** es sometido a una reacción de reducción, de esta manera obtuvieron al diol **11**. En **11** llevan a cabo la oxidación de los grupos hidroxilo con IBX para obtener a los correspondientes grupos aldehídos en **12**; finalmente, al someter a **12** a un medio básico promueven el proceso de lactamización y de esta forma obtienen al núcleo estructural azepin-indol **13** que es empleado para llevar a cabo la síntesis total de la arboridinina, un alcaloide del tipo azepin-indólico (Esquema 3).<sup>14</sup>

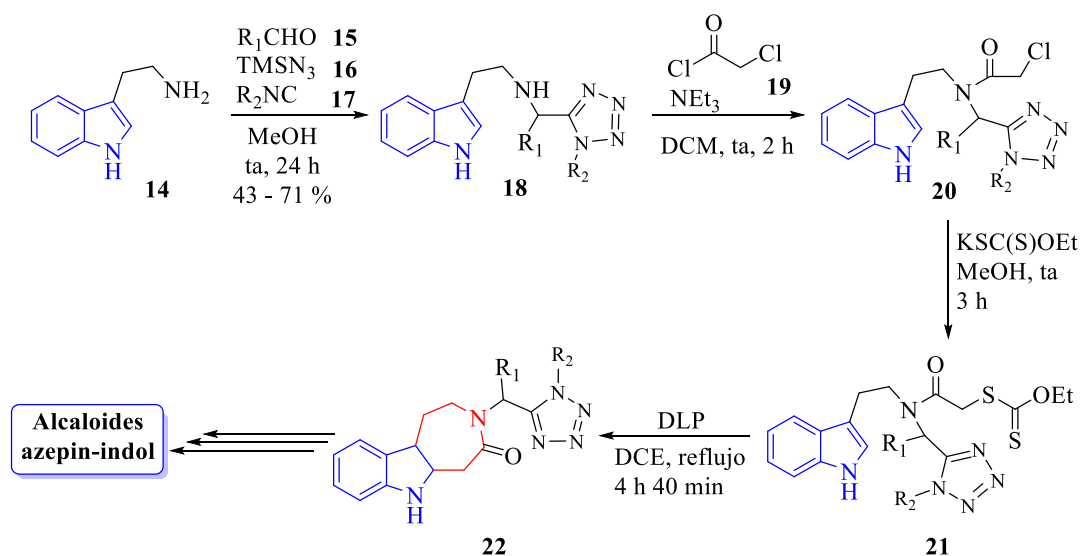


Esquema 3. Síntesis total de la arboridinina

El uso de reacciones de condensación de multicomponentes (MCRs, por sus siglas en inglés) para la síntesis de alcaloides es una aproximación elegante, ya que, reacciones simultaneas entre diferentes componentes dan lugar a la formación de productos a través de un proceso “one-pot” y, las variaciones en los componentes permiten una mayor diversidad molecular.<sup>15</sup>

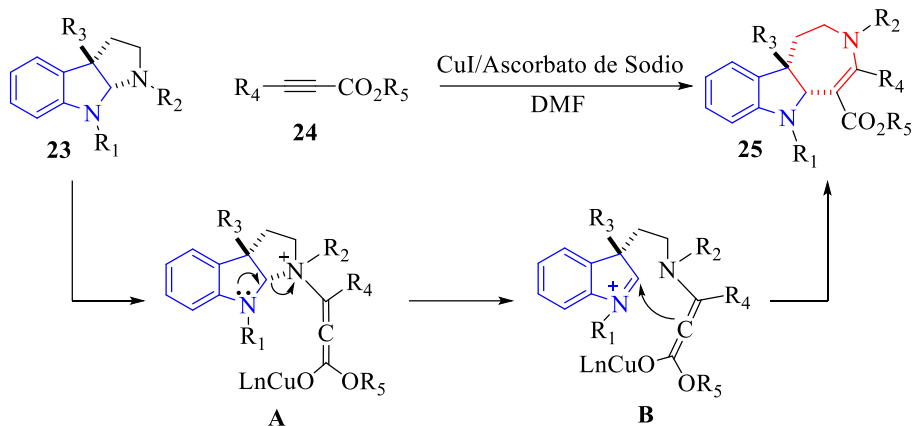
La reacción de Ugi se encuentra clasificada dentro de las MCRs y dicha reacción ha sido empleada por el grupo de investigación de Gámez-Montaña para la síntesis del núcleo estructural de alcaloides azepin-indol. El primer paso crucial en la preparación de este tipo de compuestos es el proceso “one-pot” entre la triptamina **14**, el aldehído **15**, la trimetilsililazida **16** y el isocianuro **17** para dar lugar a la formación de la correspondiente triptamina **18** en un rendimiento del 43-71% después de 24 horas de reacción. La *N*-acilación de **18** la llevaron a cabo usando al cloruro de 2-cloroacetilo **19**, que mediante una reacción tipo S<sub>N</sub>2, dio lugar al compuesto **20**. El

compuesto **20** fue tratado con etilxantogenato de potasio para dar lugar a la formación del xantato **21** que, al ser tratado con DLP y mediante la adición del radical  $\alpha$ -carbonílico sobre el C-2 del anillo de indol obtuvieron al núcleo estructural azepin-indol **22** (Esquema 4).<sup>16</sup>



*Esquema 4. Reacción de Ugi en la preparación del núcleo estructural azepin-indol*

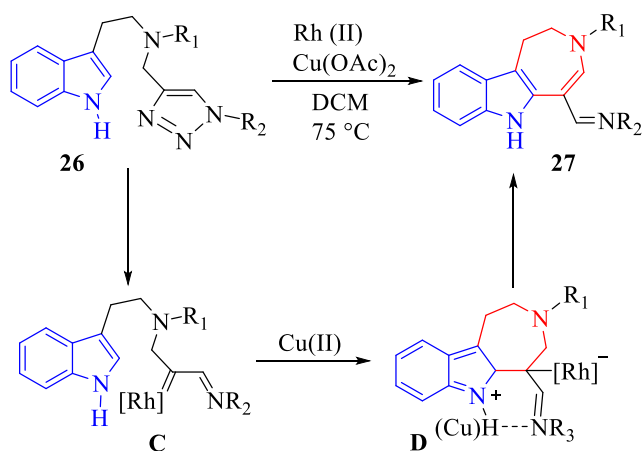
En 2011, Wang y colaboradores llevaron a cabo la construcción del núcleo estructural azepin-indol a través de una reacción de expansión de anillo. Ellos observaron que las pirrolindolinas 3-sustituidas **23** al ser tratadas con acetilenos desactivados **24** y en presencia de CuI dan lugar a la formación de compuestos del tipo azepin-indol **25**. La expansión de anillo de pirrolindolinas a sus correspondientes derivados azepin-indol ocurre a través de un proceso “one-pot” de tres etapas que inicia con una adición tipo aza-Michael dando lugar a la formación del intermediario **A** que espontáneamente experimenta un proceso de apertura de anillo y formación de un ión iminio **B**, dicho intermediario permitió el proceso de expansión/ciclación y de esta manera obtener a los correspondientes compuestos del tipo azepin-indol (Esquema 5).<sup>17</sup>



**Esquema 5.** Construcción del núcleo estructural azepin-indol a través de una reacción de expansión de anillo

Por último, probablemente una de las estrategias más “directas” para la obtención del sistema azepin-indol es la reportada por Zhang y colaboradores en el 2015.

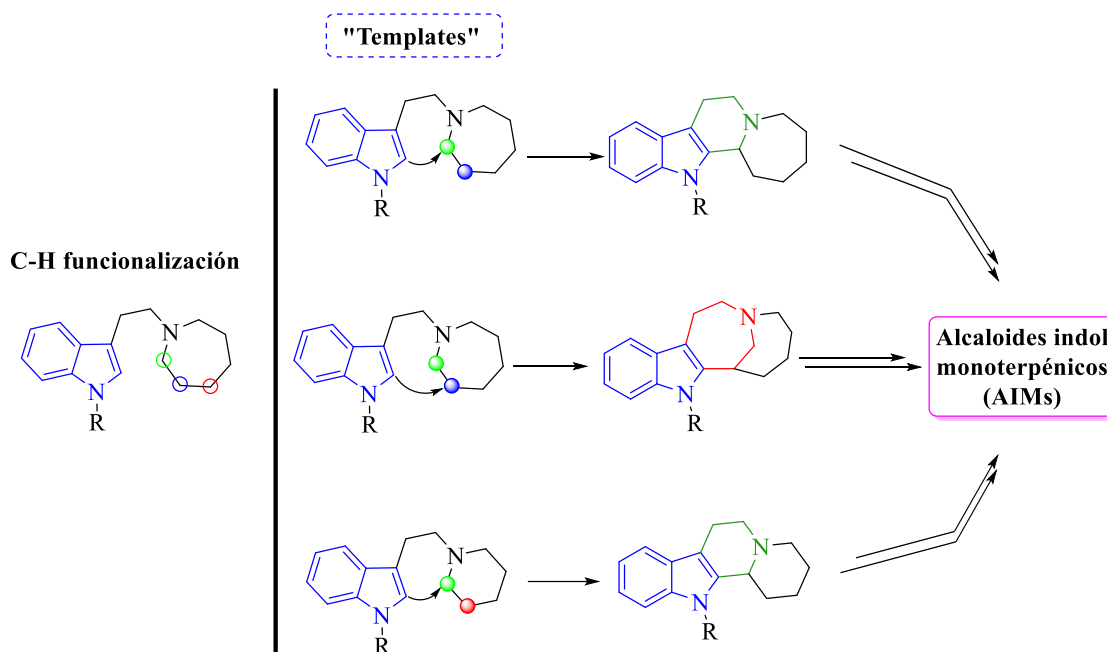
Ellos sintetizaron compuestos azepin-indol a través de una cicloadición [3+2] catalizada por un complejo de Rh (II) y una funcionalización C-H de indolotriazoles catalizada por Cu(OAc)<sub>2</sub>. La reacción tiene inicio con un proceso de desnitrogenación del indolotriazol **26** en presencia de un complejo de Rh(II) para dar lugar a la formación del intermediario **C**, posteriormente una reacción tipo Friedel-Crafts toma lugar en presencia de una sal de Cu(II) para dar lugar a la formación de compuestos azepin-indol **27** vía un intermediario del tipo **D** (Esquema 6).<sup>18</sup>



**Esquema 6.** Construcción del núcleo estructural azepin-indol a través de una cicloadición [3+2]

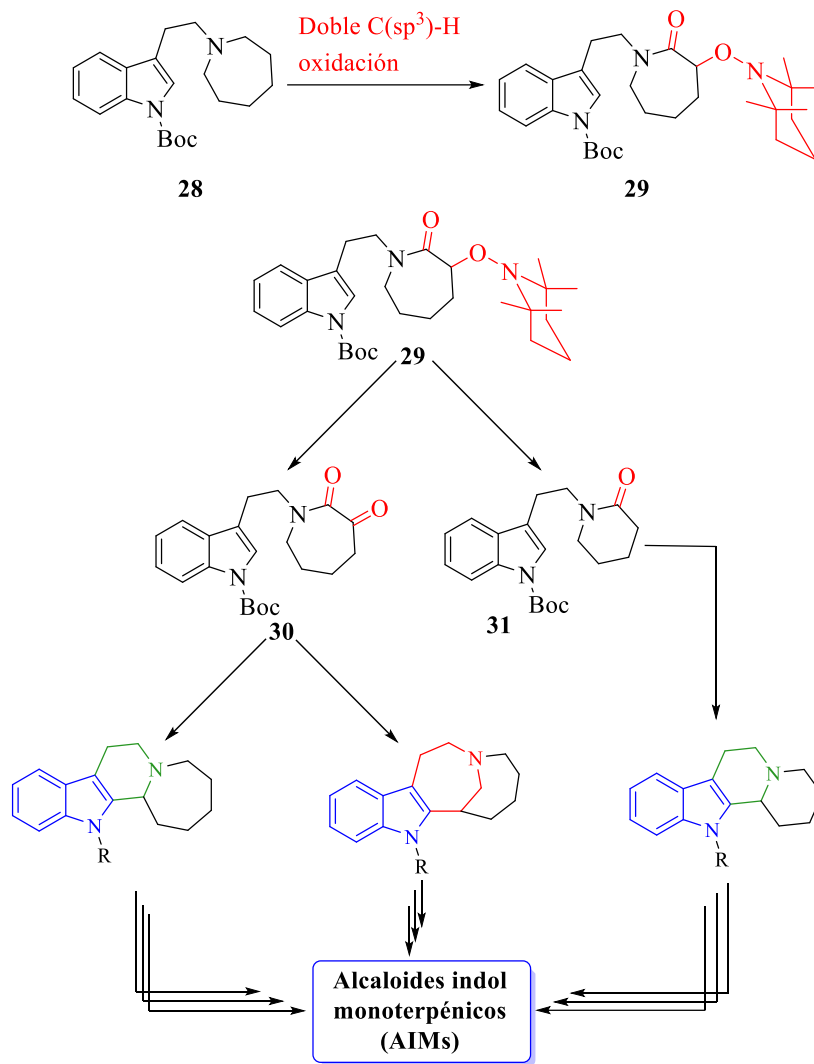
A pesar de la importancia del núcleo estructural azepin-indol como intermediarios en la síntesis de AIMs, su elaboración sigue siendo hoy en día una labor tediosa. Si bien; las estrategias reportadas hasta el momento permiten acceder al núcleo azepin-indol de manera moderada, estas mismas estrategias también hacen uso de metales de transición, de materias primas que no son de fácil acceso o bien, el alcance de las metodologías es limitado.

En vista del panorama actual en la preparación de compuestos azepin-indol para la síntesis de AIMs y su notable potencial en el tratamiento de diversas enfermedades, en nuestro grupo de investigación nos hemos propuesto acceder a intermediarios avanzados o “templates” que pudieran construir diferentes arquitecturas moleculares de los AIMs del tipo azepin-indol (Esquema 7).



*Esquema 7. Activación C-H en derivados de azepina para la construcción de diferentes arquitecturas moleculares de los AIMs*

Se planeó usar como materia de partida al derivado de indol **28** y someterlo al protocolo de doble C(sp<sup>3</sup>)-H oxidación<sup>19</sup> para obtener a la correspondiente alcoxilactama **29** que al ser tratada bajo las condiciones de lactamización deconstructiva,<sup>20</sup> puede dar lugar a la formación transitoria del compuesto dicarbonílico **30** y eventualmente al producto de contracción **31**. Los compuestos **30** y **31** pueden ser empleados en la síntesis de diversos alcaloides indol-monoterpénicos (Esquema 8).



**Esquema 8.** Construcción de “templates” azepin-indol empleando el protocolo de doble C(sp<sup>3</sup>)-H oxidación

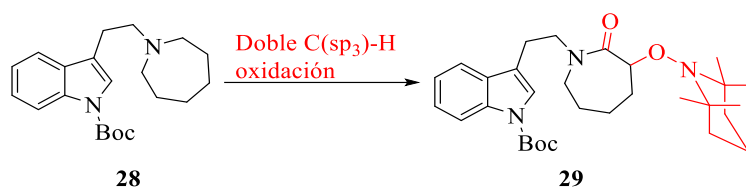
## 1.3 Objetivos

### 1.3.1 Objetivo general

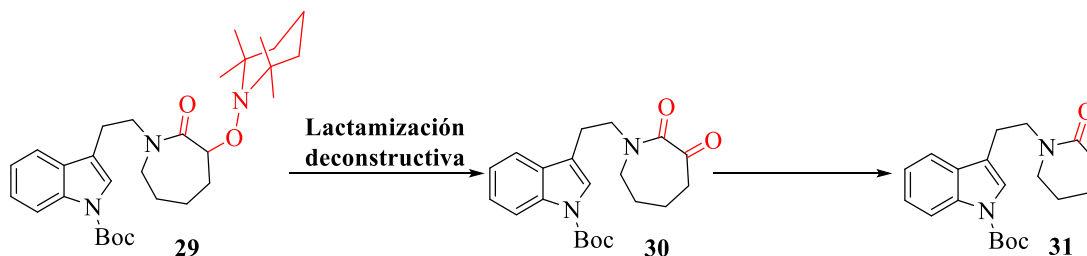
- Aplicar el protocolo de doble oxidación selectiva de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H de aminas cíclicas y el protocolo de lactamización deconstructiva para llevar a cabo la construcción de intermediarios que puedan ser empleados en la síntesis de alcaloides indol-monoterpénicos.

### 1.3.2 Objetivos particulares

- Establecer las condiciones de reacción para llevar a cabo la reacción de doble oxidación selectiva de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H de aminas cíclicas en derivados azepin-indol **28**.



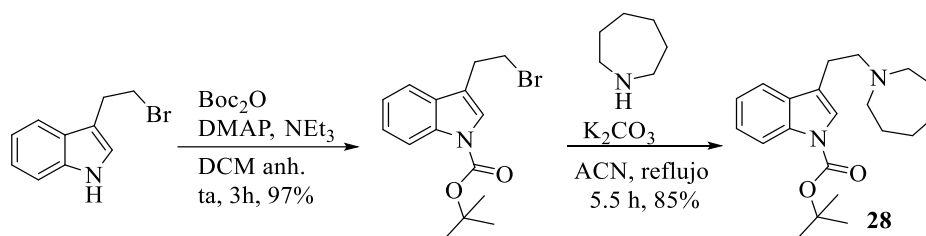
- Establecer las condiciones de reacción de lactamización deconstructiva en *N*-heterociclos de 7 miembros del tipo **29** para llevar a cabo la preparación de **30** y **31**.



## 1.4 Discusión de resultados

### 1.4.1 Doble oxidación selectiva de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H de aminas cíclicas en derivados azepin-indol

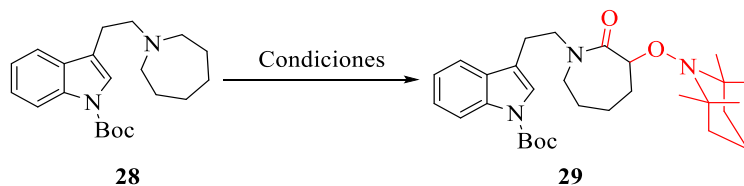
En trabajos previos se ha reportado la preparación de 3-alcoxi-amino lactamas empleando *N*-heterociclos de 5 y 6 miembros *N*-sustituidos (pirrolidina y piperidina); sin embargo, no existen reportes sobre la doble oxidación selectiva de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H en análogos del tipo azepina.<sup>21</sup> Para poder explorar las condiciones de reacción en derivados de azepina y lograr los objetivos planteados se empleó como sustrato de estudio al derivado azepin-indol **28** que fue preparado mediante reacciones convencionales y con excelentes rendimientos (Esquema 9).



*Esquema 9. Preparación del azepin-indol 28*

Con el sustrato preparado, se procedió a tratar al derivado azepin-indol **28** en las condiciones de doble oxidación selectiva de aminas cíclicas a 3-alcoxilactamas reportadas previamente por nuestro grupo de investigación. Se realizaron ensayos para llevar a cabo la doble oxidación selectiva sin que se obtuvieran resultados prometedores; en cada uno de los casos se observó una mezcla compleja de subproductos imposibles de aislar y caracterizar (Tabla 1).

**Tabla 1**



Ensayo a,b,c	NaClO <sub>2</sub> /TEMPO/NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (equiv)	Disolvente (mL)	T (°C)	t (h)	Producto/ Rto. %
1	2 / 5 / 10	THF/ <i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O (3:7:7)	0 °C	4	-
2	3 / 5 / 10	THF/ <i>t</i> -BuOH/H <sub>2</sub> O (3:7:7)	0 °C	4	-
3	3 / 1.5 / 2.5	ACN	0 °C	4	-
4	3 / 1.5 / 2.5	ACN	-5 °C	6	-

<sup>a</sup> En todos los ensayos se empleó 1.5 equivalentes de una solución acuosa de NaClO al 3%. <sup>b</sup> Todos los experimentos se realizaron empleando 0.29 mmol de **28**. <sup>c</sup> Todos los experimentos se realizaron a una concentración de 0.03 M.

Tomando en cuenta el mecanismo propuesto para llevar a cabo la doble oxidación selectiva de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H en aminas cíclicas, en donde el ion oxoamonio es generado *in-situ* a partir de TEMPO y NaClO, se decidió emplear directamente una sal de oxoamonio para llevar a cabo la transformación de **28** a su correspondiente alcoxilactama. Así se obtuvieron las alcoxiamino lactamas **29** y **29a** en un rendimiento combinado del 32% en una relación 2.7:1, respectivamente (Tabla 2, ensayo 1).

El compuesto **29a** es una molécula altamente funcionalizada a partir de la cual se puede llevar a cabo la construcción del núcleo estructural de alcaloides indol monoterpénicos. En vista de la alta funcionalización en **29a** y que este compuesto se forma por la presencia de las especies oxocloronio que provienen de NaClO<sub>2</sub>, en los siguientes experimentos se incrementaron los equivalentes de NaClO<sub>2</sub> y se hicieron modificaciones en la concentración de la reacción para tratar de llevar a cabo la formación específicamente de **29a**, lamentablemente, la relación en que se obtuvieron **29** y **29a** fue la misma al primer experimento, aunque, el rendimiento incrementó a un 45 % (Tabla 2, ensayo 2-6).

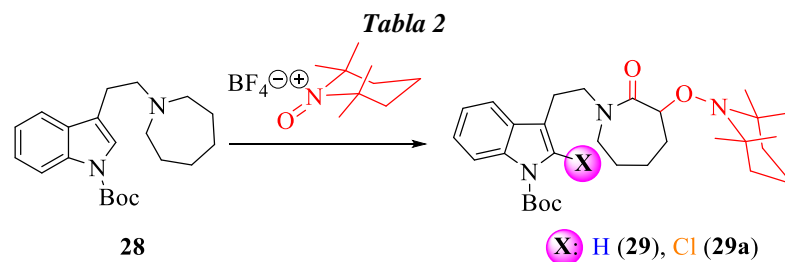
Se especuló entonces que al emplear un “scavenger” se podría obtener de manera específica a **29**. Para este fin, se usó al ciclohexeno para poder atrapar a las especies oxocloronio y evitar de esta

manera la formación de **29a**. En el ensayo 7 se emplearon 3.5 equivalentes de NaClO<sub>2</sub>, 2 equivalentes de la sal de oxoamonio y 100 equivalentes de ciclohexeno, y satisfactoriamente se obtuvo a **29** en un rendimiento del 50%. En ensayos posteriores se modificaron los equivalentes de ciclohexeno (Tabla 2, ensayo 8-10), concluyendo que los equivalentes adecuados de “scavenger” para esta reacción es de 30 equivalentes.

Dado que la reacción transcurre rápidamente, se decidió bajar la temperatura para disminuir la velocidad de la reacción y tratar de mejorar el rendimiento, lamentablemente los resultados fueron opuestos a lo esperado ya que el rendimiento disminuyó drásticamente (Tabla 2, ensayo 11).

Por último, se especuló que el incremento en los equivalentes de la sal de oxoamonio podría mejorar el rendimiento de la reacción, y así fue; se incrementó el rendimiento de la reacción, sin embargo, no fue un incremento significativo o justificado en relación con los equivalentes empleados para este ensayo (Tabla 2, ensayo 12).

Tras los ensayos realizados se determinó que, hasta ahora, las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la doble oxidación selectiva de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H en **28** fue empleando 3.5 equivalentes de NaClO<sub>2</sub>, 2 equivalentes de la sal de oxoamonio y 30 equivalentes de ciclohexeno en acetonitrilo, a una concentración de 0.03 M a temperatura ambiente (Tabla 2, ensayo 9).



Ensayo <sup>a,b</sup>	NaClO <sub>2</sub> /TEMPO <sup>+</sup> BF <sub>4</sub> <sup>-</sup> /Ciclohexeno (equiv)	Concentración [M]	T (°C)	t (min)	Producto <sup>c</sup> /Rto. % Relación ( <b>29:29a</b> )
1	2 / 2 / ---	0.03	ta	15	<b>29+29a</b> /32 % (2.7:1)
2	3.5 / 2 / ---	0.03	ta	10	<b>29+29a</b> /45 % (2.7:1)
3	4.5 / 2 / ---	0.03	ta	10	<b>29+29a</b> /42 % (2.7:1)
4	3.5 / 2 / ---	0.03	0 °C	25	<b>29+29a</b> /20 % (2.7:1)
5	3.5 / 2 / ---	0.1	ta	10	<b>29+29a</b> /37 % (2.7:1)
6	3.5 / 2 / ---	0.2	ta	10	<b>29+29a</b> /34 % (2.7:1)
7	3.5 / 2 / 100	0.03	ta	10	<b>29</b> /50 %
8	3.5 / 2 / 50	0.03	ta	10	<b>29</b> /50 %
9	3.5 / 2 / 30	0.03	ta	10	<b>29</b> /50 %
10	3.5 / 2 / 20	0.03	ta	10	<b>29+29a</b> /50 % (trazas de <b>29a</b> )
11	3.5 / 2 / 30	0.03	0 °C	20	<b>29</b> /14%
12	3.5 / 3 / 30	0.03	ta	10	<b>29</b> /52 %

<sup>a</sup> Todos los experimentos se realizaron en ACN como disolvente. <sup>b</sup> Todos los experimentos se realizaron empleando 0.29 mmol de **28**.  
<sup>c</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna.

#### 1.4.2 Lactamización deconstructiva en alcoxilactamas del tipo azepin-indol

Con el propósito de demostrar la versatilidad de la alcoxilactama **29** como intermediario en la síntesis de alcaloides indol-monoterpénicos, se decidió preparar al compuesto dicarbonílico **30** y a la lactama **31** empleando el protocolo de lactamización deconstructiva (Tabla 3).

Inicialmente se buscó la formación selectiva de la ceto-lactama **30** para lo cual se sometió a **29** a las condiciones de lactamización deconstructiva reportadas previamente por nuestro grupo de investigación (Tabla 3, ensayo 1); afortunadamente después de 30 min de reacción se obtuvo a **30** en un rendimiento del 33%. En aras de alcanzar un mejor rendimiento, se incrementó el tiempo de reacción demostrando que el tiempo apropiado para la formación del compuesto dicarbonílico **30** es de 2h (rendimiento del 62%), ya que después de este tiempo, el rendimiento empieza a decrecer (Tabla 3, ensayo 2-5). También se llevó a cabo la reacción a -10 °C, sin embargo, no se observó una mejora en el rendimiento de **30** (Tabla 3, ensayo 6).

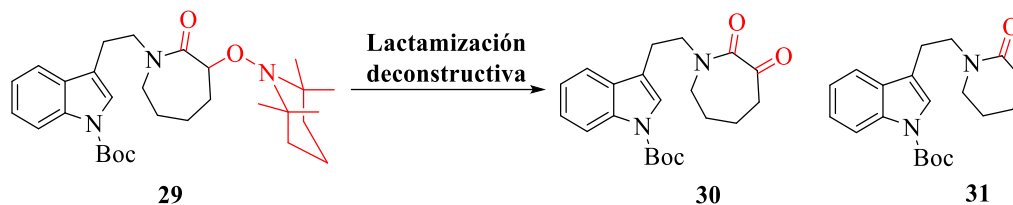
De acuerdo con los experimentos realizados, se concluyó que las condiciones apropiadas para llevar a cabo la formación de **30** a partir de **29** son empleando 2 equivalentes de *m*-CPBA, Et<sub>2</sub>O como disolvente a una temperatura de 0°C durante dos horas (Tabla 3, ensayo 3).

Para llevar a cabo la formación de la lactama **31** se incrementaron los equivalentes de *m*-CPBA empleando 5 equivalentes de *m*-CPBA y después de 2h de reacción se obtuvo a la lactama **31** en un rendimiento del 43%, pero también se observaron trazas de la ceto-lactama **30** (Tabla 3, ensayo 7). En experimentos posteriores se incrementaron los equivalentes del *m*-CPBA (Tabla 3, ensayo 8-10), y se observó que al usar 8 equivalentes de este reactivo se lleva a cabo la formación de **31** en un rendimiento del 70% y no se observaron trazas de **30**.

Finalmente, el incremento en las variables como el tiempo de reacción y la temperatura no mejoran el rendimiento de la lactama **31** (Tabla 3, ensayo 11-13).

Con base en la información recopilada, se determinó que las condiciones óptimas para la formación de la lactama **31** a partir de **29** son empleando 8 equivalentes del *m*-CPBA, Et<sub>2</sub>O como disolvente y llevar a cabo la reacción a 0 °C durante 2 horas (Tabla 3, ensayo 10).

Tabla 3



Ensayo <sup>a,b</sup>	<i>m</i> -CPBA (equiv)	T (°C)	t (h)	Producto <sup>c</sup> /Rto. %
1	2	0 °C	0.5	<b>30</b> /33 %
2	2	0 °C	1	<b>30</b> /38 %
3	2	0 °C	2	<b>30</b> /62 %
4	2	0 °C	3	<b>30</b> /45 %
5	2	0 °C	4	<b>30</b> /42 %
6	2	-10 °C	2	<b>30</b> /59 %
7	5	0 °C	2	<b>31</b> /43 % (Trazas de <b>30</b> )
8	6	0 °C	2	<b>31</b> /47 % (Trazas de <b>30</b> )
9	7	0 °C	2	<b>31</b> /56 % (Trazas de <b>30</b> )
10	8	0 °C	2	<b>31</b> /70 %
11	8	0 °C	3	<b>31</b> /70 %
12	8	0 °C	4	<b>31</b> /68 %
13	8	ta	2	<b>31</b> /31%

<sup>a</sup> Todos los experimentos se realizaron en Et<sub>2</sub>O como disolvente. <sup>b</sup> Todos los experimentos se realizaron empleando 0.195 mmol de **29**. <sup>c</sup> Rendimiento después de purificación por cromatografía en columna.

Debido a la situación generada por la pandemia, no fue posible continuar con el curso de este proyecto, por lo tanto, la fusión del heterociclo lactámico en los compuestos **30** y **31** con el sistema indólico no pudo llevarse a cabo.

## 1.5 Conclusión

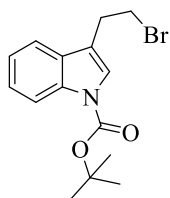
- Se logró la preparación de la alcoxilactamas **29** y **29a** en rendimientos de moderados a buenos.
- Se lograron establecer las condiciones de reacción apropiadas para llevar a cabo la preparación de manera selectiva de la ceto-lactama **30** y la lactama **31** empleando como materia prima la alcoxilactama **29**.

## 1.6 Sección experimental

### Generalidades

Los disolventes empleados como diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) se secaron en presencia de  $\text{CaH}_2$ . Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplacas (ALUGRAM Xtra SIL G/UV<sub>254</sub>), visualizándose mediante una lámpara de UV (MINERALIGHT LAMP, Multibanda UV-256/366 nm) y reveladores como molibdato de amonio y yodo molecular. Se empleó gel de sílice 60 Å para purificar por cromatografía en columna. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron en un espectrómetro Bruker de 500 MHz. Las muestras se analizaron en  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y usando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz. La multiplicidad de las señales de un espectro de RMN  $^1\text{H}$  se designan de la siguiente manera: s, simple; d, doble; t, triple; c, cuádruple; m, múltiple; a, ancha; y sus combinaciones. Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro Fischer-Scientific en tubo capilar abierto y no se corrigieron.

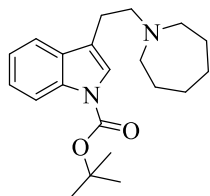
### 3-(2-Bromoetil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo



En un matraz con 3-(2-bromoetil)indol (2 g, 8.92 mmol), di-*t*-butildicarbonato (2.92 g, 13.38 mmol) y DMAP (0.22 g, 1.78 mmol) disuelto en 40 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adicionó  $\text{NEt}_3$  (2.24 g, 22.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente.

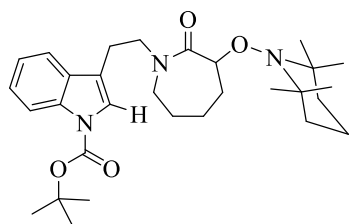
Una vez concluida la reacción se añadieron 25 mL de agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 X 50 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 6:1) obteniéndose 2.80 g del compuesto *tert*-Butil 3-(2-bromoetil)-1H-indol-1-carboxilato como un sólido blanco-amarillo en un rendimiento del 97%. P. f.: 75-77 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67 (s, 9H), 3.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.13 (a, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.1, 28.8, 31.3, 83.5, 115.3, 117.7, 118.5, 122.4, 123.3, 124.4, 129.8, 135.3, 149.5

### 3-(2-(Azepan-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (28)



A una suspensión de  $K_2CO_3$  (2.47 g, 17.87 mmol) en 40 mL de  $CH_3CN$  a temperatura ambiente se añadió hexametilénimina (1.41 g, 14.31 mmol) y se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente, después de este tiempo se llevó a temperatura de reflujo y se añadió una solución de *tert*-Butil 3-(2-bromoetil)-1H-indol-1-carboxilato (2.32 g, 7.15 mmol) en 31.5 mL de  $CH_3CN$ . La mezcla de reacción estuvo a temperatura de reflujo por 5.5 h hasta la conclusión de materia prima. Los sólidos fueron removidos por filtración y el disolvente se removió mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , Hexanos:AcOEt, 8:1) para dar 2.08 g del compuesto **28** como un aceite incoloro en un 85% de rendimiento.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.73 – 1.60 (m, 17H), 2.76 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 7.23 (ddd,  $J = 8.5, 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 8.5, 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.42 (a, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 8.12 (a, 1H).  $^{13}C$  RMN (125 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 23.0, 27.0, 28.0, 28.2, 55.5, 58.0, 83.2, 115.2, 118.9, 119.3, 122.3, 122.6, 124.2, 130.8, 135.4, 149.8

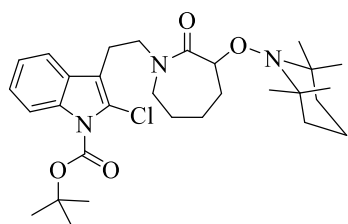
### 3-(2-(2-Oxo-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)azepan-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**29**)



A una disolución de ciclohexeno (0.719 g, 8.75 mmol) y el compuesto **28** (0.10 g, 0.29 mmol) en 9.5 mL de ACN (sin secar) a temperatura ambiente se le adicionó de manera simultánea  $NaClO_2$  (0.09 g, 0.99 mmol) y tetrafluoroborato de tetrametil-1-oxopiperidinio **32** (0.14 g, 0.58 mmol). La reacción se agitó durante diez minutos. Después la mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de  $NaCl$  (10 mL). Se separaron las fases, a la fase acuosa se le realizaron extracciones con EtOAc (3 X 10 mL). La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  y el exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , Hexanos:AcOEt, 8:1) para dar 0.074 g del compuesto **29** como un aceite incoloro en un rendimiento del 50%.  $^1H$  RMN (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.13 (a, 12H); 1.19 (s, 4H), 1.46 (a, 6H), 1.66 (s, 9H), 1.84-2.06 (m, 2H), 2.90-3.01 (m, 2H), 3.12 (dd,  $J = 14.8, 6.1$  Hz, 1H), 3.45 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.59 (ddd,  $J = 13.0, 9.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 4.52 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.25 (ddd,  $J = 8.0, 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.31 (ddd,  $J = 8.5, 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.65 (d, 7.7 Hz, 1H), 8.13 (a, 1H).  $^{13}C$  RMN

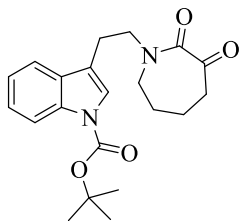
(125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 17.1, 20.5, 21.2, 23.5, 23.6, 27.6, 28.0, 28.2, 28.5, 33.3, 40.1, 48.0, 48.2, 49.0, 59.3, 59.9, 83.3, 88.4, 115.2, 117.9, 119.1, 122.5, 123.1, 124.3, 130.4, 149.7, 174.3

**2-Cloro-3-(2-(2-oxo-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)azepan-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (29a)**



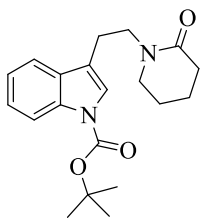
A una disolución del compuesto **28** (0.10 g, 0.29 mmol) y NaClO<sub>2</sub> (0.09 g, 0.99 mmol) en 9.5 mL de ACN (sin secar) a temperatura ambiente se le adicionó tetrafluoroborato de tetrametil-1-oxopiperidinio **32** (0.14 g, 0.58 mmol). La reacción se agitó durante diez minutos. Después la mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de NaCl (10 mL). Se separaron las fases, a la fase acuosa se le realizaron extracciones con EtOAc (3 X 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el exceso de disolvente se evaporó mediante presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 9:1) para dar 0.067 g de la mezcla de los compuestos compuesto **29** y **29a** en una relación 2.7:1 respectivamente, lo cual corresponde a 0.018 g de **29a** como un aceite incoloro en un rendimiento del 11.4%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14 (m, 12H); 1.19 (s, 4H), 1.44 (m, 6H), 1.69 (s, 9H), 1.78-2.04 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.20 (dd, *J* = 14.8, 6.0 Hz, 1H), 3.48 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.59-3.2 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.32 (m, 2H), 7.72 (d, 7.4 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 17.1, 20.4, 21.1, 21.2, 22.6, 23.5, 28.21, 28.23, 28.6, 33.2, 40.1, 48.2, 48.3, 59.2, 60.0, 84.7, 88.3, 115.0, 116.8, 118.7, 122.0, 123.2, 124.5, 128.08, 135.2, 149.1, 174.4.

### 3-(2-(2,3-Dioxazepan-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (30)



A una disolución de la alcoxilactama **29** (0.10 g, 0.19 mmol) en éter etílico (6.5 mL) a 0 °C se le adiciono *m*-CPBA (0.07 g, 0.39 mmol) lentamente (en diferentes porciones) durante 20 minutos. Después de 2h de reacción se agregó NEt<sub>3</sub> (0.11 mL, 0.8 mmol), posteriormente se adicionó H<sub>2</sub>O (10 mL), las fases se separaron y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con éter etílico (10mLx3). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó mediante presión reducida sin calentamiento. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 2:1) para dar 0.044 g del compuesto **30** como un sólido blanco en un rendimiento del 62%. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67 (s, 9H), 1.75 – 1.71 (m, 2H), 1.91 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 21.8, 23.8, 26.0, 28.2, 38.5, 47.0, 47.1, 83.7, 115.3, 117.1, 118.8, 122.7, 123.3, 124.6, 130.1, 149.6, 167.1, 204.6.

### 3-(2-(2-Oxopiperidin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (31)



A una disolución de la alcoxilactama **29** (0.10 g, 0.19 mmol) en éter etílico (6.5 mL) a 0 °C se le adiciono *m*-CPBA (0.26 g, 1.52 mmol) lentamente durante 10 minutos. Después de 2h de reacción se agregó NEt<sub>3</sub> (0.42 mL, 3.04 mmol), posteriormente se adicionó H<sub>2</sub>O (15 mL), las fases se separaron y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con éter etílico (10mLx3). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 3:1) para dar 0.045 g del compuesto **31** como un sólido blanco en un rendimiento del 70%. P. f.: 160-161 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.67 (s, 9H), 1.73 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.91 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (a, 1H). <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 21.8, 23.8, 26.0, 28.2, 38.5, 47.0, 47.1, 83.7, 115.3, 117.1, 118.8, 122.7, 123.3, 124.6, 130.1, 149.6, 167.1.

## 1.7 Referencias

1. Buckingham, J.; Baggaley, K.; Roberts, A.; Szabó, L. *Dictionary of Alkaloids*, 2<sup>a</sup> edición; **2010**.
2. Kurek, J. "Alkaloids: Their Importance in Nature and Human Life" London: IntechOpen, **2019**.
3. a) O'Connor, S. E.; Maresh, J. J. *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 532. b) Leonard, J. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, 16, 319.
4. Wong, S.K.; Lim, Y.Y.; Ling, S.K.; Wei, E.; Chan, C. *Pharmacognosy Res.* **2014**, 6, 67.
5. a) Dondorp, A. M. et al. *N. Engl. J. Med.* **2009**, 361, 455. b) Endress, M.E.; Bruyns, P.V. *Botanical Rev.* **2000**, 66, 1.
6. Cordell G. A. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Academic Press, San Diego, **1998**.
7. a) Andrade, M. T. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 4092. b) Zhan, Z. J.; Yu, Q.; Wang, Z. L.; Shan, W. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6185. c) Silva, E. M. et al. *Planta Med.* **2004**, 70, 808. d) Yordanov, M. et al. *J. Med. Microbiol.* **2005**, 54, 647. e) Popik, P.; Layer, R. T.; Skolnick, P. *Pharmacol. Rev.* **1995**, 47, 235.
8. a) Kaur, R., Kaur, G., Gill, R.K., Soni, R., Bariwal, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 87C, 89. b) Elisabetsky, E. and Costa-Campos, L. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2006**, 3, 39.
9. Akhtar, J.; Khan, A.A.; Ali, Z.; Haider, R.; Yar, M.S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 125, 143.
10. Meijer, L.; Leost, M.; Lozach, O.; Schmitt, S.; Kunick, C. *Handb. Exp. Pharmacol.* **2005**, 167, 47.
11. Xie, X.; Lemcke, T.; Gussio, R.; Zaharevitz, D.W.; Leost, M.; Meijer, L.; Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 655.
12. Maiwald, F.; Benítez, D.; Charquero, D.; Dar, M.A.; Erdmann, H.; Preu, L.; Koch, O.; Holscher, C.; Loaec, N.; Meijer, L.; Comini, M.A.; Kunick, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 83, 274.
13. Gribble, G. W.; Gilchrist, T.L. *Progress in Heterocyclic Chemistry*. PERGAMON. Oxford, UK. **2005**.
14. Gan, P.; Pitzen, J.; Qu, P.; Snyder, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 919.
15. Ugi, I. *J. Prakt. Chem.* **1997**, 339, 499.
16. Gordillo-Cruz, R.; Renteria-Gomez, A.; Islas-Jacome, A.; Corte-García, C.; Díaz-Cervantes, E.; Robles J.; Gámez-Montaña, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 6470.
17. Wang, F.; Zhang, D.; Kong, C.; Qin, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3295.

18. Zhang, Y.S.; Tang, X.Y.; Shi, M. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1516.
19. Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625.
20. 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.
21. Romero-Ibañez, J.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett.* **2021**, *32*, 1385.

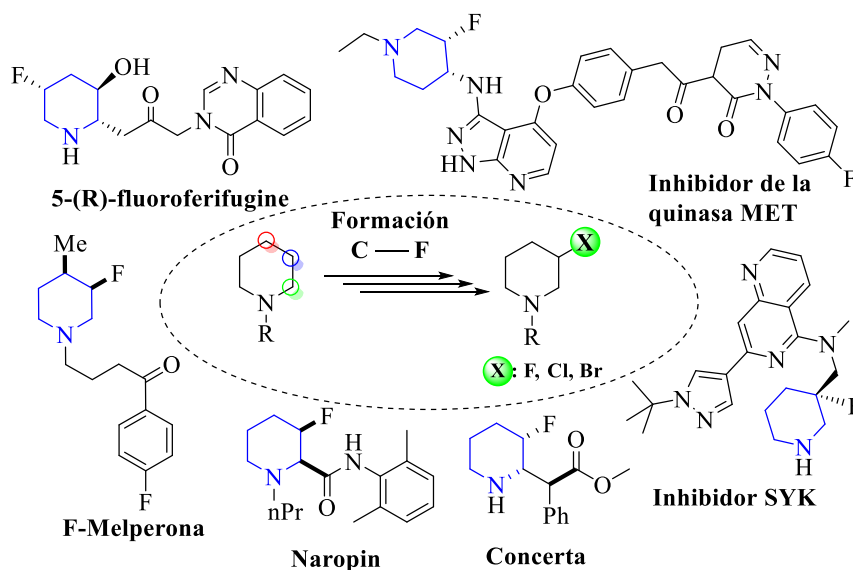
## **CAPITULO 2**

**“Síntesis de 3-fluoropiperidinas y análogos mediante una reacción electroquímica de desoxigenación halogenativa”**

## 2.1 Introducción

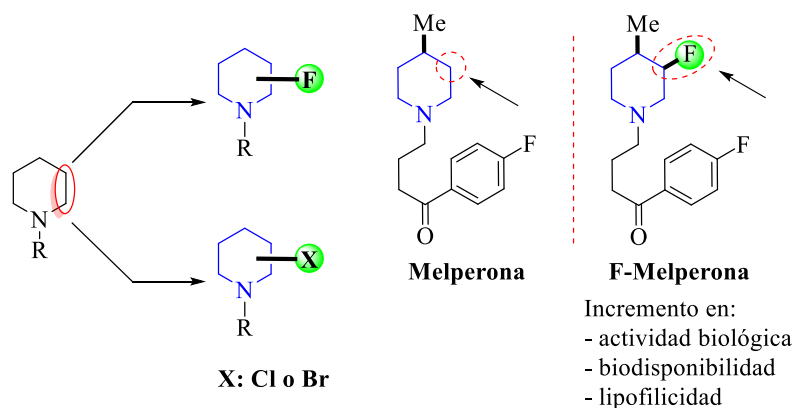
El flúor, el cloro, y el bromo son componentes que se encuentra comúnmente en compuestos bioactivos que abarcan todas las categorías terapéuticas. Los compuestos orgánicos fluorados, clorados o bromados tienen una amplia gama de aplicaciones en química farmacéutica, agroquímica e incluso en el desarrollo de nuevos materiales.<sup>1</sup>

Los *N*-heterociclos fluorados derivados de la piperidina, son unidades estructurales de gran interés en química orgánica ya que se encuentran en compuestos biológicamente activos (Figura 3).



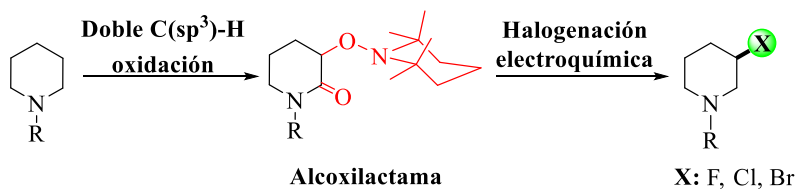
**Figura 3.** Piperidinas fluoradas en compuestos biológicamente activos

Las fluoropiperidinas son en su mayoría de origen sintético y a través de estudios farmacológicos se ha demostrado que la introducción de un enlace C-F en las proximidades al átomo de *N* en piperidinas puede mejorar la actividad biológica, biodisponibilidad, lipofilicidad, entre otras características fisicoquímicas.<sup>2</sup> Además, las fluoropiperidinas y sus análogos (cloropiperidinas y bromopiperidionas) han demostrado ser moléculas de gran interés, ya que son intermediarios sintéticos versátiles en el desarrollo de nuevos fármacos, por ejemplo, la melperona, de la cual su análogo F-melperona ha demostrado tener una mayor actividad biológica durante un mayor periodo de tiempo con menores dosis, en comparación con su contraparte no fluorada (melperona) (Esquema 10).<sup>3</sup>



**Esquema 10.** Fluoropiperidinas en el desarrollo de nuevos fármacos

Debido al amplio uso de compuestos nitrogenados, su síntesis es de gran interés para los químicos sintéticos. Hoy en día una gran parte de la investigación en síntesis orgánica está dirigida a descubrir nuevos métodos de síntesis donde empleen reactivos de bajo costo y “amigables” con el medio ambiente, libre de metales de transición, y que además generen *N*-heterociclos funcionalizados que puedan ser empleados como intermediarios en la síntesis de compuestos de mayor complejidad estructural con potencial actividad biológica. La importancia biológica y farmacéutica de las fluoropiperidinas y sus derivados nos motivó a buscar una estrategia sintética que permita acceder a este tipo de compuesto de manera concisa y a un bajo costo económico y ecológico. Para este fin, en el presente capítulo se expone los esfuerzos para el desarrollo de una nueva metodología de preparación de fluoropiperidinas y análogos empleando la química de los agentes oxiclорados/TEMPO y la electroquímica (Esquema 11).<sup>4</sup>

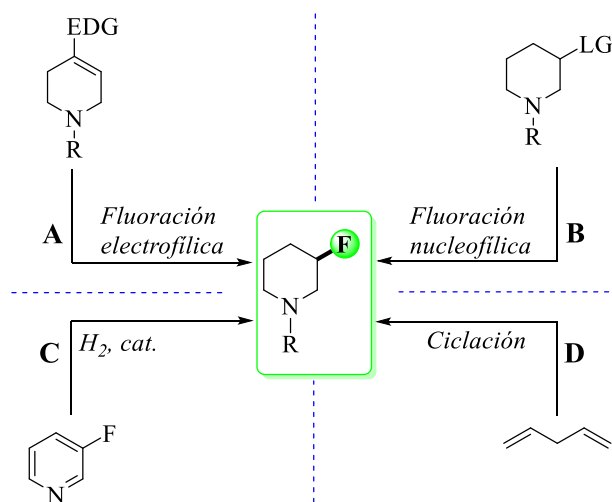


**Esquema 11.** Preparación de fluoropiperidinas y análogos empleando la química de agentes oxiclорados/TEMPO

## 2.2 Antecedentes

### 2.2.1 Preparación de 3-Fluoropiperidinas

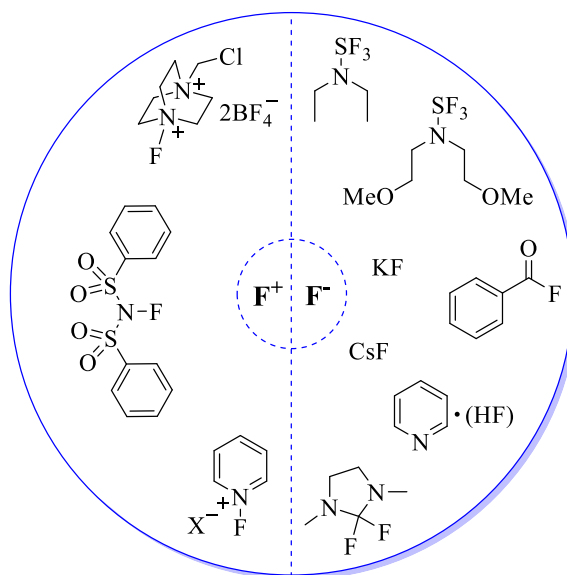
La formación de enlaces C-F en moléculas orgánicas es un proceso que ha atraído la atención desde hace ya varios años, lamentablemente, las opciones para llevar a cabo esta transformación química son limitadas. En general, las estrategias que se conocen hasta hoy para la preparación de 3-fluoropiperidinas comprenden reacciones de activación química ya sea fluoración electrofílica (Esquema 12 A) o fluoración nucleofílica (Esquema 12 B). También es posible acceder a estos sistemas fluorados a partir de la hidrogenación catalítica de piridinas fluoradas (Esquema 12 C). Finalmente, se puede acceder a estos sistemas a través de la estrategia general de ciclación de sustratos convenientemente sustituidos (Esquema 12 D).<sup>5</sup>



**Esquema 12.** Estrategias para la preparación de 3-Fluoropiperidinas

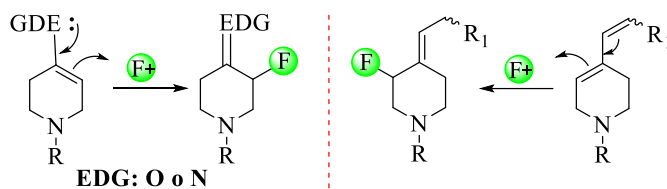
En el pasado, los primeros intentos para llevar a cabo procesos de fluoración de moléculas orgánicas se realizaron empleando  $F_2$ , lamentablemente, su extrema reactividad dificultó el proceso a nivel laboratorio. Fue hasta el año de 1970 que este panorama cambió; la introducción de agentes de fluoración seguros y en algunos casos selectivos que se podían usar con equipos convencionales de laboratorio hizo posible llevar el desarrollo de las primeras metodologías para la fluoración de compuestos orgánicos.<sup>6</sup>

En la actualidad, se encuentran disponibles una gran cantidad de reactivos para llevar a cabo la formación de enlaces C-F en una molécula orgánica. Estos reactivos son comerciales y accesibles, ya sea en ambas versiones, electrofílicos y nucleofílicos (Figura 4).<sup>7</sup>



**Figura 4.** Reactivos comerciales para la formación de enlaces C-F

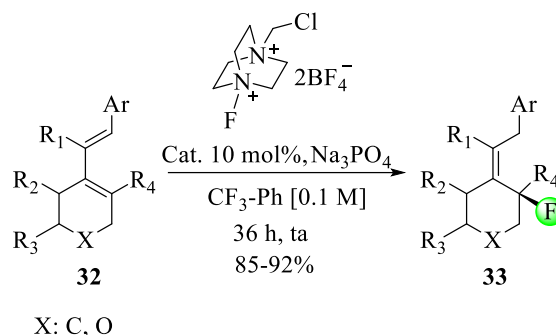
A la fecha existen muy pocos reportes sobre la fluoración de piperidinas mediante un proceso electrofílico, en general, para poder llevar a cabo la formación de un enlace C-F mediante un proceso de carácter electrofílico ( $F^+$ ) se requiere de un doble enlace activado por un grupo electrodonador (EDG), o bien, un doble enlace conjugado (Figura 5).



**Figura 5.** Formación de un enlace C-F mediante un proceso electrofílico

Un claro ejemplo de esta metodología es el trabajo reportado por Toste y colaboradores en 2013, donde llevaron a cabo la formación de un enlace C-F mediante un proceso de carácter electrofílico

usando como sustrato a **32** con un doble enlace endocíclico conjugado, obteniendo al producto de fluoración **33** en excelentes rendimientos (Esquema 13).<sup>8</sup>

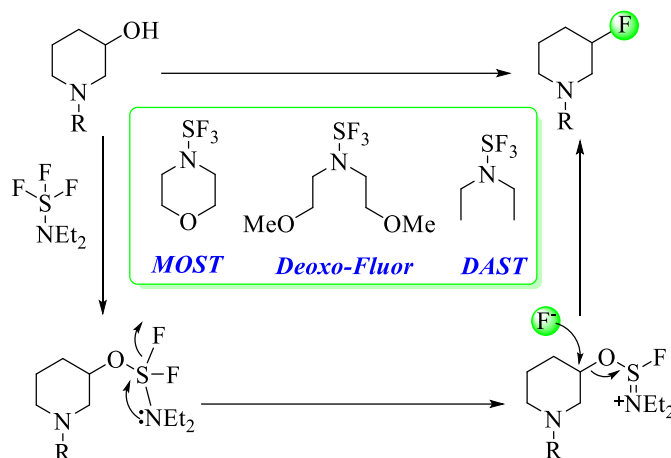


**Esquema 13.** Preparación de **33** mediante un proceso de fluoración electrofílica

Los reactivos con carácter electrofílico ( $F^+$ ) tienen una transferencia eficiente del átomo de F durante los procesos de fluoración, sin embargo, su aplicación es limitada debido a la escasa economía atómica durante la formación del átomo C-F y, por lo tanto, el elevado costo total de una síntesis.

Una alternativa a la estrategia anterior es el uso de reactivos de carácter nucleofílico, del cual se ha hecho un amplio uso para la fluoración directa de piperidinas 3-sustituidas.

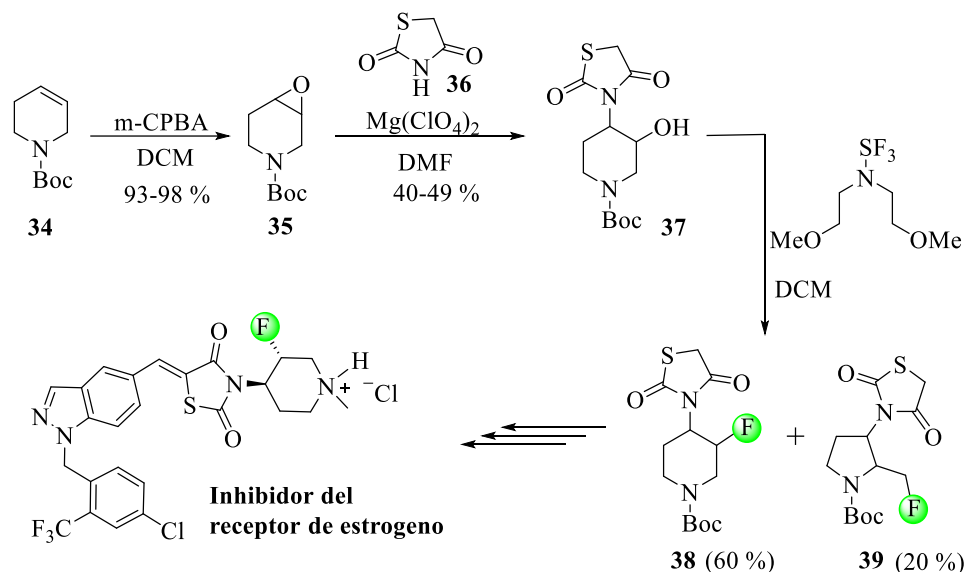
Dentro de este grupo de reactivos con carácter nucleofílico, el de mayor uso es el de los compuestos derivados de  $SF_3$ , los cuales operan a través de un proceso similar de desoxifluoración. Dicho proceso inicia con un ataque nucleofílico por parte del grupo hidroxilo sobre el átomo de S, liberando F que a su vez funge como nucleófilo para el desplazamiento del grupo hidroxilo activado. La mayoría de las ocasiones la reacción ocurre con una inversión de la configuración del C que sostiene al grupo hidroxilo activado, sin embargo, también se han observado reacciones en las cuales el producto tiene una retención de la configuración. Estos reactivos funcionan para una amplia gama de sustratos (entre ellos las hidroxipiperidinas) el rendimiento y velocidad de reacción dependen de los efectos estéricos (Esquema 14).<sup>9</sup>



**Esquema 14.** Preparación de 3-fluoropiperidinas mediante el empleo de reactivos derivados de  $SF_3$

El grupo de investigación de Murray empleó esta estrategia para llevar a cabo la fluoración de la 3-hidroxipiperidina **37** y de esta manera obtiene a la 3-fluoropiperidina **38** en un rendimiento del 60% la cual fue empleada en la síntesis de un inhibidor del receptor de estrógeno. Murray y colaboradores usan a la hidropiridina **34** como materia de partida, la cual es sometida a una epoxidación Prilezhaev para obtener a **35** con excelente rendimiento y posteriormente llevan a cabo la apertura del epóxido **35** con la tiazolidinona **36**, y de esta manera obtienen a la correspondiente piperidina 3,4-disustituida **37**, sobre la cual realizan la reacción de fluoración empleando *Deoxo-Fluor* para obtener al producto de fluoración **38** y a un subproducto **39** (Esquema 15).<sup>10</sup>

A la fecha existe un gran número de reportes que aplican esta estrategia, lamentablemente la presencia de subproductos y la previa funcionalización de las materias primas empleadas son las principales limitantes de esta estrategia para llevar a cabo la preparación de 3-fluoropiperidinas.

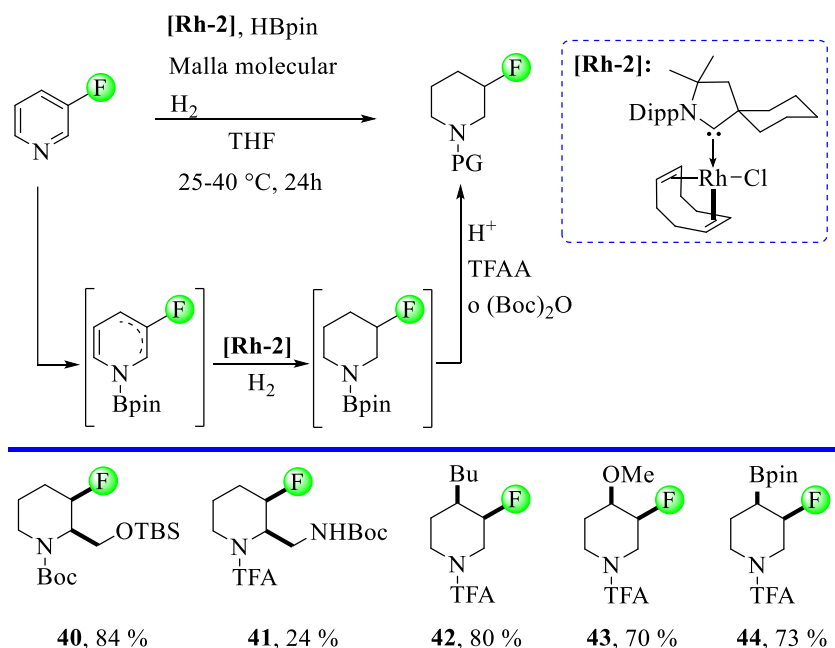


*Esquema 15. Síntesis de un inhibidor del receptor de estrógeno*

La hidrogenación de piridinas fluoradas catalizada por metales de transición es reconocida como una herramienta poderosa para preparación de 3-fluoropiperidinas ya que las piridinas fluoradas son una materia de partida de fácil acceso. El trabajo de Glorius y colaboradores en el 2019 representa la mejor opción para acceder a 3-fluoropiperidinas mediante esta estrategia.

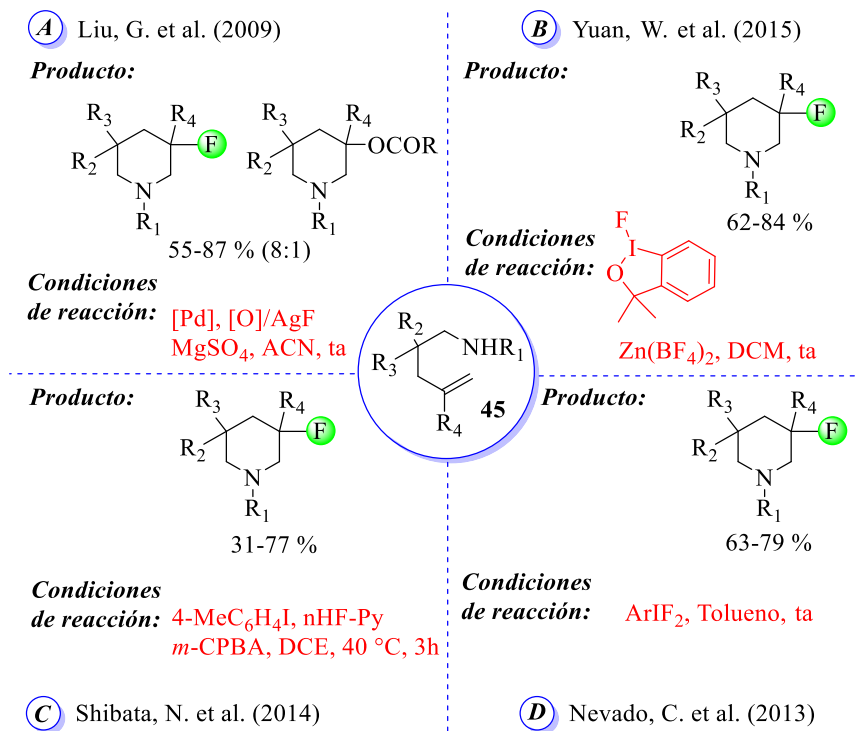
Glorius desarrolló un protocolo “one-pot” de desaromatización/hidrogenación de fluoropiridinas a través del empleo de un catalizador de Rh y altas presiones de hidrógeno. Con este protocolo Glorius y colaboradores llevaron a cabo la preparación de las 3-fluoropiperidinas **40-44** en rendimientos que van de moderados a buenos (Esquema 16).<sup>11</sup>

Evidente el protocolo desarrollado por Glorius y colaboradores brinda buenos resultados para preparar 3-fluoropiperidinas al igual que otros reportes por diferentes grupos de investigación, lamentablemente todos estos reportes presentan algunos aspectos negativos en común: la presencia de subproductos de defluoración, la dificultad inherente del uso de metales de transición y las altas presiones de H<sub>2</sub> que deben emplearse por un largo periodo de tiempo.



**Esquema 16.** Desaromatización/hidrogenación de fluoropiridinas

Por último, la ciclación de alquenos convenientemente sustituidos es una estrategia ampliamente utilizada para la preparación de 3-fluoropiperidinas. Esta estrategia ofrece buenos resultados, lamentablemente el uso de metales de transición, la presencia de subproductos, la preparación laboriosa de las materias primas y el alcance de esta reacción son los principales aspectos negativos de esta estrategia.<sup>12</sup> El uso de esta estrategia se limita a procesos de ciclación *6-Endo-Trig* promovidos en todos los casos por efecto Thorpe-Ingold donde los sustituyentes R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> (en **45**) son grupos fenilo, metilo o etilo geminales. Claro ejemplo de estas metodologías es el trabajo del grupo de investigación de Liu quienes llevan a cabo la preparación de 3-fluoropiperidinas empleando un catalizador de Pd y AgF como fuente de aniones fluoruro; lamentablemente, después de una amplia exploración en las condiciones de reacción, no fue posible impedir la formación de un subproducto durante su proceso de fluoración (Esquema 17 A).<sup>13</sup>



**Esquema 17.** Reacción de ciclación para la preparación de 3-fluoropiperidinas

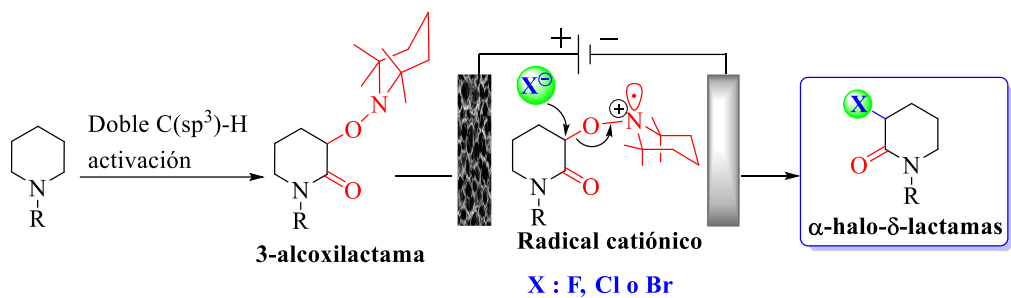
El empleo de reactivos de yodo hipervalente fue la alternativa al protocolo de Liu y colaboradores, así lo demuestran los reportes de los diferentes grupos de investigación de Yuan, W. (Esquema 17 B),<sup>14</sup> Shibata, N. (Esquema 17 C)<sup>15</sup> y Nevado, C. (Esquema 17 D).<sup>16</sup>

### 2.2.2 3-Alcoxi-amino lactamas

Basándonos en la experiencia adquirida en la síntesis y reactividad de las 3-alcoxilactamas y en las limitantes e inconvenientes en la preparación de 3-fluoropiperidinas decidimos activar electroquímicamente a las alcoxilactamas para la preparación de 3-fluoropiperidinas.

Previamente llevamos a cabo la oxidación anódica del fragmento 2,2,6,6-tetrametilpiperidina presente en las 3-alcoxilactamas, dicha oxidación da lugar a la formación de un radical catiónico que es susceptible a un ataque nucleofílico vía tipo S<sub>N</sub>2;<sup>17</sup> por tanto, se pretende aprovechar el radical catiónico para llevar a cabo la formación del enlace C-halógeno mediante el empleo de sales que puedan aportar aniones fluoruro, cloruro o bromuro para llevar a cabo el ataque

nucleofílico vía tipo  $S_N2$  y de esta forma obtener a las correspondientes  $\alpha$ -halo- $\delta$ -lactamas mediante un proceso de electroquímico (Esquema 18).



*Esquema 18. Preparación de 3-halopiperidinas mediante una reacción electroquímica*

## 2.3 Objetivos

### 2.3.1 Objetivo general

- Preparar 3-fluoropiperidinas y análogos mediante una reacción electroquímica de desoxigenación halogenativa.

### 2.3.2 Objetivo particular

- Establecer las condiciones de reacción para llevar a cabo la preparación de  $\alpha$ -halo- $\delta$ -lactamas mediante un proceso electroquímico empleando como sustrato a las 3-alcoxilactamas.
- Caracterizar por RMN los compuestos de halogenación electroquímica.

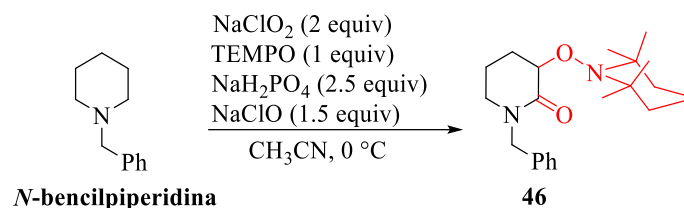
## 2.4 Discusión de resultados

### 2.4.1 Halogenación electroquímica de alcoxiamino lactamas

En trabajos previos se ha reportado la preparación de 3-hidroxi-lactamas mediante un protocolo de desaminación electroquímica empleando como materia de partida a las 3-alcoxiamino lactamas. Este protocolo implica la oxidación anódica del fragmento 2,2,6,6-tetrametilpiperidina presente en las 3-alcoxiamino lactamas para la formación de un radical catiónico que es susceptible a un ataque nucleofílico vía tipo  $S_N2$  y de esta forma obtener a los correspondientes productos de sustitución.<sup>17</sup>

Teniendo en mente que la formación del radical catiónico es fundamental para la construcción del enlace C-halógeno se decidió empezar a realizar pruebas con las condiciones previamente reportadas para la desaminación electroquímica y la formación de las correspondientes 3-hidroxi-lactamas, pero empleando diferentes sales como electrólito fondo y como fuente de aniones fluoruro, cloruro y bromuro.

Se preparó a la 3-alcoxiamino lactama **46** a partir de *N*-bencilpiperidina empleando el protocolo de oxidación tándem de aminas cíclicas con NaClO, NaClO<sub>2</sub> y TEMPO (Esquema 19).<sup>18</sup>

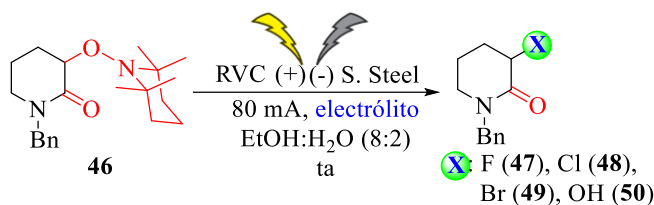


*Esquema 19. Preparación de la 3-alcoxiamino lactama 46*

Con **46** en mano procedimos a la elección del electrólito, para el cual se decidió emplear sales de sodio como NaBF<sub>4</sub> y NaF para el desarrollo de este protocolo ya que este tipo de sales han demostrado tener una amplia ventana electroquímica de trabajo que va de -2.0 V a 2.0 V sin reacciones redox significativas, además de que son de fácil acceso y económicas.<sup>19</sup>

El primer experimento se llevó a cabo empleando NaBF<sub>4</sub> como electrólito fondo y la reacción se dejó transcurrir durante una hora; desafortunadamente después de este tiempo solo se recuperó a la materia prima **46** (Tabla 1, ensayo 1).

**Tabla 1**



Ensayo <sup>a,b,c</sup>	Electrólito	Tiempo	Producto <sup>d</sup> /Rto. %
1	NaBF <sub>4</sub>	1.0 h	<b>46</b>
2	NaBF <sub>4</sub>	1.5 h	<b>50</b> /11%
3	NaF	1.0 h	<b>46</b>
4	NaF	2.0 h	<b>46</b>
5	NaF	2.5 h	<b>46</b>
6	NaF	4.0 h	<b>46</b>
7	NaBF <sub>4</sub> /HF	1.0 h	<b>50</b> /18%
8	NaBF <sub>4</sub> /HBF <sub>4</sub>	1.0 h	<b>50</b> /30%
9	NaBr	1.0 h	<b>46</b>
10	NaBr	1.5 h	<b>46</b> /82%, <b>49</b> /trazas
11	NaBr	2.0 h	<b>46</b> /72 %, <b>49</b> /9%
12	NaBr	3.0 h	<b>50</b> /32%
13	NaBr	4.0 h	<b>50</b> /35%
14	NaCl	1.0 h	<b>48</b> /52%
15	NaCl	1.5 h	<b>48</b> /43 %
16	NaCl	2.0 h	<b>48</b> /18%, <b>50</b> /20%
17	NaCl	30 min	<b>48</b> /22%

<sup>a</sup>Eref: Ag/AgCl, Cátodo: SS, Anodo: RVC, Solvent: 10 mL EtOH:H<sub>2</sub>O (8:2), I: 80 mA. <sup>b</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo a una concentración 0.1 M. <sup>c</sup>Todas las reacciones se llevaron a cabo empleando 50 equiv del correspondiente electrolito. <sup>d</sup>Rendimiento después de purificación a través de cromatografía en columna en gel de sílice.

En el siguiente experimento se incrementó el tiempo de reacción empleando el mismo electrólito fondo. Después de 1.5 h de reacción únicamente se observó a la 3-hidroxiactama **50** en un rendimiento de 11% y productos de descomposición de la materia prima **46** (Tabla 1, ensayo 2). Dado que los resultados en los primeros experimentos no fueron prometedores se decidió modificar el electrolito fondo. En ensayos posteriores se empleó como electrolito al NaF a diferentes tiempos que van de 1 hora hasta las 4 horas de reacción, lamentablemente en todos estos ensayos únicamente se recuperó a la materia prima **46** (Tabla 1, ensayo 3-6).

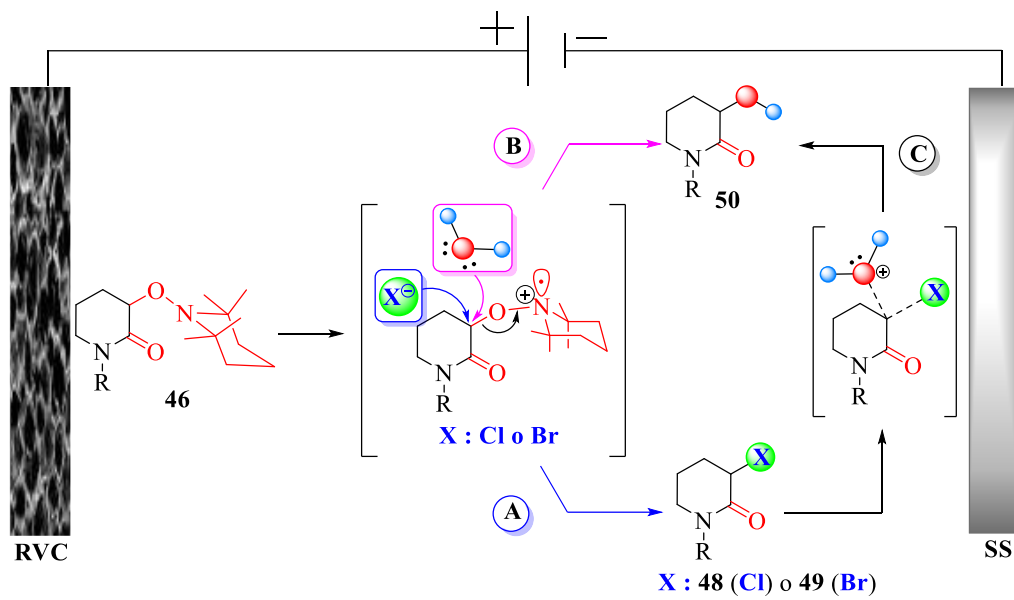
Se ha reportado que la adición de ácidos en cantidades catalíticas favorece la movilización electrónica en un medio de reacción electroquímica,<sup>20</sup> dichos reportes nos motivaron a examinar el uso de diferentes ácidos en cantidades catalíticas. En los siguientes experimentos se usó al NaBF<sub>4</sub> como electrolito y a los ácidos HF y HBF<sub>4</sub> por separado, lamentablemente el empleo de estos ácidos únicamente favoreció la formación de la 3-hidroxiactama **50** (Tabla 1, ensayo 7-8). En la búsqueda de la preparación de 3-bromopiperidinas se decidió emplear NaBr como electrolito a diferentes tiempos de reacción. Se observaron trazas del producto deseado **49** después de 1.5 h de reacción (Tabla 1, ensayo 10), por lo cual se incrementó el tiempo de reacción, después de 2 h se obtuvo a **49** en un rendimiento del 9% (Tabla 1, ensayo 11). En la búsqueda de un mejor rendimiento de **49** se incrementaron los tiempos de reacción, lamentablemente, después de dos horas únicamente se observó a la 3-hidroxiactama **50** (Tabla 1, ensayo 12-13)

Por otro lado, para la formación de la 3-cloropiperidina **48** se decidió emplear como electrólito al NaCl ya que esta sal es de fácil acceso y muy económica, después de 1h de reacción se obtuvo a la 3-cloropiperidina **48** en un 52% (Tabla 1, ensayo 14). Mayores tiempos de reacción no mostraron un incremento en el rendimiento en este producto, por el contrario, el rendimiento de **48** decrece y se observó la formación de la 3-hidroxiactama **50** (Tabla 1, ensayo 15-16).

En otro experimento se redujo el tiempo de reacción tratando de mejorar el rendimiento, lamentablemente no fue así ya que se obtuvo a **48** en un 22%.

Aparentemente existe un patrón de comportamiento en los productos de bromación y cloración (**49** y **48**). La formación de este tipo de compuestos es posible en las condiciones evaluadas (Esquema 20 ruta A) pero, el medio acuoso no representa la mejor opción para la formación de este tipo de compuestos ya que la presencia de moléculas de agua hace que exista una competición

en la  $S_N2$  (Esquema 20 ruta B) o bien, las moléculas de agua también pueden promover un segundo ataque nucleofílico sobre el producto deseado **48** y **49** (Esquema 20 ruta C).



*Esquema 20. Preparación de 3-halopiperidinas mediante una reacción electroquímica de desoxigenación halogenativa*

## 2.5 Conclusión

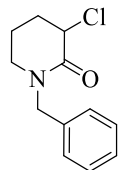
- Se logró un avance modesto en el protocolo de halogenación electroquímica de alcoxilactamas para la preparación de las  $\alpha$ -halo- $\delta$ -lactamas **48** y **49**. El rendimiento en que se obtiene el compuesto **49** es bajo, esto es debido al medio de reacción (acuoso) por lo que es necesario la exploración de nuevas condiciones de reacción, principalmente en medios no acuosos.
- La preparación de 3-fluoropiperidinas no fue posible en las condiciones evaluadas.

## 2.6 Sección experimental

### Procedimiento general para la reacción electroquímica de desoxigenación-halogenativa.

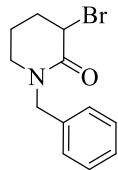
En un vial ElectraSyn 2.0<sup>®</sup> de 10 mL equipado con electrodos de RVC (electrodo de trabajo), S.S. y un electrodo de referencia, Ag/AgCl (KCl sat) se prepara la solución electrolítica mezclando EtOH y una solución acuosa 0.5 M del correspondiente electrolito en una relación 7:3, de tal modo que la concentración del electrolito en el volumen final fuera de 0.1 M (La 3-alcoxilactama se disuelve en la fracción de EtOH). Las electrólisis se realizaron con agitación empleando una barra magnética y aplicando una corriente constante de 80 mA a diferentes intervalos de tiempo. Al final de la electrólisis se evapora el exceso de EtOH a presión reducida. A la fase acuosa se le realizaron extracciones con AcOEt (5 X 10 mL), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida. Finalmente, el residuo se purificó por cromatografía en columna.

### 1-bencil-3-cloropiperidin-2-ona (48)



Eluyente (Hexano/EtOAc, 4:1). **48** (52%) líquido incoloro (ligeramente viscoso). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.73 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 3H), 3.34-3.22 (m, 2H), 4.46 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.9, 31.3, 46.9, 50.5, 54.97, 127.6, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 136.5, 166.3.

### 1-bencil-3-bromopiperidin-2-ona (49)



Eluyente (Hexano/EtOAc, 4:1). **49** (9%) líquido ligeramente amarillo. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.73 (m, 1H), 2.29-2.17 (m, 3H), 3.34-3.22 (m, 2H), 4.40 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.77 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 18.9, 31.3, 45.5, 46.9, 50.5, 127.6, 128.0 (2C), 128.7 (2C), 136.5, 166.3.

## 2.7 Referencias

1. a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. b) Berger, R.; Resnati, G.; Metrangolo, P.; Weber, E.; Hulliger, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496. c) Fustero, S.; Sedgwick, D. M.; Román, R.; Barrio, P. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9706.
2. Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
3. a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. b) Berger, R.; Resnati, G.; Metrangolo, P.; Weber, E.; Hulliger, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3496. c) Fustero, S.; Sedgwick, D. M.; Román, R.; Barrio, P. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9706.
4. Romero-Ibañez, J.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett.* **2021**, *32*, 1385.
5. a) Li, X. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 321. b) Goldberg, N. W.; Shen, X.; Li, J. & Ritter, T. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6102.
6. a) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**. b) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432. c) Dolbier W. R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157.
7. Haufe, G. and Leroux, F. *Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics and Agrochemicals*, Elsevier Inc. San Diego, CA. Estados Unidos, **2019**.
8. Shunatona, H.P.; Früh, N.; Wang, Y.; Rauniyar, V.; Toste, F. *Angew Chem Int Ed.* **2013**, *52*, 7724.
9. a) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574. b) Hudlický, M. *Org. React.* **2004**, *35*, 513. c) Jenkins, C.L. et al. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8565.
10. Li, X.; Murray, W. et al. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 321.
11. a) Nairoukh, Z.; Glorius, F. et al. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 264. b) Wagener, T.; Glorius, F. et al. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 12052.
12. Liu G. *Fluorination of Alkenes and Alkynes for Preparing Alkyl Fluorides. Fluorination. Synthetic Organofluorine Chemistry*. Springer, Singapore. **2018**.
13. Wu, T.; Yin, G. and Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16354.
14. Yuan, W. and Szabó, K. *Angew Chem Int Ed.* **2015**, *54*, 8533.
15. Suzuki, S.; Shibata, N. et al. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2754.
16. Kong, W.; Feige, P.; Haro, T. and Nevado, C. *Angew Chem Int. Ed.* **2013**, *52*, 2469.

17. Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, E.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Bernés, S., González-Perea, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152279.
18. Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625.
19. Lacivita, V.; Wang, Y.; Bo, S-H.; Ceder, G. *J. Mater. Chem. A*, **2019**, *7*, 8144.
20. a) Fu, N.; Song, L.; Liu, J.; Shen, Y.; Siu, J. C.; Lin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14480. b) Siu, J.; Fu, N. and Lin, S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 547.