



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

Facultad de Ciencias Químicas

Centro de Química Instituto de Ciencias

Posgrado en Ciencias Químicas

**"Oxidación C-H selectiva de aminas cíclicas en ausencia de
metales de transición"**

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

Presenta: M. C. Urbano Osorio Nieto

Directores de tesis

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Dra. Leticia Quintero Cortés

H. Puebla de Zaragoza, diciembre 2018



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dra. Sara Montiel Smith, Dr. Silvano Cruz Gregorio, Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez y el Dr. Alejandro Cordero Vargas, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Oxidación C-H selectiva de aminas cíclicas en ausencia de metales de transición”**, que presenta el alumno **M.C. Urbano Osorio Nieto** para obtener el grado de Doctorado en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los cinco días del mes de octubre del año dos mil dieciocho.

ATENTAMENTE

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Sara Montiel Smith

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Dr. Alejandro Cordero Vargas

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil y la Dra. Leticia Quintero Cortés, contando con el apoyo económico de proyecto No. 383339 de Conacyt.

De este trabajo se derivaron las siguientes publicaciones:

- a) *Selective, catalytic and dual C(sp³)-H oxidation of piperazines and morpholines under transition metal-free conditions*; Delfino Chamorro-Arenas, Urbano Osorio-Nieto, Leticia Quintero, Luís Hernández-García, and Fernando Sartillo-Piscil; *The Journal of Organic Chemistry*, Just Accepted Manuscript, DOI: 10.1021/acs.joc.8b02564 Publication Date (Web): November 15, 2018

- b) *The direct and highly diastereoselective synthesis of 3,4-epoxy-2-piperidones. Application to the total synthesis and absolute configurational assignment of 3 alpha,4 alpha-epoxy-5 beta-pipermethystine*; Urbano Osorio-Nieto, Laura Y. Vázquez-Amaya, Herbert Höpfl, Leticia Quintero, Fernando Sartillo-Piscil; *Organic and Biomolecular Chemistry*, Vol. 16 Pag. 77-88; ISSN impreso: 14770520 ISSN, electrónico: 14770520. Año de publicación 2018.

- c) *Transition Metal-Free Selective Double sp³ C-H Oxidation of Cyclic Amines to 3-Alkoxyamine Lactams*; Urbano Osorio-Nieto, Delfino Chamorro-Arenas, Leticia Quintero, Herbert Höpfl, and Fernando Sartillo-Piscil; *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 81 Pag. 8625-8625. Año de publicación 2016

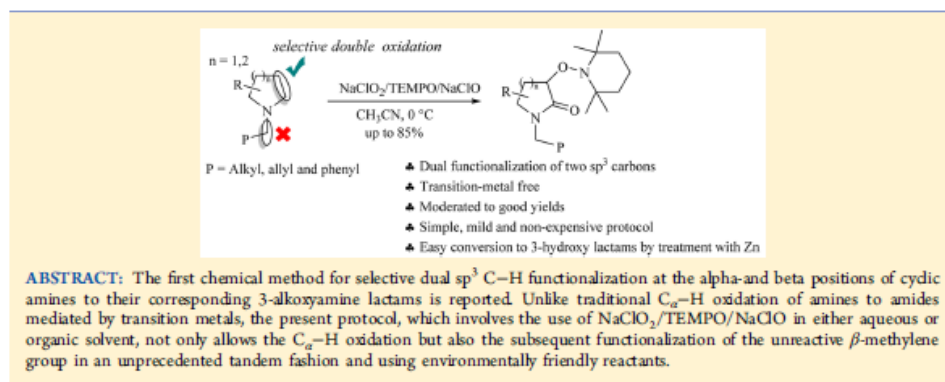
Transition Metal-Free Selective Double sp^3 C–H Oxidation of Cyclic Amines to 3-Alkoxyamine Lactams

Urbano Osorio-Nieto,[†] Delfino Chamorro-Arenas,[†] Leticia Quintero,[†] Herbert Höpfl,[‡] and 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

[‡]Centro de Investigaciones Químicas, Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Avenida Universidad 1001, Col. Chamilpa, 62209 Cuemavaca, México

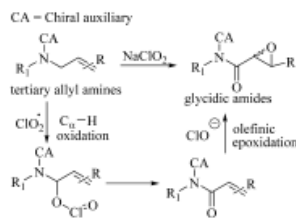
Supporting Information



The C_{α} -H oxidation reaction of cyclic amines mediated by transition-metals is becoming a powerful methodology for preparing lactams.¹ Since complex and expensive transition metal-catalysts are employed, direct C_{α} -H functionalization is frequently not attractive from an economic and environmental point of view, albeit dehydrogenation of cyclic amines in water mediated by ruthenium pincer complex might offer some green chemistry features.^{1a} Because most of the oxidizing agents based on nontransition metals react at the nitrogen atom to furnish N -oxides rather than the desired C_{α} -H bond, one of the challenges is to evade the premature oxidation at the nitrogen atom.² Therefore, developing synthetic methodologies that could permit C_{α} -H functionalization of amines under transition-metal free conditions is imperative.

In 2012, a chemical method for the preparation of 2,3-epoxyamides (glycidic amides) from tertiary allyl amines was reported (Scheme 1).³ Since the NaClO_2 was the sole oxidizing reagent used in the tandem C_{α} -H oxidation/olefinic epoxidation, this methodology represents an environmental-friendly and economic approach for the synthesis of highly oxygenated compounds.⁴ Interestingly, NaClO_2 , which is considered a strong oxidizing agent for organic materials,⁵ does not oxidize the nitrogen atom. However, the synthesis of the glycidic amides was not diastereoselective even when

Scheme 1. Direct Chemical Method for the Synthesis of Glycidic Amides from Tertiary Amines



employing chiral auxiliaries, such as the (*S*)- α -methylbenzylamine or the (*R*)-2-phenylglycinol.³

Searching for an efficient chiral auxiliary for this direct synthesis of glycidic amides, allyl amines derived from 1-diphenylprolinol were thought to be suitable candidates. However, treatment of **1** with NaClO_2 under the previously established conditions did not afford the expected glycidic

Received: June 29, 2016

Published: August 26, 2016

Cite this: *Org. Biomol. Chem.*, 2018, **16**, 77

The direct and highly diastereoselective synthesis of 3,4-epoxy-2-piperidones. Application to the total synthesis and absolute configurational assignment of 3 α ,4 α -epoxy-5 β -pipermethystine†

Urbano Osorio-Nieto,[‡] Laura Y. Vázquez-Amaya,[‡] Herbert Höpfl,[§] Leticia Quintero[§] and Fernando Sartillo-Piscil^{§*}

The substrate-controlled asymmetric total synthesis and absolute configurational assignment of biologically active 3 α ,4 α -epoxy-5 β -pipermethystine, a minor component in the aerial parts of kava, has been achieved by featuring, as a key step, the environmentally friendly and direct synthesis of 2,3-epoxyamides from allyl amines. By using the chiron approach, first a carbohydrate-derived dehydropiperidine was prepared and subjected to a stereoselective tandem C–H/C=C oxidation reaction. In this attempt, the required α,α -trans-epoxy-2-piperidone skeleton of the kava metabolite precursor was not achieved, although the tandem oxidation was highly stereoselective. However, starting from non-carbohydrate 3-hydroxy-4,5-dehydropiperidine, and using the same tandem oxidation, the target intermediate was obtained in high yield and complete unprecedented *anti*-stereoselectivity. Since the proposed mechanistic course of this tandem oxidation implies the transient formation of an α,β -unsaturated amide followed by the subsequent epoxidation reaction, this second approach supports the previously established biotransformation proposal of (–)-pipermethystine to (–)-3 α ,4 α -epoxy-5 β -pipermethystine.

Received 2nd November 2017,
Accepted 21st November 2017

DOI: 10.1039/c7ob02700a

rsc.li/obc

Introduction

With approximately 3000 species reported so far, the family of Piperaceae constitutes a major group of flowering plants.¹ The Piperaceae family is divided into more than ten genera such as *Arthanthe*, *Ottonia*, *Macropiper*, *Zippelia*, *Peperomia*, *Manekia*, *Piperanthera*, *Piper* and others.² The genus of *Piper*, and in particular, *Piper methysticum*, has been used for centuries in religious ceremonies and social drinking in the South Pacific and more recently in Europe and North America.³ It is also recognized as a widespread source of biologically active natural compounds such as lactones,⁴ terpenes,⁵ lignans,⁶ hydro-

quinones,⁷ steroids,⁸ (dihydro)chalcones,⁹ amides and alkaloids.¹⁰ While some of these compounds have antioxidant,^{7a,11} anticonceptive,¹² anti-inflammatory,¹³ antimicrobial,¹⁴ antidiabetic,¹⁵ and other¹⁶ pharmacological benefits, others such as awaine (1),¹⁷ pipermethystine (2),¹⁸ and 3 α ,4 α -epoxy-5 β -pipermethystine (3),¹⁷ are associated with health problems, e.g. nausea and hepatotoxicity.^{3a} The truth is that the pharmacological studies of these alkaloids 1–3 are unclear (Fig. 1).

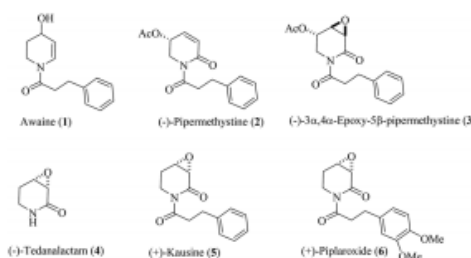


Fig. 1 Piperidine alkaloids extracted from *Piper*: 1–3 from *Piper methysticum*, (–)-4 from *Piper crassinervium*, (+)-5 from *Piper capense*, and (+)-6 from *Piper tuberculatum*.

^aCentro 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; Fax: +52222 2454972; Tel: +52 222 2955500 ext. 7391

^bCentro de Investigaciones Químicas, Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Avenida Universidad 1001, Col. Chamilpa, 62209 Cuernavaca, México

†Electronic supplementary information (ESI) available: The ¹H and ¹³C NMR spectra of new and relevant products. The X-ray crystallographic data for 13, (1'S,3R,4R,5S)-20 and (1'S,3S,4S,5R)-20. CCDC 1576887–1576889. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c7ob02700a

‡These authors contributed equally to this work.

Selective, Catalytic, and Dual C(sp³)–H Oxidation of Piperazines and Morpholines under Transition-Metal-Free Conditions

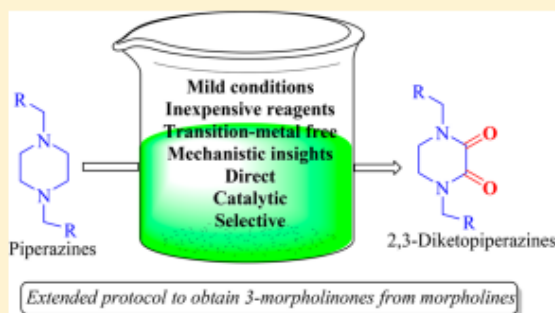
Delfino Chamorro-Arenas,^{†,§} Urbano Osorio-Nieto,^{†,§} Leticia Quintero,[†] Luís Hernández-García,[‡] and Fernando Sartillo-Piscil^{*,†}

[†]Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, Puebla, Puebla 72570, México

[‡]Centro de Investigación e Innovación Tecnológica, Instituto Tecnológico de Nuevo León, Av. De la Alianza No. 507, PIIT. Carretera Monterrey-Aeropuerto Km.10, Apodaca, Nuevo León 66628, México

Supporting Information

ABSTRACT: By using cheap and innocuous reagents, such as NaClO₂, NaOCl, and catalytic amounts of TEMPO, a new environmentally friendly protocol for the selective and catalytic TEMPO C(sp³)–H oxidation of piperazines and morpholines to 2,3-diketopiperazines (2,3-DKP) and 3-morpholinones (3-MPs), respectively, has been developed. This novel direct access to 2,3-DKP from piperazines provides significant advantages over the traditional N-monoacylation/intramolecular C–N cyclization procedure. Additionally, by modulating the amounts of TEMPO, 2-alkoxyamino-3-morpholinone can be prepared from morpholine derivatives, which would enable further functionalization at the C2 position of the morpholine skeleton.



INTRODUCTION

Diketopiperazines (DKPs), in the three isomeric forms (2,3-DKP, 2,5-DKP, and 2,6-DKP), belong to a privileged class of organic compounds, which due to their structural resemblance to peptides have attracted interest of chemists focused in drug discovery.¹ Numerous naturally occurring bioactive products are DKP derivatives,² and another great number of synthetic DKPs have been prepared for the purpose of mimicking the conformational and biological properties of peptides.³ On the other hand, although 3-morpholinones (3-MPs) are not common in nature,⁴ they are frequently prepared in the laboratory as key precursors for pharmaceutical drugs.⁵ A representative example of each DKP and 3-MP is showcased in Figure 1. Orychopragine A is a 2,3-DKP derivative recently isolated from *Orychopragmus violaceus*, which exhibited remarkable cytotoxicity against three cell lines.⁶ Brevianamide F is a biosynthetic precursor of biologically active metabolites produced by the fungi *A. fumigates* and *Aspergillus* sp.⁷ An inhibitor of the virus of influenza (virus A) is the 2,6-DKP derivative flutimide.⁸ On the other hand, an important 3-MP derivative is 4-(4-aminophenyl)-3-morpholinone,⁹ a key intermediate for the synthesis of rivaroxaban.¹⁰

In spite of the high importance of these organic compounds, there is, in fact, only one synthetic strategy for accessing to all of them.¹ For instance, the general strategy for preparing 2,3-DKPs includes the classical N-monoacylation followed by an intramolecular amidation sequence process (eq 1, Scheme 1),^{1,11} in which long and tedious activation processes of the

carbonyl group are often required.¹² Furthermore, an apparent solution to this synthesis problem might be the direct functionalization of a pre-existing heterocycle¹³ via a direct C–H oxidation of piperazines to 2,3-DKPs or morpholines to 3-MPs. Unfortunately, the latter strategy does not provide consistent results when transition metals are employed (eq 2, Scheme 1).¹⁴ Consequently, the current investigation offers a novel protocol for the direct functionalization of piperazines and morpholines to 2,3-diketopiperazines and 3-morpholinones, respectively, under transition-metal-free conditions, using environmentally friendly reagents (eq 3, Scheme 1).

RESULTS AND DISCUSSION

This novel dual C–H oxidation reaction of piperazines to 2,3-DKPs was inspired by a previous chemical reaction mechanism, in which piperidines and pyrrolidines were directly transformed into their respective 3-alkoxyamino lactams via a selective and tandem C–H oxidation at the α and β positions (eq 4, Scheme 2).¹⁵

According to the proposed reaction mechanism, TEMPO oxammonium cation (1), which is generated in situ by oxidation of the TEMPO radical (2) with NaClO₂ and NaOCl, enables selective α C–H activation of cyclic amines to iminium cation (3) plus TEMPOH (4), and the latter is reoxidized to oxammonium cation 1. Then, intermediate 3 is spontaneously

Received: October 4, 2018

Published: November 15, 2018

Los resultados de este trabajo fueron presentados en:

XIII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica en modalidad de póster.

07 de abril de 2017

Síntesis diastereoselectiva directa de amidas glicídicas y síntesis total con asignación de configuración absoluta del alcaloide $3\alpha,4\alpha$ -epoxi- 5β -pipermetistina derivado del *Piper methyisticum*.

Lugar: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, México.

XII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica en modalidad de póster.

11 de marzo 2016.

Primer metodo de oxidación C-H α /C-H β de pirrolidinas y piperidinas

Lugar: Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería Campus Guanajuato del Instituto Politécnico Nacional, Silao, México.

Agradezco a la comisión revisora por el tiempo dedicado a la lectura de este manuscrito.
Gracias por sus observaciones, sus correcciones y sus aportes.

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Sara Montiel Smith

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Dr. Alejandro Cordero Vargas

A Elizabeth y Bruno: por ser y estar

ÍNDICE GENERAL	Página
Índice de abreviaturas	III
Resumen	IX
Summary	XII
Índice de compuestos	XV
Capítulo I	XV
Capítulo II	XVII
Capítulo III	XVIII
Prólogo	XXI
Capítulo I Síntesis directa y diastereoselectiva de amidas glicídicas y síntesis total de ambos enantiómeros de la 3α,4α-epoxi-5β-pipermethistina con asignación de su configuración absoluta.	
I.1. Introducción	1
I.2. Antecedentes	5
I.2.1 Síntesis diastereoselectiva de amidas glicídicas	13
I.3. Objetivo y plan retrosintético	15
I.3.1 <i>Objetivo general</i>	15
I.3.2 <i>Objetivos particulares</i>	15
I.3.3 <i>Análisis retrosintético</i>	15
I.4. Discusión de resultados	16
I.4.1 <i>Resolución quiral</i>	19
I.4.2 <i>Discusión de resultados de la estrategia de resolución quiral</i>	21
I.5. Conclusiones	30
I.6. Sección experimental	31
I.6.1 <i>Generalidades</i>	31
I.7. Referencias	45
Capítulo II Primer método de doble oxidación C-Hα / C-Hβ de pirrolidinas y piperidinas bajo condiciones libres de metales de transición.	
II.1. Introducción	48
II.2. Antecedentes	49
II.3. Objetivo	59
II.4. Discusión de resultados	60
II.4.1 <i>Optimización y selectividad</i>	62
II.4.2 <i>Selectividad sobre aminas terciarias funcionalizadas o con grupos protectores</i>	65
II.4.3 <i>Conversión a 3-hidroxilactamas</i>	69
II.4.4 <i>Propuesta mecanística</i>	69
II.5. Conclusiones	71
II.6. Sección experimental	72
II.6.1 <i>Esterificación de la L-Prolina</i>	72
II.6.2 <i>Oxidación con TEMPO-NaClO₂-NaClO en t-butanol / agua / THF</i>	79
II.6.3 <i>Oxidación con TEMPO-NaClO₂-NaClO en MeCN(ac)</i>	79

II.7. Referencias	89
Capítulo III Oxidación catalítica modulada para la transformación selectiva de piperazinas y morfolinonas a 2,3-dicetopiperazinas y 2-alcoxiaminomorfolin-3-onas.	
III.1. Introducción	92
III.2. Antecedentes	97
III.2.1 Estrategias para la síntesis de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas	97
III.2.2 Oxidación directa de aminas cíclicas no desactivadas para la obtención de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas	101
III.2.2.1 Uso de permanganato y tetraóxido de rutenio	101
III.2.2.2 Protocolos oxidantes en ausencia de metales de transición	104
III.3. Objetivos	108
III.4. Discusión de resultados	108
III.4.1 Diversificación del protocolo	111
III.4.2 Mecanismo de reacción	115
III.5. Conclusiones	120
III.6. Sección experimental	121
III.6.1 Procedimiento general para alquilación	121
III.6.2 Procedimiento general para obtención de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas	129
III.6.3 Procedimiento general para síntesis de 2-alcoxi-amino-3-morfolinonas	137
III.7 Referencias	139

INDICE DE ABREVIATURAS

(ac)	Acuoso
(ImCO) ₂	Oxalildiimidazol
(S)-FEA	(S)-(-)- α -Metilbencilamina
(S)- <i>p</i> -MFEA	(S)-4-Metoxi- α -metilbencilamina
$[\alpha]_D^{20}$	Rotación óptica específica
¹³ C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
9-BBN	9-Borabicyclo [3.3.1] nonano
a	Señal ancha
Å	Unidad de medida equivalente a 1×10^{-10} m
Ac	Acetilo
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
AD-mix α	Mezcla de osmiato potásico (K ₂ OsO ₂ (OH) ₄), ferrocianuro potásico K ₃ Fe(CN) ₆ , carbonato potásico y el ligando (DHQ) ₂ PHAL
AD-mix β	Mezcla de osmiato potásico (K ₂ OsO ₂ (OH) ₄), ferrocianuro potásico K ₃ Fe(CN) ₆ , carbonato potásico y el ligando (DHQD) ₂ PHAL
<i>anti</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes de referencia se encuentran en lados opuestos
app.	Aparente
Bn	Bencilo
Boc ₂ O	Di- <i>ter</i> -butil dicarbonato
BS-LDH	Lactato deshidrogenasa de <i>Bacillus stearothermophilus</i>
Bz	Benzoilo
c	Señal cuádruple

<i>c</i>	Concentración en polarimetría
calc.	Calculado
CAN	Nitrato cérico de amonio
CC	Cromatografía en columna
CCF	Cromatografía en capa fina
CD ₆ O	Acetona deuterada
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
<i>cis</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes de prioridad se encuentran del mismo lado
CRL	Lipasa de <i>Candida rugosa</i>
Cy	Ciclohexilo
<i>D</i>	Descriptor de configuración absoluta que indica que en una proyección de Fisher el sustituyente de referencia se encuentra a la derecha
d	Señal doble
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DAG	1,2:5,6-Di- <i>O</i> -isopropiliden- α - <i>D</i> -glucofuranosa
DCM	Diclorometano
DIBAL o DIBALH	Hidruro de di- <i>iso</i> -butilaluminio
DIPCDI	Di- <i>iso</i> -propilcarbodiimida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
<i>E</i>	Descriptor de configuración relativa de dobles enlaces que indica que los sustituyentes de prioridad se encuentran de lados opuestos
ed	Exceso diastereoisomérico
ee	Exceso enantiomérico
<i>endo</i>	Cara interna

EtOH	Etanol
EWG	Grupo electroattractor
<i>exo</i>	Cara externa
FGI	Operación en análisis retrosintético que indica una interconversión de grupo funcional
Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonil
H ₂ NBn	Bencilamina
HCl	Cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico
HF	Fluoruro de hidrógeno
HOBt	Hidroxibenzotriazol
Hoveyda-Grubbs-I	Catalizador de Hoveyda-Grubbs de primera generación
Hoveyda-Grubbs-II	Catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación
HRMS (ESI)	Espectrometría de Masas de Alta Resolución por técnica Electrospray Ionization
HRMS-FAB	Espectrometría de Masas de Alta Resolución por técnica Fast-Atom-Bombardment
HUVEC	Células endoteliales de la vena de cordón umbilical humano (Human Umbilical Vein Endothelial Cells)
IC ₅₀	Concentración máxima de un compuesto para inhibir el crecimiento de una población de organismos en un 50%
Im	Imidazol
iPr ₂ Net, DIPEA	Di- <i>iso</i> -propiletilamina
IR	Espectroscopía de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KO ^{<i>t</i>} -Bu	<i>ter</i> -Butóxido de potasio
<i>L</i>	Descriptor de configuración absoluta que indica que en una proyección de Fisher el sustituyente de referencia se encuentra a la izquierda
LDA	Di- <i>iso</i> -propil amiduro de litio

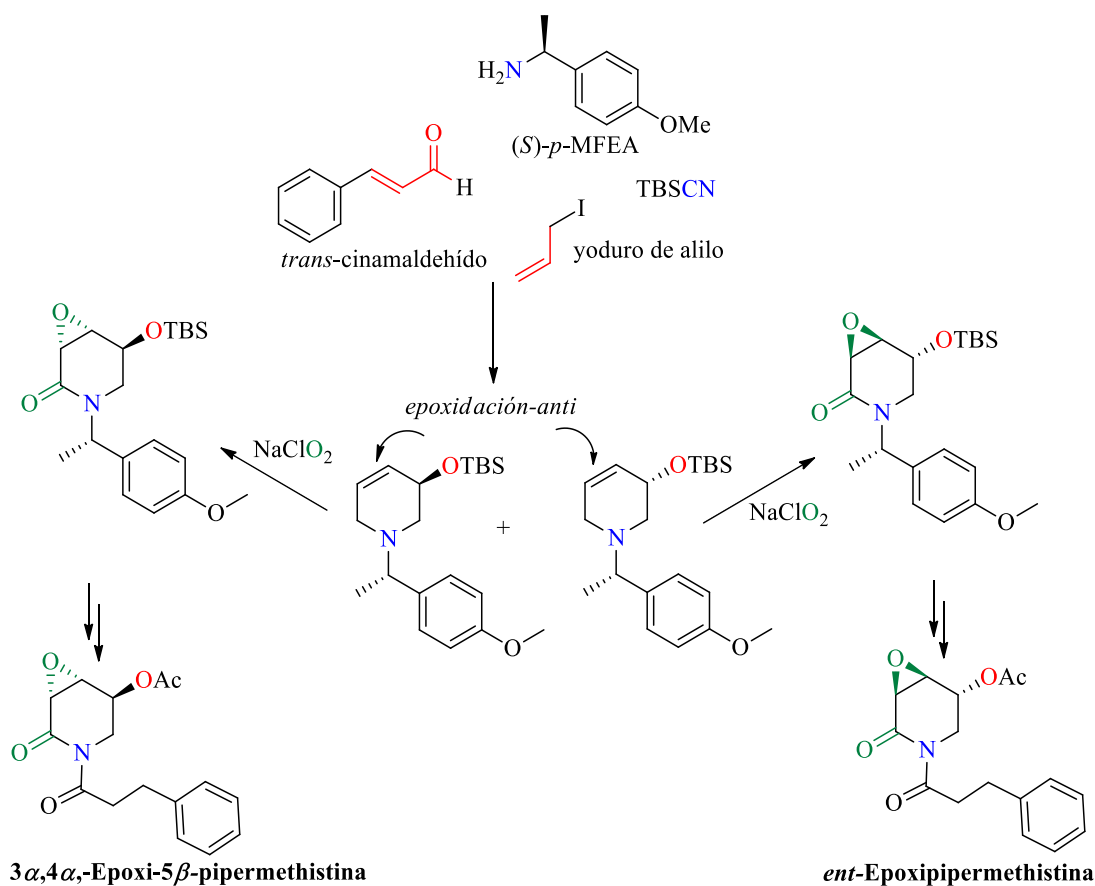
M	Concentración Molar (mol/L)
m	Señal múltiple
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hercios
mmol	Milimol
MoOPH	Complejo de oxodiperoximolibdeno(piridina) y triamidahexametilfosfórica
mp	Materia prima
MsCl	Cloruro de mesilo, cloruro de metanosulfonilo
N	Concentración Normal (Eq-g/L)
NADH	Dinucleótido de nicotinamida adenina en su forma reducida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
NEt ₃	Trietilamina
NMO	<i>N</i> -Metilmorfolina
<i>p</i> -	<i>para</i> , Indica que un sustituyente en un anillo aromático se encuentra en posición 4 con respecto al sustituyente de mayor prioridad
p. f.	Punto de fusión
PCC	Clorocromato de piridinio
PIDA	Diacetoxiyodobenceno
PMBNH ₂	<i>para</i> -Metoxibencil amina
psi	Unidad de medida del sistema ingles para presión (per square inch)
<i>R</i>	Descriptor de configuración absoluta que indica que el orden de prioridad de los sustituyentes se encuentra en sentido de las manecillas del reloj
<i>rac</i>	Racemato
RCM	Metátesis de cierre de anillo

rd	Relación diastereomérica
Rto.	Rendimiento
S	Descriptor de configuración absoluta que indica que el orden de prioridad de los sustituyentes se encuentra en contra sentido de las manecillas del reloj
s	Señal simple
SE-LDH	Lactato deshidrogenasa de <i>Staphylococcus epidermidis</i>
SET	Proceso de transferencia de un electrón (Single Electron Transfer) en uno de los pasos elementales de una reacción
SHOWO	Hidrólisis-Oxidación-Olefinación de Wittig Secuencial
<i>sin</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes de referencia se encuentran del mismo lado de un plano
t	Señal triple
ta.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>N</i> -butilamonio
TBAHS	Tetrabutilamonio hidrogenosulfato
TBHP	<i>ter</i> -Butil hidroperóxido, peróxido de <i>ter</i> -butilo
TBSCI	Cloruro de <i>ter</i> -butildimetilsilano
<i>t</i> -BuOH	<i>ter</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOLi	<i>ter</i> -Butoxido de litio
TEMPO	Radical 2,2,6,6-(Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMSCN	Cianuro de trimetilsilano
TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo
<i>trans</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes de prioridad se encuentran en lados opuestos
Trt-Cl	Cloruro de trifenilmetilo

TsCl	Cloruro de 4-toluensulfonilo, cloruro de tosilo.
TsN ₃	<i>para</i> -Toluensulfonil azida
UV	Espectroscopía de ultravioleta
α	Descriptor de configuración relativa que indica que el sustituyente de referencia se orienta alejándose del observador
β	Descriptor de configuración relativa que indica que el sustituyente de referencia se orienta acercándose al observador

Resumen

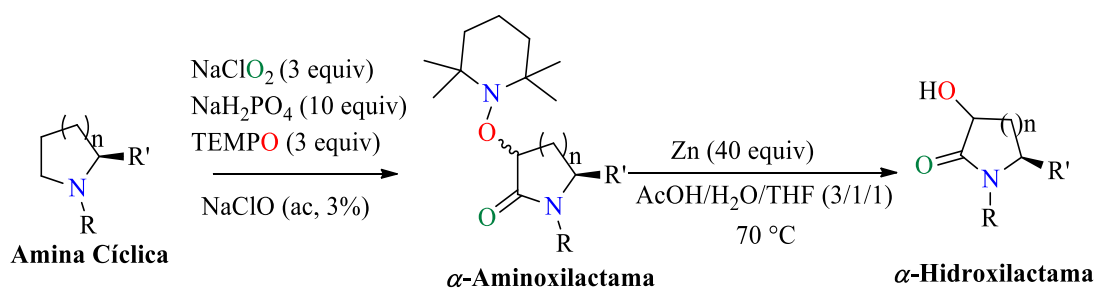
El presente trabajo está dividido en tres capítulos. El primer capítulo trata sobre la primera síntesis diastereoselectiva de amidas glicídicas aplicando una doble oxidación tándem sobre 3,4-deshidropiperidinas con clorito de sodio. También describe una epoxidación *trans*-diastereoselectiva de alcoholes alílicos cíclicos de seis miembros sin precedentes. Finalmente, la síntesis diastereoselectiva de amidas glicídicas se aplicó en la primera síntesis total del alcaloide natural $3\alpha,4\alpha$ -epoxi- 5β -pipermethistina y la asignación de su configuración absoluta así como la síntesis de su enantiómero, manejando una estrategia de resolución quiral.



Esquema A

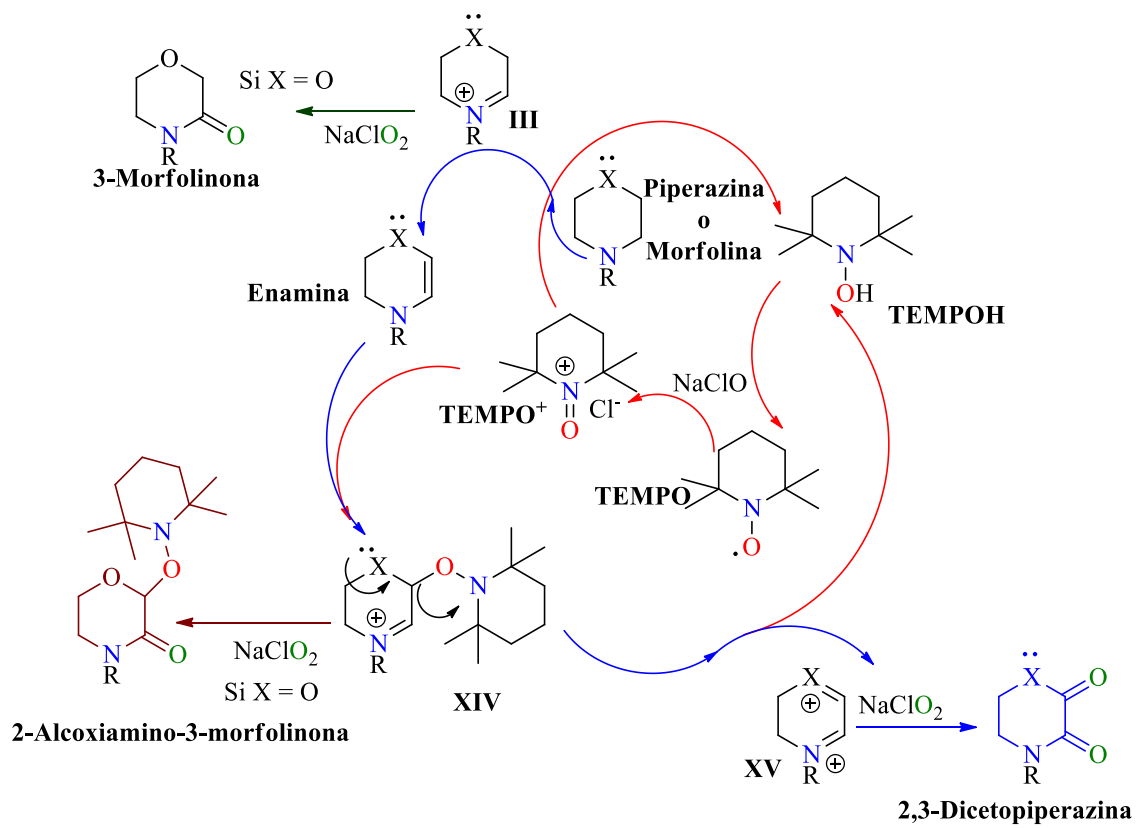
El segundo capítulo trata sobre el diseño de la primera doble oxidación C-H $_{\alpha/\beta}$ de pirrolidinas y piperidinas a sus correspondientes α -alcoxi-aminolactamas en ausencia de metales de

transición. Para este fin se aprovechó la capacidad oxidante del clorito de sodio en medio ácido y la activación del heterociclo por medio de una sal de oxoamonio u oxoiminio, generado por la oxidación del radical persistente TEMPO con hipoclorito de sodio. Este sistema permitió la C-H α activación de la amina cíclica y que, después de una isomerización del iminio a la enamina, se llevara a cabo un ataque electrofílico del ion oxoamonio sobre la enamina para formar un aducto iminio que fue oxidado por el ion clorito a la α -alcoxiiminolactama. Finalmente, la reducción de las lactamas con zinc en medio ácido permitió la obtención de las correspondientes α -hidroxilactamas, generando de esta manera un protocolo sencillo, amigable con el ambiente y económico.



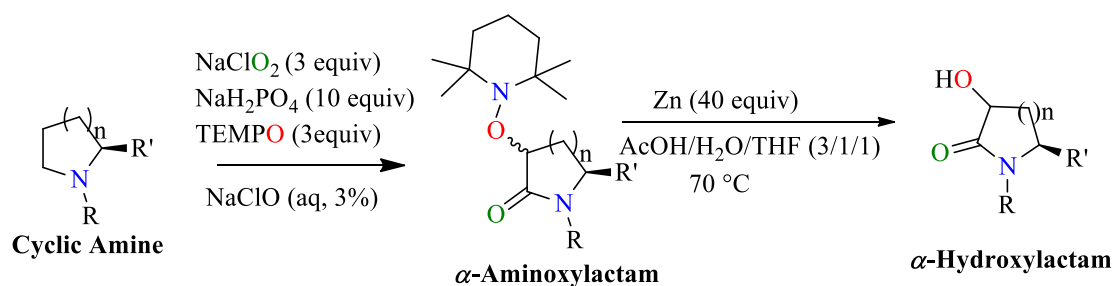
Esquema B

En el tercer capítulo se reporta el diseño de una metodología selectiva catalítica y modulada para la transformación de piperazinas *N,N*-dialquílicas a sus correspondientes 2,3-dicetopiperazinas, morfollinas *N*-alquiladas a sus correspondientes 3-morfollinonas. Además, incrementando los equivalentes del oxidante principal, se logra la transformación de *N*-alquil morfollinas a sus correspondientes 2-alcoxi-amino-3-morfollinonas. Para lograr esta oxidación selectiva se aprovechó la terna oxidante NaClO₂-TEMPO-NaClO en medio ácido. De esta manera se accedió a una biblioteca de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfollinonas que son útiles como “building blocks” en el diseño de fármacos. Finalmente, se reporta un análisis detallado de los productos de reacción para dilucidar el mecanismo por el cual procede la oxidación, concluyendo con un ciclo catalítico donde el TEMPO es oxidado y reducido consecutivamente, brindando de esta manera una metodología catalítica rápida, económica y amigable con el medio ambiente.



Esquema C

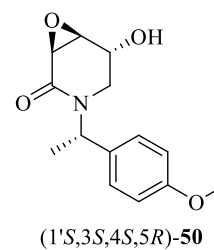
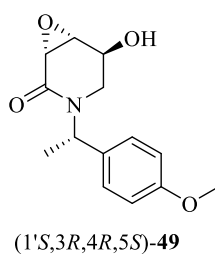
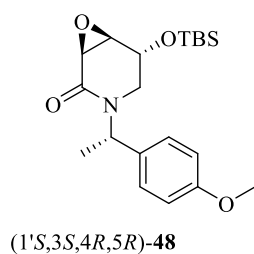
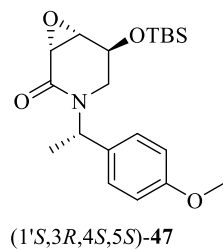
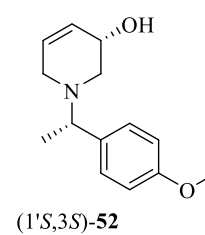
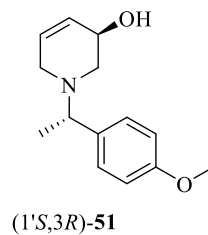
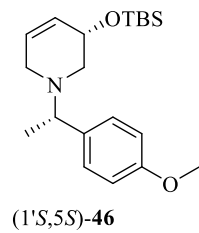
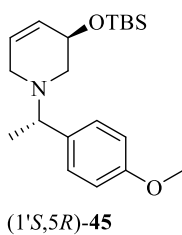
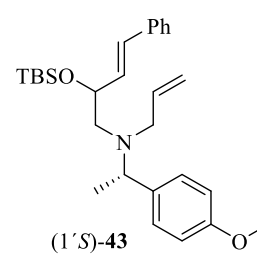
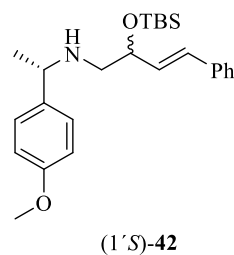
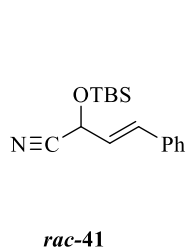
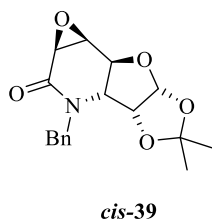
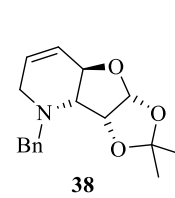
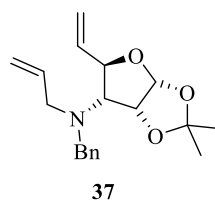
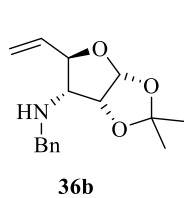
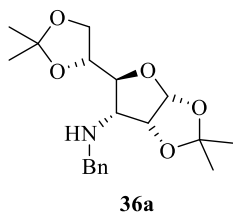
this purpose, we took advantage of the oxidizing capacity of sodium chlorite in an acidic media and the activation of the heterocycle by means of an oxoammonium or oxoiminium salt, which is generated by the oxidation of the persistent radical TEMPO with sodium hypochlorite. The system allowed C-H α activation of the cyclic amine and, after an isomerization from iminium to enamine, an electrophilic attack of the oxoammonium ion form an iminium adduct that was oxidized by the chlorite ion to the α -alkoxyaminolactam. Finally, the reduction of α -alkoxyaminolactams with zinc in acidic media yielded the corresponding α -hydroxylactams, thus generating a simple, environmentally friendly and economical protocol.

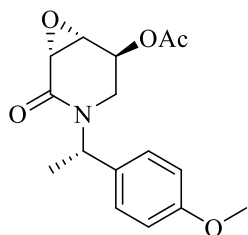


In the last chapter, we report the design of a catalytic modulated and selective protocol for the *N,N*-dialkylpiperazines oxidation to the corresponding 2,3-diketopiperazines, the oxidation of *N*-alkylmorpholines to morpholin-3-ones and, by increasing the equivalents of primary oxidant, we achieve the transformation of *N*-alkylmorpholines to the corresponding 2-alkoxyaminomorpholin-3-ones. To this purpose, we took advantage of the oxidant system NaClO₂-TEMPO-NaClO in acidic media. In this way, we were able to make a library of 2,3-diketopiperazines and morpholin-3-ones which are valuable building blocks in pharmaceutical design. Finally, we perform a detailed analysis of the reaction products to elucidate the reaction mechanism by which the oxidation develops, concluding with a catalytic cycle in which TEMPO is oxidized and reduced consecutively to yield in this way a fast, economical and environmentally friendly catalytic methodology.

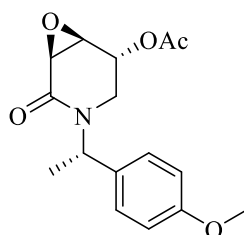
Índice de compuestos

Capítulo I

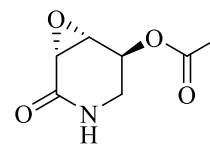




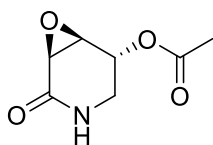
(1'S,3R,4R,5S)-53



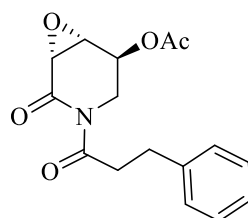
(1'S,3S,4S,5R)-54



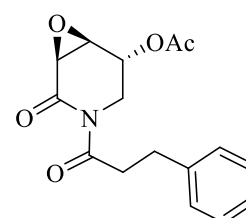
(3R,4R,5S)-56



(3S,4S,5R)-57

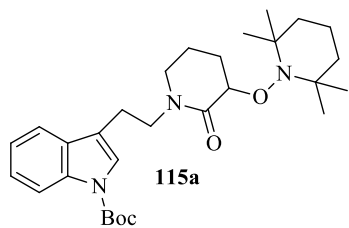
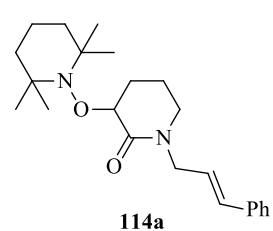
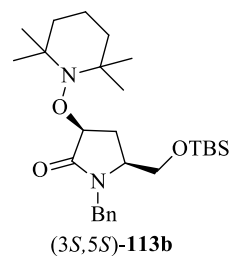
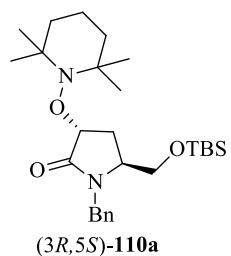
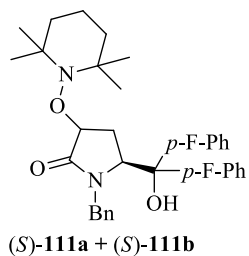
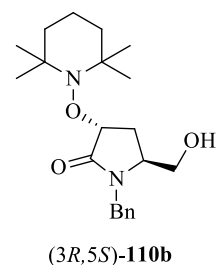
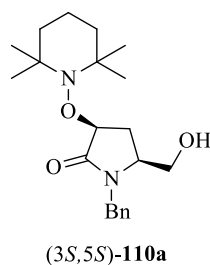
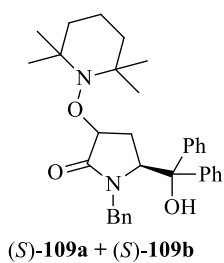
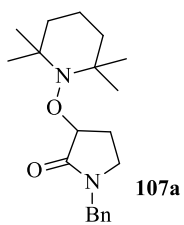
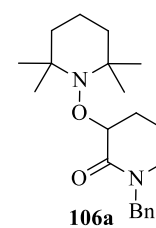
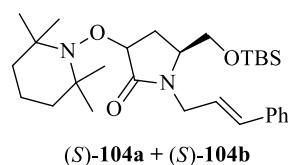
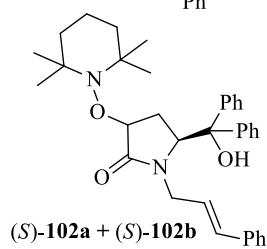
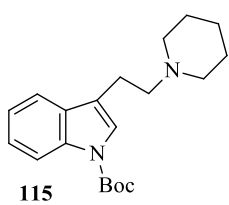
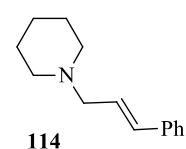
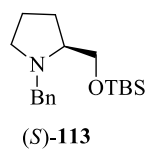
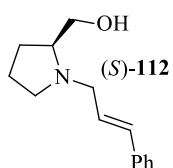
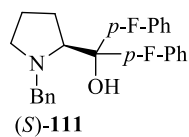
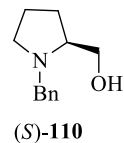
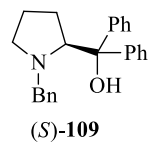
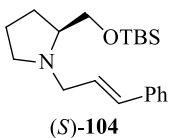
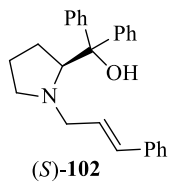


(3R,4R,5S)-(-)-58
3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermethistina **9**

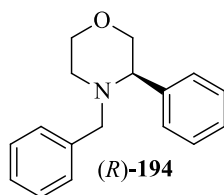
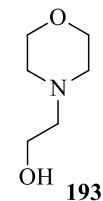
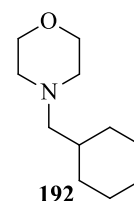
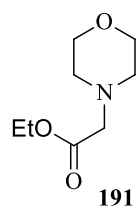
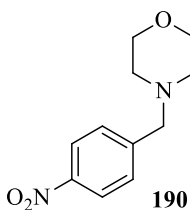
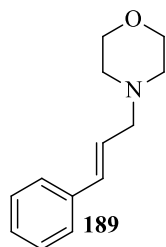
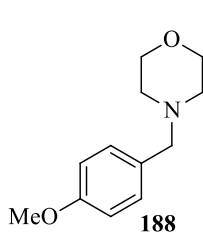
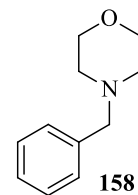
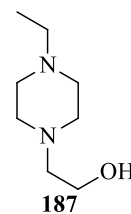
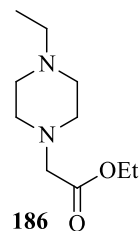
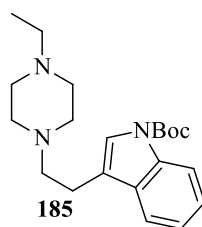
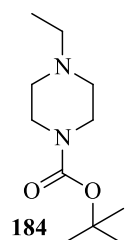
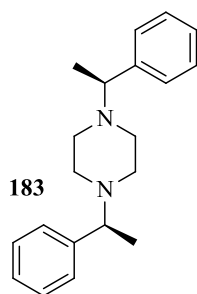
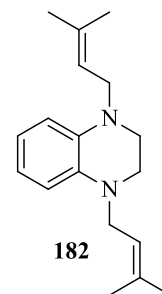
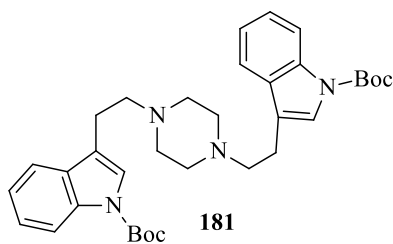
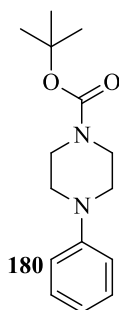
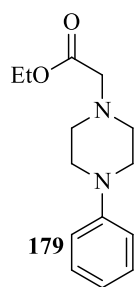
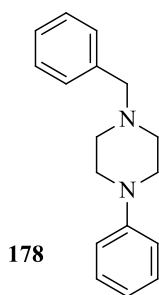
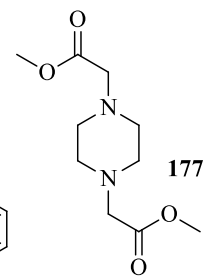
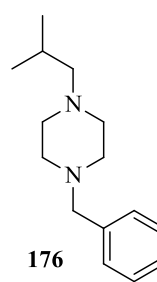
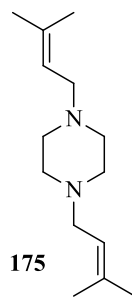
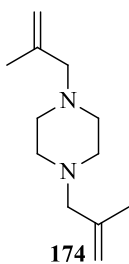
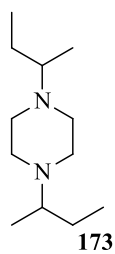
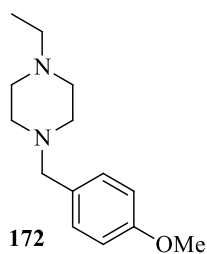


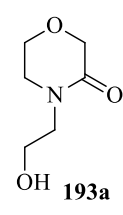
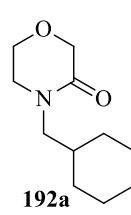
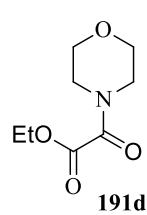
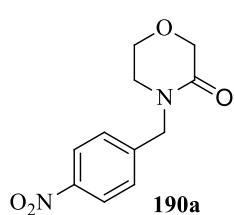
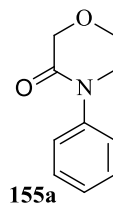
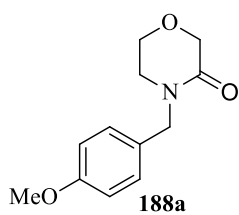
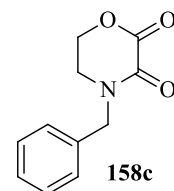
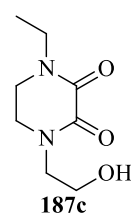
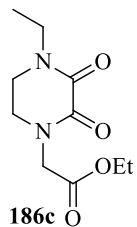
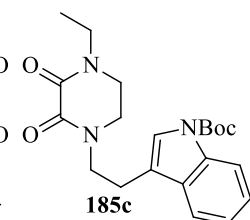
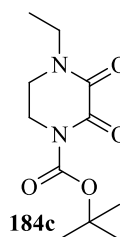
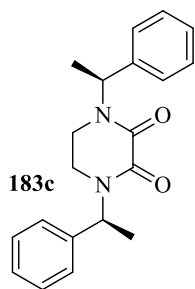
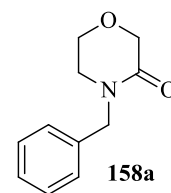
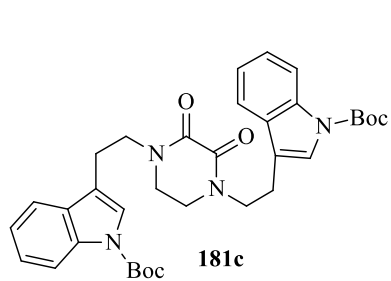
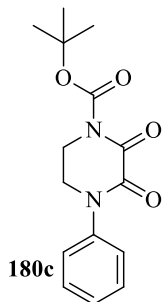
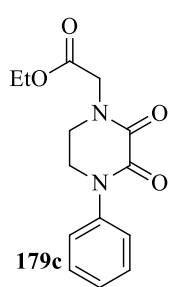
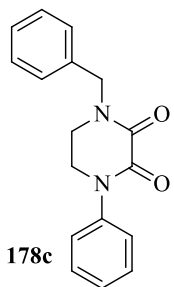
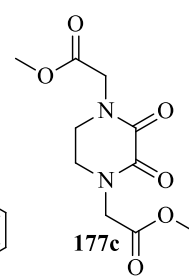
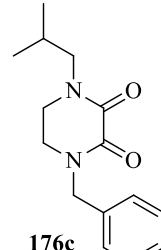
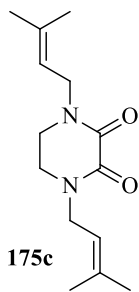
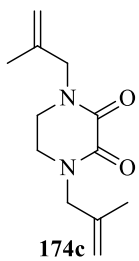
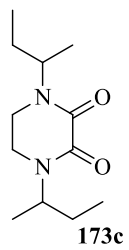
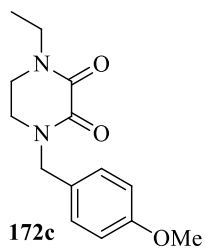
(3S,4S,5R)-(+)-59
ent-**9**

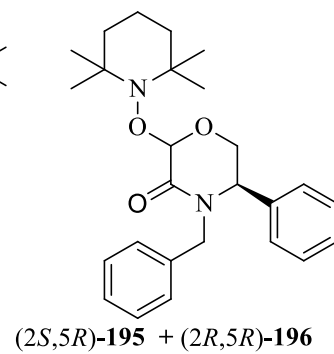
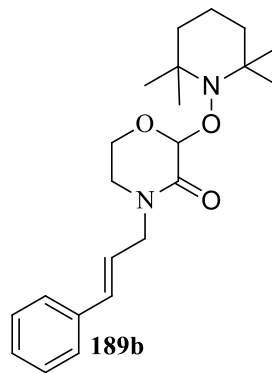
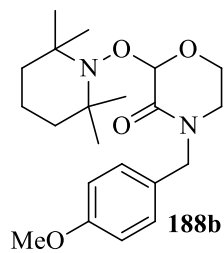
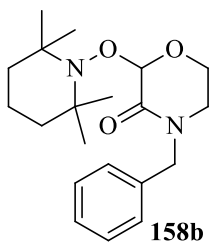
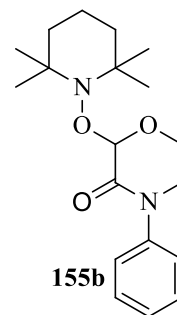
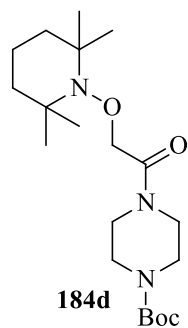
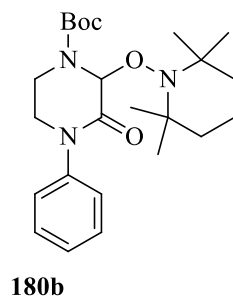
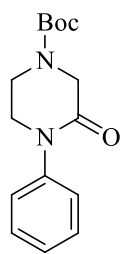
Capítulo II



Capítulo III







Para ser un gran químico...es preciso saber dirigir la casualidad, así es como se obtienen los más difíciles resultados.

Oxidación C-H selectiva de aminas cíclicas en ausencia de metales de transición.

Prólogo

En ocasiones, haciendo un análisis muy superficial, el hombre de ciencia llega a sorprenderse de que a pesar de todo lo que ella ha aportado para beneficio de la humanidad se le siga tratando con recelo no sólo a ella sino a todo aquel que desea relacionarse en asuntos de ciencia. Podría pensarse que el desarrollo científico, tecnológico y humano ha llegado a un punto en el cual la ciencia no tiene que justificar su quehacer para no ser juzgada como una filosofía nihilista, o en términos más simples, que no sea juzgada como una búsqueda del conocimiento sin propósito ni fin.

Sin embargo, cuando nos analizamos como científicos, encontramos al más ferviente crítico de los nuevos conocimientos, de las ideas nuevas. Porque esa es la naturaleza del científico, ser crítico, incrédulo, receloso no sólo de los nuevos conocimientos sino también de todo aquello que puede transgredir el dogma en el que se ha formado; quizá esa necesidad de poner a prueba las nuevas teorías y modelos no es tan determinante en el lento avance de la ciencia como lo es el recelo y la resistencia para aceptar que aquellos han superado modelos convencionales y limitados. Sin embargo, la ciencia es la acumulación estructurada de conocimientos, generada por esa necesidad de saber para explicar muchos fenómenos de la vida. Solo que ese conocimiento debe interpretarse basado en ciertos modelos y teorías y, aquí es donde, a pesar de ser críticos, deberíamos aceptar que incluso los modelos y teorías dominantes en una época deben ser desechados o modificados para permitir un mejor desarrollo de la ciencia.

En el panorama químico, uno de los más grandes desafíos es la funcionalización de enlaces C-H de manera selectiva para generar intermediarios más susceptibles de transformar o productos naturales en condiciones amigables con el medio ambiente. Una transformación de esta naturaleza podría convertir compuestos relativamente simples en sustratos de alto valor agregado para la síntesis orgánica o la industria.¹ Particularmente, la oxidación selectiva C-H de aminas, implica, no solo dirigir la oxidación sobre enlaces C-H no activados, sino también evitar la alta reactividad del átomo de nitrógeno en medios oxidantes, y una de

las estrategias preferidas para la funcionalización selectiva C-H de heterociclos nitrogenados es el uso de complejos organometálicos o sales de metales de transición. En esta dinámica, la capacidad del nitrógeno para coordinarse al metal es quien propicia la selectividad en la oxidación C-H, pero, esta misma característica puede producir reacciones indeseadas por la coordinación del heteroátomo y envenenar el agente catalizador.² Entre los metales utilizados para lograr este gran reto podemos encontrar desde hierro, oro, platino hasta rutenio en sus distintos estados de oxidación.³ Afortunadamente, el trabajo continuo en síntesis ha derivado en el hallazgo de procesos menos costosos y agresivos con el medio ambiente aunque en la mayoría de estos, desactivar el átomo de nitrógeno es un requisito indispensable.⁴

Hagamos una aclaración en este punto ya que, aunque muchas reacciones conocidas se pueden aplicar de forma segura y sencilla sobre sustratos simples, eso no significa que puedan funcionar de la misma manera sobre moléculas más complejas y con funcionalidades diversas.⁵ Y es aquí donde al químico se le presenta la oportunidad de salir del *statu quo* para expandir y, si es indispensable, cambiar el panorama de la síntesis.

¹ Roduner, E.; Kaim, W.; Sarkar, B.; Urlacher, V. B.; Pleiss, J.; Gläser, R.; Einicke, W. D.; Sprenger, G. A.; Beifuß, U.; Klemm, E.; Liebner, C.; Hieronymus, H.; Hsu, S. H.; Plietker, B.; Laschat, S. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 82–112.

² Liu, Y. J.; Xu, H.; Kong, W. J.; Shang, M.; Dai, H. X.; Yu, J. Q. *Nature*, **2014**, *515*, 389–393.

³ a) Wei, Y.; Ding, H.; Lin, S.; Liang, F. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1674–1677. b) Legacy, C. J.; Wang, A.; O’Day, B. J. y Emmert, M. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 1–5. c) Dairo, T. O.; Nelson, N. C.; Slowing, I. I.; Angelici, A. J.; Woo, L. K. *Catal Lett*, **2016**, *146*, 2278–2291. d) Lee, M. y Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 12796–12799. e) Khusnutdinova, J. R.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 2998–3001. f) Jiang, F.; Achard, M.; Bruneau, C. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 1–6.

⁴ a) Griffiths, R. J.; Burley, J. A.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 870–873. b) Li, X.; Che, X.; Chen, G. H.; Zhang, J.; Yan, J. L.; Zhang, Y. F.; Zhang, L. S.; Hsu, C. P.; Gao, Y. Q.; Shi, Z. J. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1234–1237.

⁵ Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.*, **2014**, *31*, 411–413.

Capítulo I

Síntesis directa y diastereoselectiva de amidas glicídicas y síntesis total de ambos enantiómeros de la 3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermetistina con asignación de su configuración absoluta.

I.1 Introducción

La fuente más importante de compuestos orgánicos con aplicación farmacológica es la naturaleza, y en ella las plantas deben considerarse las productoras por excelencia. De entre todos los compuestos que pueden ser extraídos de ellas, los alcaloides se presentan como los componentes de mayor utilidad para el control de diversos padecimientos y esta es la causa por la cual la medicina tradicional, en cualquier región del mundo, suele aprovechar los extractos de las distintas partes de la planta para formular remedios naturales contra una serie de afecciones.

Piperaceae es una de las familias de plantas más numerosas, y sus miembros se encuentran distribuidos por casi todo el mundo.⁶ Hasta el año 2012 se habían cuantificado alrededor de 3000 especies distribuidas en cinco géneros: *Piper*, *Peperomia*, *Macropiper*, *Zippelia* y *Manekia* (**Fig. 1**).⁷ La mayoría de estas especies pertenecen a los dos primeros géneros. Cuatro años después, se reportaron alrededor de 3600 especies de la familia piperaceae, nuevamente, la mayoría de ellas englobadas en el género *Piper* (2000 especies) y *Peperomia* (1600 especies).⁸

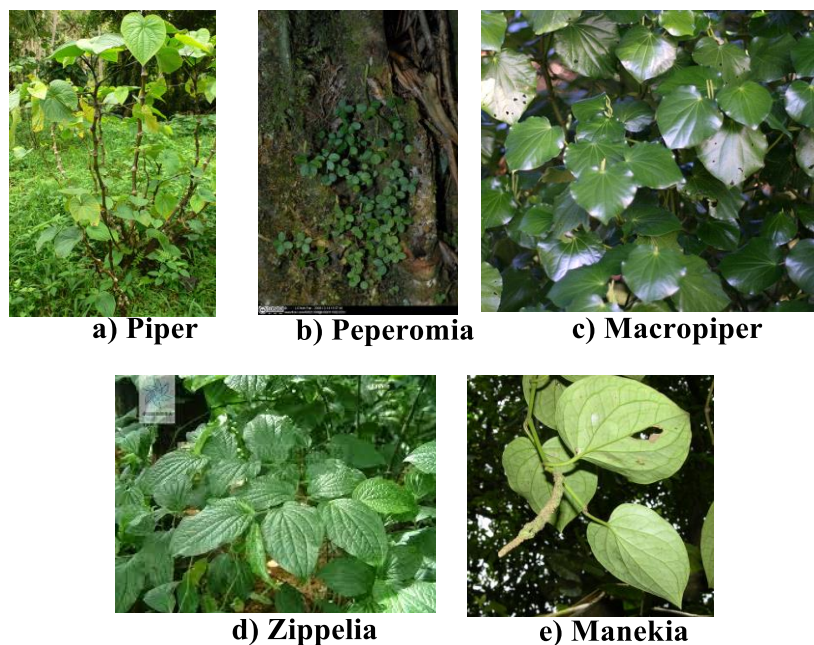


Figura 1. Muestras de los cinco géneros que conforman a la familia Piperaceae.

Gracias al estudio exhaustivo sobre la fitoquímica de cada especie y género de la familia *Piperaceae*, se ha logrado identificar entre todos sus componentes un grupo funcional muy recurrente, la amida con un grupo aromático unido al carbonilo, al cual se ha denominado piperamida.ⁱⁱ El arreglo carbonado de estos sustratos orgánicos naturales es muy amplio y pueden encontrarse estructuras muy simples como la cinamamida⁹ (**1**) hasta heterociclos aromáticos como la cefaradiona A¹⁰ (**2**). Entre la molécula más simple y la más compleja de piperamidas se hallan unas estructuras de esqueleto carbonado de mediana complejidad que, sin embargo, han atraído la atención de varios grupos de investigación por su importancia biológica y el reto que implica acceder a ellas involucrando protocolos estereoselectivos. El arreglo molecular implica una δ -lactama funcionalizada en las posiciones 3 y 4 por ejemplo la tadanalactama (**3**) aislada de *Piper crasinervium*,¹¹ la kausina (**4**) aislada de *Piper capense*, la piplaroxide (**5**) aislada de *Piper tuberculatum*, la (3*S*,4*R*)-3,4-dihidroxi-1-(3-fenilpropanoil)piperidin-2-ona (**6**) y piperlongumina (**7**) aisladas de *Piper longum*, e incluso funcionalizadas en C5 como la pipermethistina (**8**) y la 3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermethistina (**9**) aisladas de *Piper methysticum* (**Figura 2**).

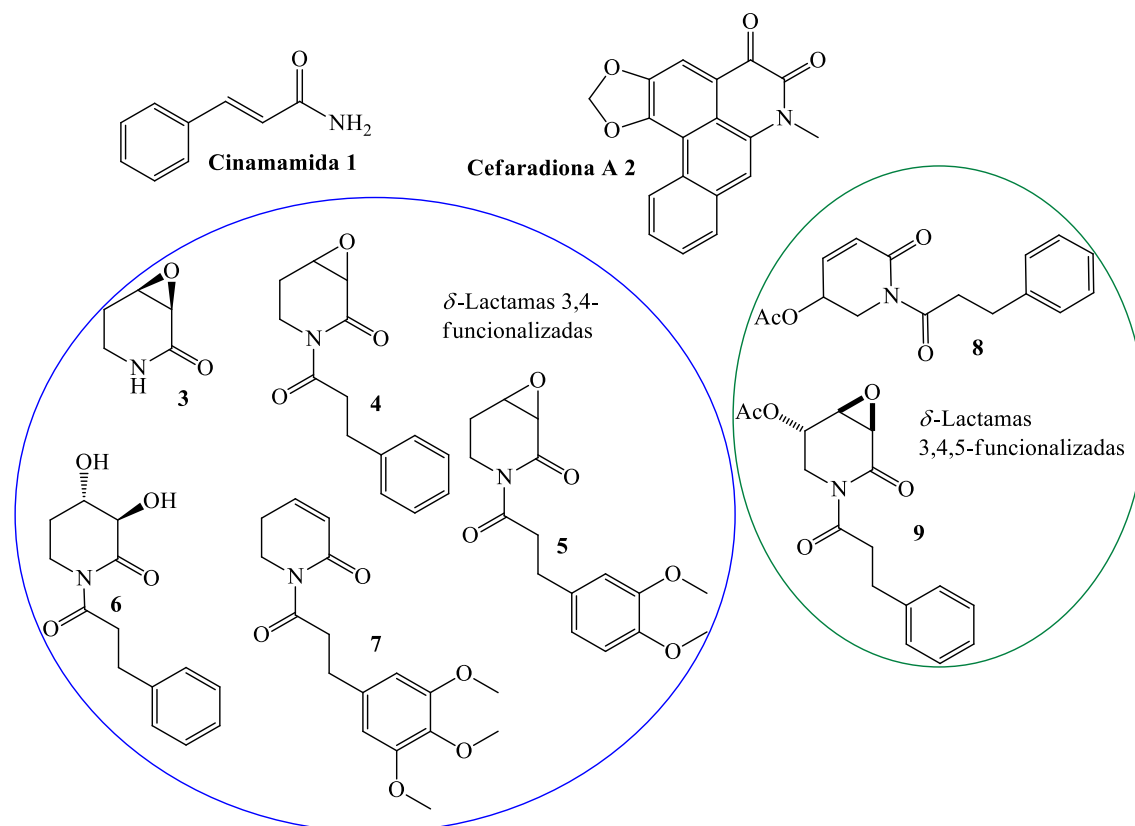


Figura 2. La cinamamida y distintas δ -lactamas de la familia piperaceae con potencial actividad biológica.

El género *Piper* es el más grande de la familia de las piperáceas y cuenta entre sus componentes con la especie *Piper methysticum* (**Figura 1a**), comúnmente conocido como kava kava o java java que es una planta originaria de las islas del pacífico sur. Los extractos acuosos o etílicos de las raíces y tallos de esta planta han sido tradicionalmente utilizados como una bebida relajante, debido a su efecto ansiolítico.¹² Este efecto ha sido atribuido a las kava-lactonas, los mayores constituyentes del extracto de kava (**Fig. 3**), las cuales han dado pie a una intensa investigación sobre sus efectos tanto benéficos como contraproducentes en el organismo.¹³ Otros componentes minoritarios en los extractos del *Piper methysticum* son las piperamidas **8**, **9** y la awaina (**10**) (**Fig. 3**), que fueron aisladas y caracterizadas por Tang y colaboradores.¹⁴

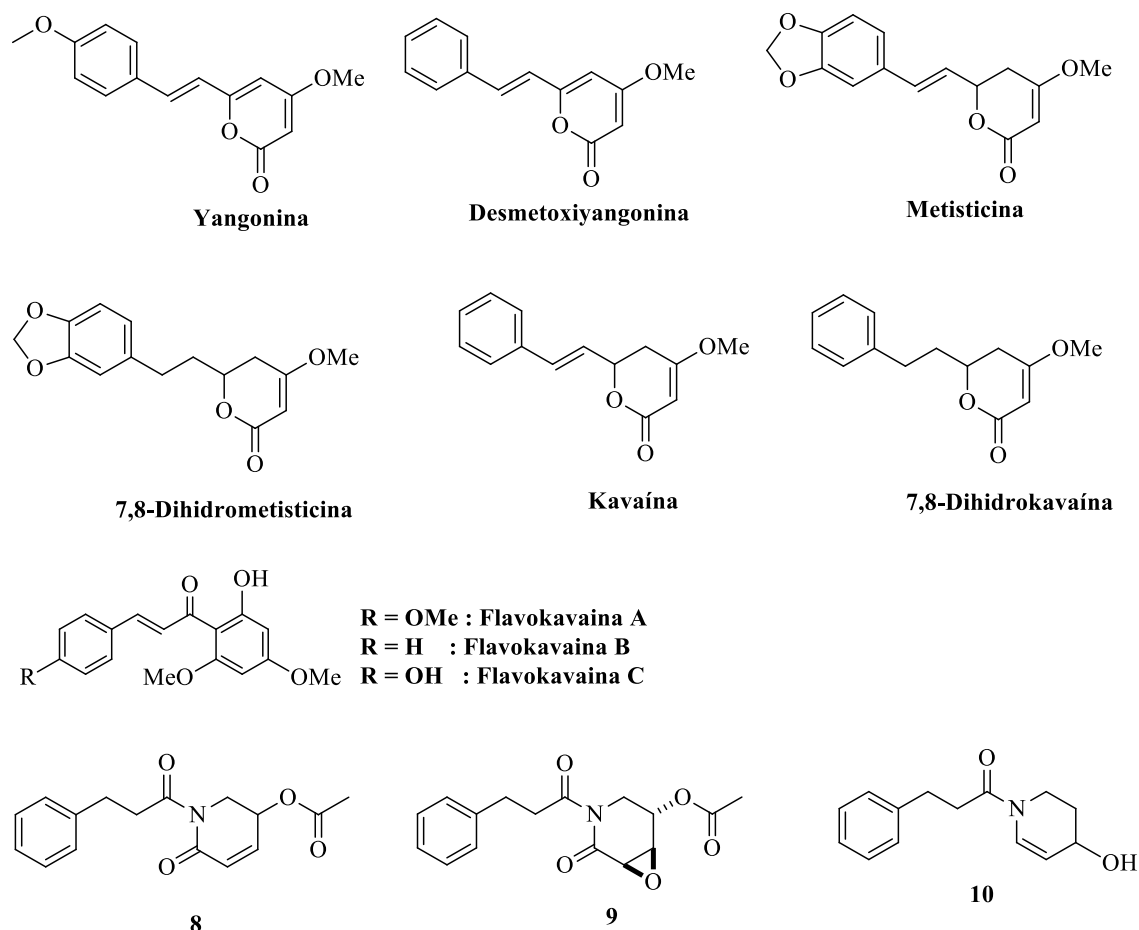


Figura 3. Kavalactonas responsables del efecto ansiolítico en los extractos del Kava y sus piperamidas.

El estudio realizado por Tang se llevó a cabo sobre once variantes del *Piper methysticum*. Mediante análisis espectroscópico, Tang estableció la composición de **9** y la configuración relativa de los carbonos C3, C4 y C5, determinando una relación *trans* para los hidrógenos H4 y H5. Una particularidad del epoxi-alcaloide 3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermethistina **9** es que sólo fue aislada de la variedad *Piper methysticum* cv. Isa como un componente minoritario de los extractos acuosos y etílicos. La variedad Isa se encuentra entre las once variantes de kava comúnmente utilizadas en formulación de bebidas relajantes, sus cultivos son resistentes a la muerte recesiva generada por el *Cucumber mosaic Cucumovirus* y sus extractos orgánicos frecuentemente producen náuseas.^{vi}

A pesar del extenso trabajo realizado sobre los componentes del kava, existe escasa información sobre la toxicología del producto natural **9**, quizá debido a su baja biodisponibilidad. Paradójicamente, no existe reportada una síntesis total para acceder al compuesto **9** a partir de sustratos relativamente sencillos y en cantidades considerables para su análisis biológico.

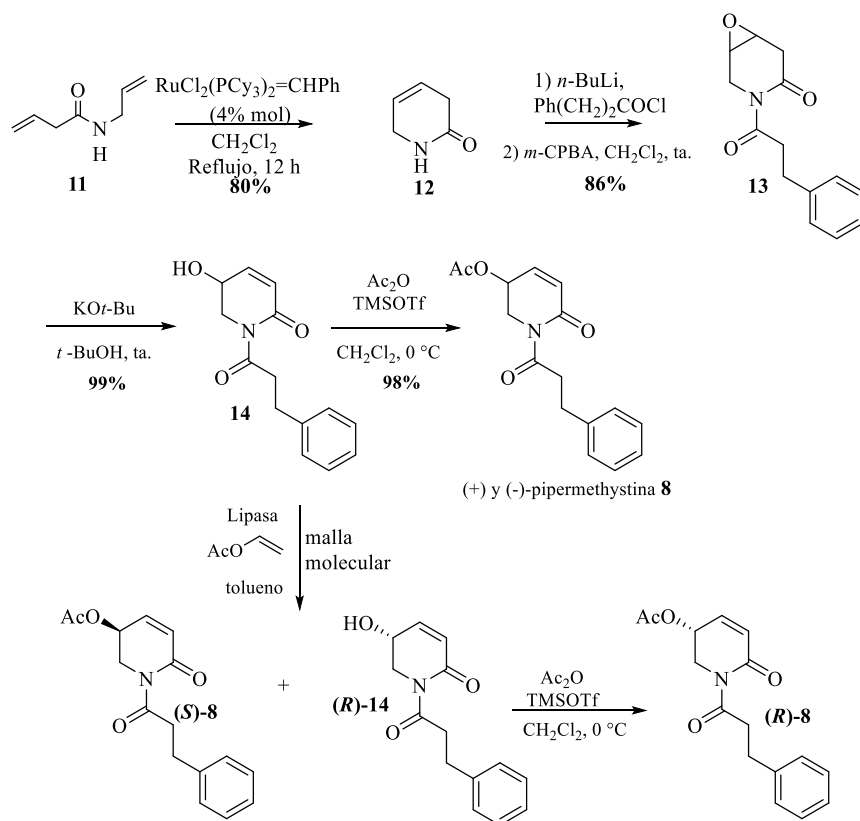
I.2 Antecedentes

K. C. Nicolau ha definido la síntesis de productos naturales como “un arte fino y una ciencia exacta que implica la práctica de construir moléculas carbonadas dirigido a la obtención de productos naturales”.¹⁵ Adicionalmente, Y. Izumi propone que “una reacción estereoselectiva es aquella en la que un estereoisómero se produce en preferencia a otro.”¹⁶ Entonces cuando hablamos de la síntesis estereoselectiva de un producto natural, podemos entender que estamos tratando con un asunto que implica la construcción de estructuras carbonadas quirales presentes en la naturaleza y que debe llevarse a cabo de forma preferencial sobre uno de entre varios estereoisómeros. La síntesis asimétrica de productos naturales es por lo tanto una actividad científica que para lidiar con ella se requiere del ingenio y la perseverancia para desarrollar y/o aplicar las estrategias y técnicas más adecuadas.

El esqueleto heterocíclico de varias piperamidas posee una 3,4-epoxi- δ -piperidona o una 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridinona (**Figura 2**), y parecen estructuras moleculares con mediana complejidad, sin embargo, los métodos comúnmente utilizados para acceder a cualquiera de ambos heterocícllos, implican una secuencia de por lo menos dos pasos a partir de la amida α,β -insaturada de cadena abierta hasta la 3,4-epoxi- δ -lactama. El reto principal se encuentra en el proceso de epoxidación, ya que este proceso es muy complicado sobre amidas α,β -insaturadas,¹⁷ y hacerlo diastereoselectivamente¹⁸ es aún más.

Son muy pocos grupos de investigación los que han sido atraídos por la síntesis de piperamidas. Uno de ellos fue el grupo de Liebeskind, que reportó en el año 2001¹⁹ una estrategia rápida para acceder al núcleo base de ambos enantiómeros de la pipermethistina **8**, una 5,6-dihidro-2(1*H*)-piridinona (**Esquema 1**). Su protocolo implicó la formación de la N-

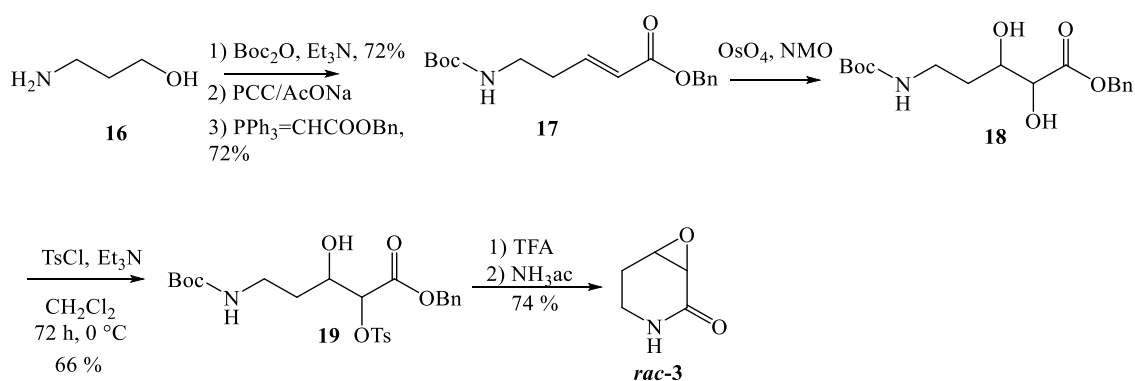
alil-3-butenamida **11** partiendo del ácido 3-butanoico y *N*-alilamina. El siguiente paso fue una reacción de cierre de anillo con el catalizador de Grubbs $\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2=\text{CHPh}$ (4% mol) lo que llevó a obtener la 3,5-dihidro-2(1*H*)-piridinona **12**, en buen rendimiento. Hasta esta etapa había accedido fácilmente al núcleo δ -lactámico, requerido para llegar a su molécula objetivo. Una acilación con cloruro de hidrocinamilo en primera instancia y la correspondiente epoxidación sobre el doble enlace le rindió la 4,5-epoxiamida **13** en tan solo cuatro pasos, a partir de la alilamina. La estrategia prosiguió llevando a cabo una isomerización de la 4,5-epoxiamida en medio básico para acceder al alcohol alílico **14** que después de acetilarse en medio ácido con anhídrido acético Ac_2O y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) ofreció la síntesis racémica de la pipermethistina **8** en un rendimiento global de 66% (*Esquema 1*).



Esquema 1. Síntesis racémica y enantiodivergente de Libeskind para obtener la (+/-) pipermethistina **8**.

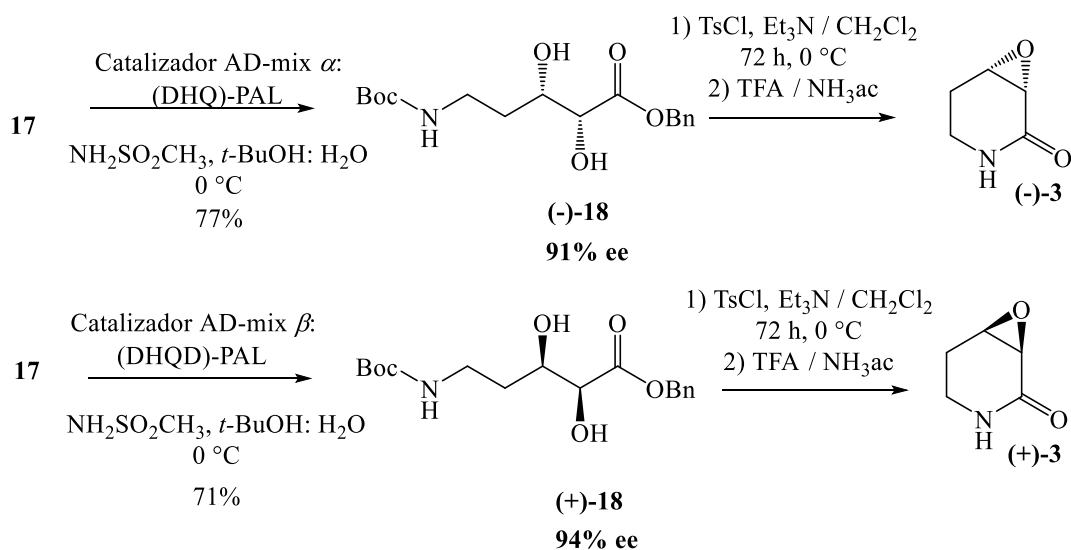
Sin embargo, Liebeskind no dejó su trabajo en la obtención racémica del alcaloide en cuestión, sino que se valió de una resolución enzimática con lipasa sobre el alcohol alílico **14** para obtener de esa manera el enantiómero (*S*)-**8** y el alcohol alílico (*R*)-**14** que, tras ser acetilado en las condiciones ya mencionadas ofreció de forma enantiopura la (*R*)-pipermethistina [(*R*)-**8**].

Libeskind desarrolló de esta manera la primera síntesis total y enantiopura de una piperamida del *Piper methysticum*, y hasta el año 2009, su trabajo había sido el único protocolo general para acceder al heterociclo de las piperamidas del tipo δ -lactámico, sintetizando únicamente la pipermethistina. Sin embargo, Tilve también se vio atraído por el reto de llevar a cabo la síntesis asimétrica de una estructura no tan recurrente entre las piperamidas y reportó la primera síntesis total de ambos enantiomeros de la tadanalactama **3** aprovechando la dihidroxilación asimétrica de Sharpless, para acceder de forma enantioselectiva a la tadanalactama a partir del δ -aminoéster *N*-protegido **17**. El aminoéster **17** lo obtuvo a partir del 3-amino propanol **16** aplicando una *N*-protección, oxidación sobre el alcohol primario y una subsecuente olefinación de Wittig. Una primera aproximación implicó la dihidroxilación racémica usando OsO₄ para obtener el diol correspondiente, la posterior *O*-tosilación selectiva y una reacción ‘one pot’ para realizar la remoción del grupo Boc-, lactamización y epoxidación en medio básico tuvo éxito para brindar el racemato de tadanalactama **3** en rendimiento global de 21% (**Esquema 2**).



Esquema 2. Síntesis racémica de la Tadanalactama.

La síntesis enantioselectiva de (-)-**3** fue posible empleando el catalizador AD-mix- α para acceder al diol quiral (-)-**18**. El diol quiral, nuevamente se sometió a una tosilación regioselectiva y a la remoción del grupo protector en medio ácido, que después se transformó a básico con amoníaco acuoso, para propiciar la lactamización y epoxidación y así obtener enantioselectivamente el producto natural reportado por Kato y Lago²⁰ (*Esquema 3*).



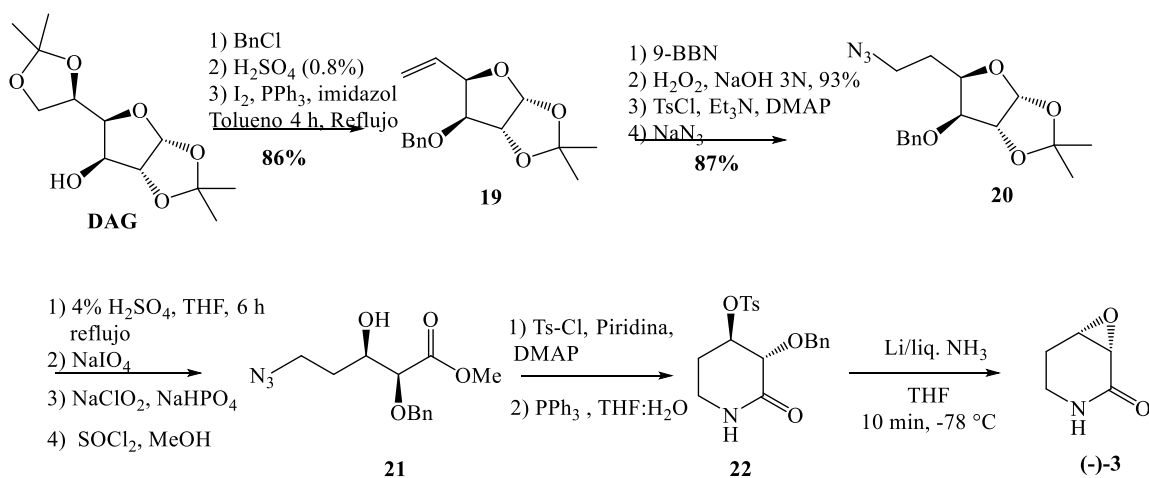
Esquema 3. Síntesis enantioselectiva de ambos enantiómeros de la tadanalactama.

El enantiómero sintético (+)-**3** fue sintetizado con la misma serie de transformaciones que el producto natural, variando solo el catalizador quiral. En este caso se utilizó el catalizador AD-mix- β para obtener el diol (+)-**18** que dio origen a la (+)-tadanalactama, después de la tosilación, lactamización y epoxidación.

A pesar de que la epoxilactama **3** no podría considerarse como tal una piperamida, es evidente que la construcción de este núcleo heterocíclico es el paso crucial para acceder a una serie importante de piperamidas que poseen el fragmento cinámico. Por esto, el grupo de Nagarapu se esforzó para desarrollar otra secuencia para la síntesis de la epoxilactama **3** y, en el año 2015 reportó una síntesis estereoselectiva de la (-)-tadanalactama a través del uso del “chiron approach”.²¹

Entonces, Nagarapu ideó su síntesis estereoselectiva a partir de la 1,2,5,6-di-*O*-isopropilideno- α -*D*-glucofuranosa (**DAG**). Una de las transformaciones cruciales en su

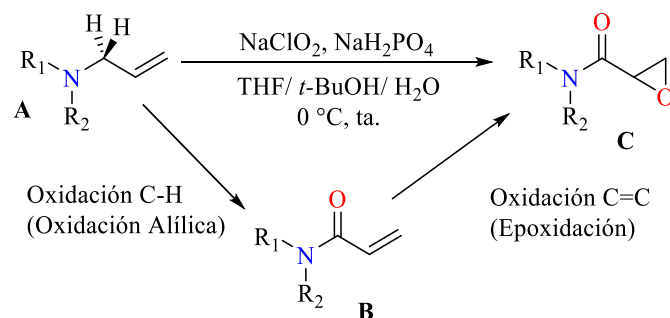
síntesis fue la eliminación reductiva en las posiciones 5 y 6 de la **DAG**, utilizando yodo, trifenilfosfina e imidazol para obtener la olefina **19**. Para esto, previamente se tuvo que bencilar la posición 3 e hidrolizar el acetónido en 5 y 6, y obtener el compuesto dihidroxilado para aplicar entonces, una eliminación reductiva. La olefina le fue útil para sintetizar la azida **20** a través de tres reacciones clásicas: hidroborcación, tosilación y sustitución con azida de sodio sobre el tosilato. Al intermediario **20** se le hidrolizó el fragmento acetónido en medio ácido y con peryodato de sodio se realizó una deshomologación que brindó el correspondiente aldehído que se transformó al ácido carboxílico mediante una oxidación de Pinnick y se esterificó en MeOH para obtener el éster **21** (*Esquema 4*).



Esquema 4. Estrategia estereoselectiva para el acceso a la (-)-tadanalactama a partir de una fuente natural de quiralidad.

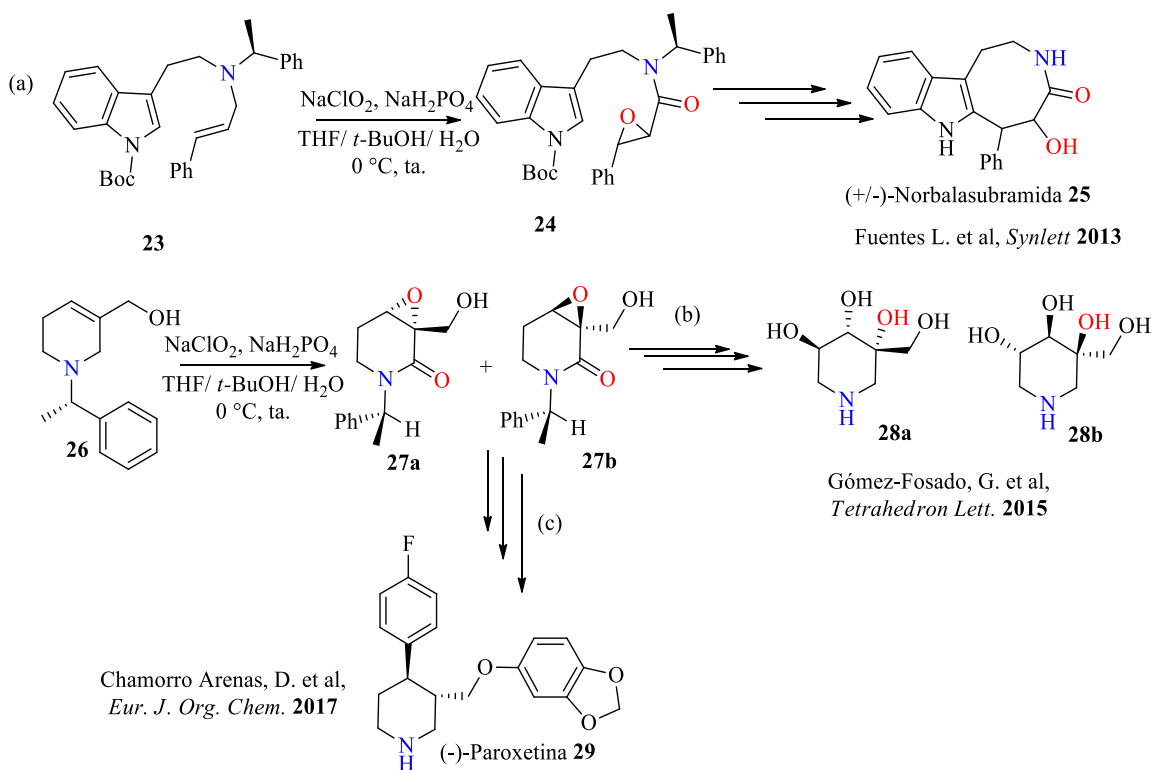
Después de la esterificación, una tosilación y transformación de Staudinger ofreció el producto de lactamización **22**, que se transformó a la molécula objetivo (-)-**3** mediante una reducción de Birch.

Las tres distintas estrategias estereoselectivas anteriormente mencionadas representan ejemplos clásicos donde fue necesaria una reacción de lactamización sobre sustratos acíclicos para acceder a anillos δ -lactámicos prevalentes en varias piperamidas. Por otra parte, nuestro grupo de trabajo ha desarrollado la primera ruta directa para la obtención de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias (*Esquema 5*).²²



Esquema 5. Método directo para síntesis de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias.

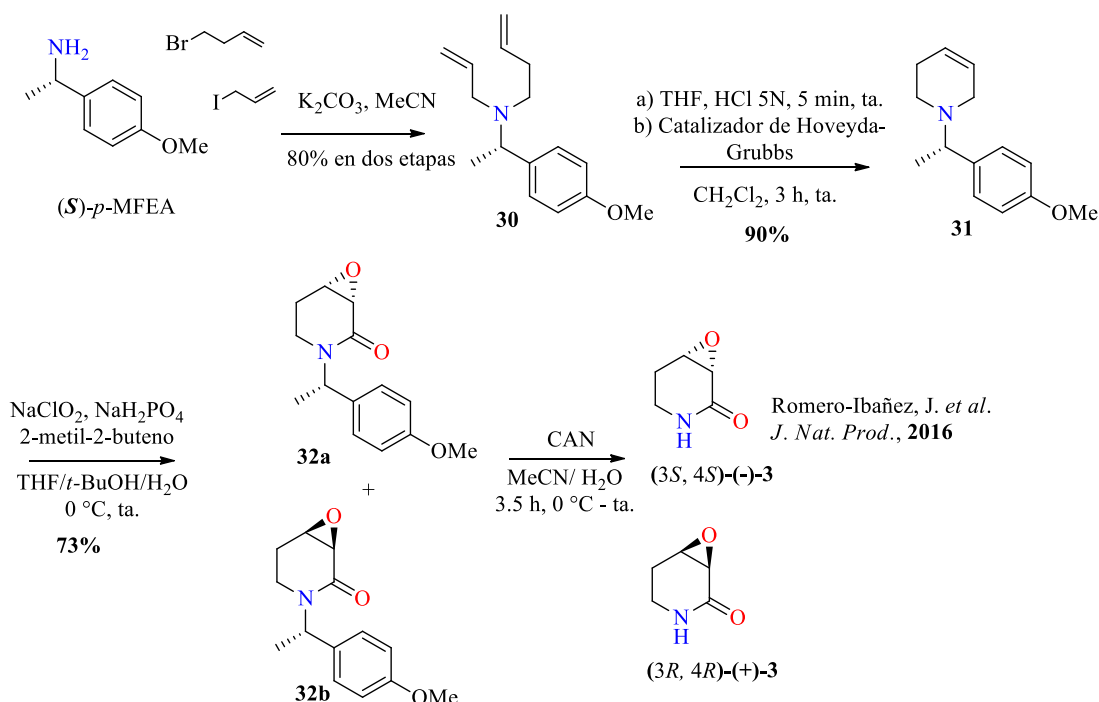
Esta metodología ha sido aprovechada para sintetizar de forma rápida, eficiente y novedosa, compuestos de importancia biológica como la norbalasubramida²³ [**Esquema 6** (a)], isofagomina²⁴ [**Esquema 6** (b)] y muy recientemente la paroxetina²⁵ [**Esquema 6** (c)]. Esto gracias a que se puede acceder no sólo a amidas glicídicas de cadena abierta de forma directa a partir de aminas alílicas, sino que también es posible transformar 3,4-deshidropiperidinas a sus correspondientes 3,4-epoxi- δ -lactamas sin necesidad de formar previamente la amida α,β -insaturada.



Esquema 6. (a) Síntesis enantiopura de (+) y (-)-Norbalasubramida.. (b) Obtención no racémica de dos análogos de isofagomina. (c) Síntesis diastereoconvergente de (-)-Paroxetina.

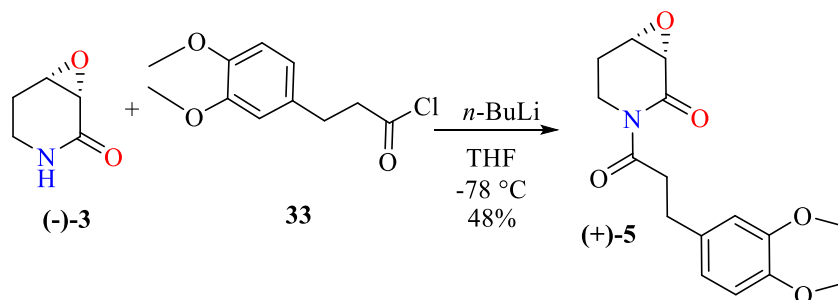
La ventaja del método desarrollado por nuestro grupo de trabajo permitió desarrollar la ruta sintética más corta de la (+) y (-)-tadanalactama y la primera síntesis total de la (+)-piplaroxida **5**.²⁶ La estrategia buscó reducir considerablemente los pasos para sintetizar ambos enantiómeros de la tadanalactama aunado a un protocolo menos agresivo con el medio ambiente. Por lo tanto, se utilizó la (*S*)-*p*-metoxifeniletilamina ((*S*)-*p*-MFEA), con la finalidad de poder separar los diastereoisómeros resultantes del proceso de oxidación tándem. Esta amina se alquiló, en una primera fase, con 4-bromopropen-1-eno y, en una segunda alquilación en las mismas condiciones básicas con yoduro de alílo. Estas dos etapas proporcionaron a la amina bisolefínica **30** en rendimiento del 80%. El sustrato **30** se trató con ácido clorhídrico en THF para obtener el clorhidrato correspondiente y transformarlo a la 3,4-deshidropiperidina quiral **31** aplicando una metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Hoveyda-Grubbs. El producto deseado se obtuvo en un rendimiento del 90% y sobre éste se aplicó el protocolo de oxidación tándem con clorito de sodio. Agradablemente, las 3,4-epoxi- δ -lactamas **32a** y **32b** precursoras de (+) y (-)-**3** se obtuvieron con un rendimiento del

73% y una relación diastereoisomérica 1:1. Después de separar la mezcla por técnicas cromatográficas, se sometió a cada diastereoisómero a remoción del fragmento *p*-metoxibencilo en condiciones oxidantes con nitrato cérico amoniacal (CAN) (**Esquema 7**). De esta manera, se sintetizaron ambos enantiómeros de la tadanalactama en tan solo cinco pasos.



Esquema 7. Ruta sintética para la obtención enantiopura de tadanalactama en sólo cinco pasos.

Para concluir exitosamente con los objetivos planteados, el enantiómero (-)-**3** fue acilado en medio básico con cloruro de 3-(3,4-dimetoxifenil)propanoilo (**33**). Después de seis horas de reacción a -78°C se obtuvo el producto (+)-**5** en rendimiento del 48% (**Esquema 8**).



Esquema 8. Transformación final de (-)-3 para la síntesis total de (+)-piplaroxide (+)-5

Los datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear de hidrógeno y carbono trece ($^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$) y los valores de rotación óptica coincidieron con los reportados para el compuesto aislado de las hojas secas de *Piper tuberculatum* por Wiemer y Caprón. De esta manera, se concluyó que el compuesto (3*S*,4*S*)-(+)-**5** es el compuesto natural y que (-)-**3** puede ser su precursor biosintético. El trabajo adicional sobre (+)-**3** en las condiciones anteriormente descritas proporcionaron al enantiómero no natural de la piparoxida (-)-**5**. La investigación de nuestro grupo ha demostrado, a través de la síntesis de compuestos naturales con actividad biológica, que el método de oxidación doble con clorito de sodio sobre aminas alílicas terciarias es versátil y una herramienta de bajo costo ecológico y económico para superar algunos obstáculos en el campo de la síntesis total.

1.2.1 Síntesis diastereoselectiva de amidas glicídicas

Uno de los inconvenientes del protocolo anteriormente mencionado es la nula diastereoselectividad en el proceso de epoxidación, a pesar de haber utilizado auxiliares como oxazolidinas,²⁷ carbohidratos,²⁸ prolinoles²⁹ y aminas quirales³⁰ que han dado excelentes resultados en otras reacciones clásicas (**Figura 4**).

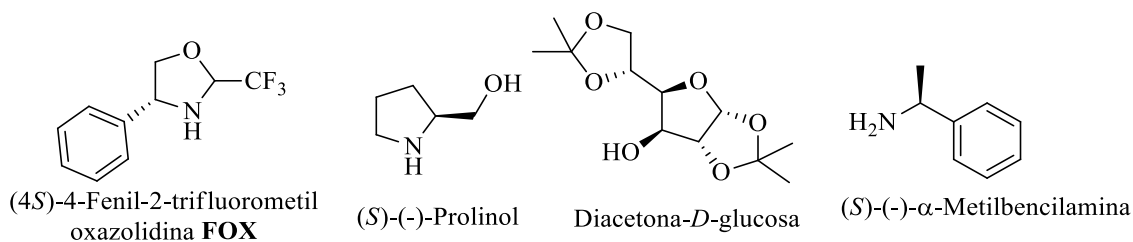
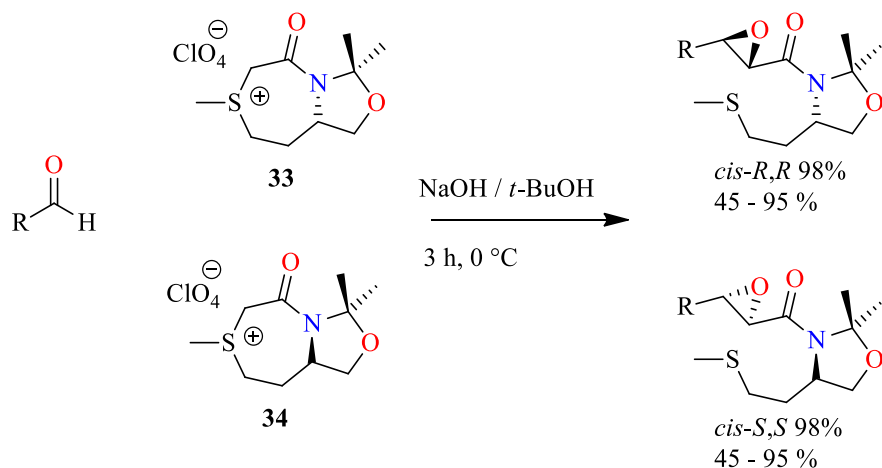


Figura 4. Auxiliares quirales aplicados a la síntesis directa de amidas glicídicas sin resultados satisfactorios.

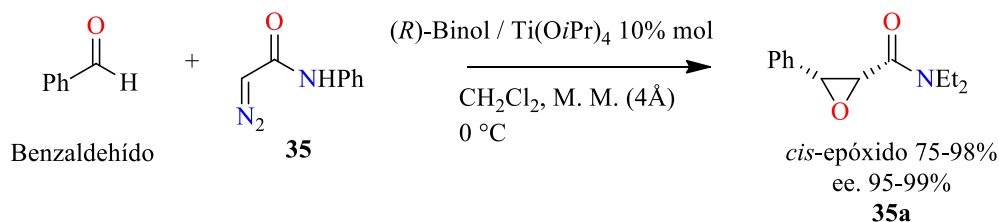
Aquellas reacciones orgánicas estereoselectivas en donde la estereoquímica del nuevo centro quiral se genera a expensas de la estereoquímica del sustrato se dice que son transformaciones estereoselectivas controladas por el sustrato.³¹ Existe mucho trabajo sobre la síntesis asimétrica de amidas glicídicas controlada por el sustrato. Uno de estos trabajos es de Sarabia y colaboradores, quien en el año 2009,³² valiéndose de una reacción tipo Darzen sobre las sales de sulfonio bicíclicas **33** y **34**, logró la síntesis de una serie de amidas glicídicas en

rendimientos desde moderados hasta excelentes y con alta diastereoselectividad (**Esquema 9**).



Esquema 9. Síntesis asimétrica de amidas glicídicas mediada por el sustrato.

Existe otra aproximación para lograr una síntesis estereoselectiva y es conocida como reacción regida por el reactivo. Para este caso se consideran a los catalizadores quirales como el reactivo que determina la estereoquímica del nuevo centro quiral. Nuevamente, en el caso de amidas glicídicas se ha trabajado intensamente, y un trabajo interesante es el reportado por Gong³³, quien a través de una reacción clásica de Darzen sobre diazoacetamidas utilizó un complejo de tetraisopropóxido de titanio con (*R*)-**Binol** formado *in situ* para obtener las amidas glicídicas *cis* con rendimientos de 75 al 98% y 95–99% ee (**Esquema 10**).



Esquema 10. Síntesis asimétrica de amidas glicídicas regida por el reactivo.

La estrategia que más se ha explotado sobre nuestro método directo para la síntesis de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias es la reacción estereoselectiva regida por el sustrato, enlazando un auxiliar quiral directamente al átomo de nitrógeno. Aunque los resultados han sido poco alentadores, aun no se ha explotado la alternativa de tener un centro

asimétrico en la posición adyacente inmediata al doble enlace, por lo tanto, se plantea lo siguiente.

I.3 Objetivo y plan retrosintético

I.3.1 Objetivo General

Llevar a cabo la primera síntesis total de la 3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermethistina **9** aprovechando el protocolo para la síntesis directa de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias y asignar la configuración absoluta de dicha piperamida.

I.3.2 Objetivos Particulares

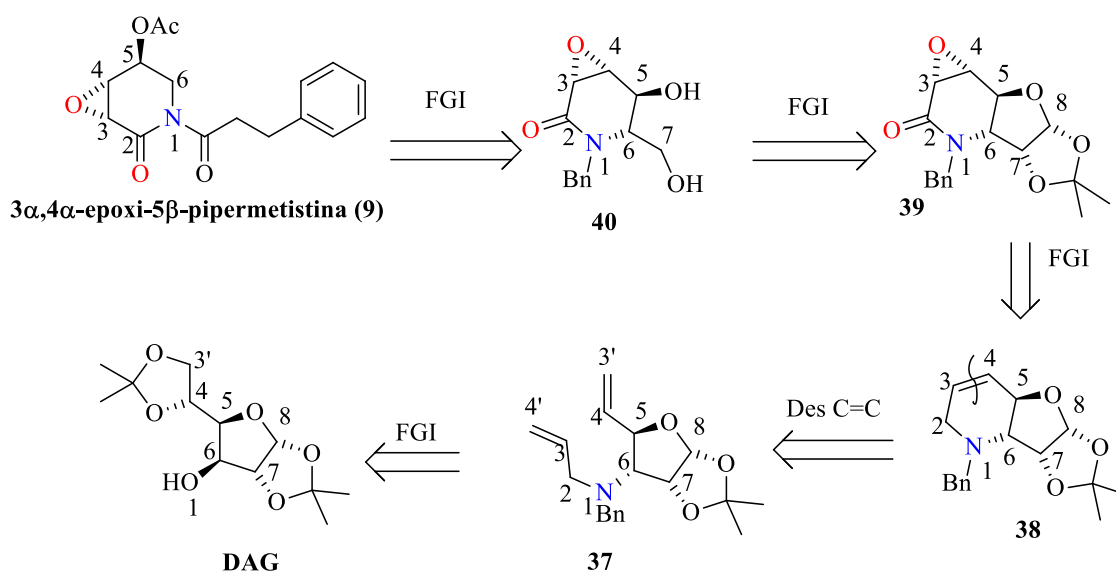
Lograr la síntesis del precursor quiral 3,4-deshidropiperidina haciendo uso de materias primas sencillas, económicas y de alta disponibilidad.

Apoyándonos en el “Chiron Approach”, o de un auxiliar quiral, lograr la primera doble oxidación directa diastereoselectiva de 3,4-deshidropiperidinas a sus correspondientes 3,4-epoxi- δ -lactamas.

I.3.3 Análisis retrosintético

Basado en el análisis espectroscópico del compuesto natural **9**, Tang propuso una configuración relativa *trans*- entre los hidrógenos H4 y H5. Planteamos que una forma de acceder a la 3,4-epoxi- δ -piperidona con esta estereoquímica es a través del equivalente sintético **40** tras llevar a cabo una β -fragmentación en C6, una *O*-acetilación, desbencilación y *N*-acilación con ácido hidrocinámico. El equivalente sintético **40** posee una estructura carbonada ya estudiada por nuestro grupo de trabajo³⁴ y se puede acceder a éste a través de una hidrólisis, oxidación y reducción sobre los carbonos 7 y 8 del quirón **39**. Por tanto, el quirón **39** sería crucial para lograr el objetivo de asignar la configuración absoluta del producto natural ya que la conformación del tetracíclo facilitaría el análisis conformacional para determinar la relación entre H4, H5 y H6. Analizando la estructura **39**, se logra

identificar el fragmento 3,4-epoxi- δ -lactama cuya obtención sería sencilla partiendo de la 3,4-deshidropiperidina **38** sometiéndola a una oxidación tándem estereoselectiva donde el furano orientaría la formación del oxirano en una relación *trans*. Cuando realizamos la operación de desconexión sobre la dideshidropiperidina **38**, encontramos que la amina bisolefínica **37** puede ser su precursor después de someterse a una RCM. La amina **37** posee una marcada similitud con la estructura carbonada de varios carbohidratos (Glucosa, Xilosa, Alosa) y por tanto podemos elegir alguno de ellos como fuente natural de quiralidad y someterlos a transformaciones como aminación reductiva estereoselectiva e hidrólisis-oxidación-olefinación de Wittig (SHOWO). Básicamente, la diacetona-*D*-glucosa (**DAG**) sería la fuente natural de quiralidad que permitirá la obtención directa y diastereoselectiva del quirón **39**, así como la asignación de la configuración absoluta, manteniendo la integridad del centro quiral en C5 (*Esquema 11*).



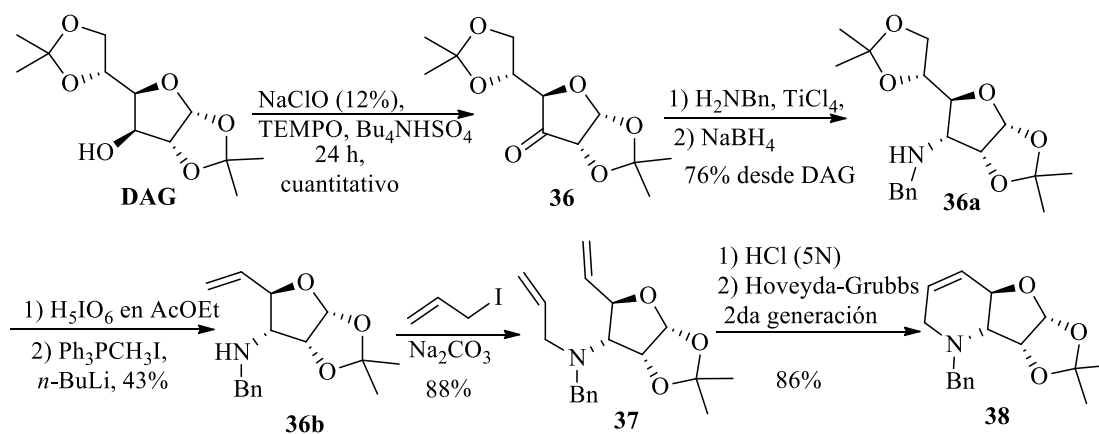
Esquema 11. Estrategia del quirón para la obtención de 3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermetistina 9.

I.4 Discusión de resultados

En la década de los 80's, Stephen Hanessian introdujo el término "estrategia del quirón o Chiron Approach en inglés" para abordar la estrategia que involucra el análisis retrosintético de una molécula objetivo (planteado por E. J. Corey) con una fuente natural de quiralidad como materia de partida para acceder a los precursores quirales (quirones) que darían origen

a la molécula objetivo.³⁵ Nuestros objetivos planteados podrían lograrse partiendo de una fuente natural de bajo costo, con estereoquímica bien definida como los carbohidratos, o sea haciendo uso de un quirón.

Por lo tanto, la piperidina conformacionalmente restringida **38** se logró después de seis transformaciones básicas a partir de la 1,2,5,6-di-*O*-isopropiliden- α -*D*-glucofuranosa (**DAG**). La primera transformación se basó en una variante del protocolo de Okada,³⁶ para la obtención de cetonas a partir de alcoholes secundarios utilizando TEMPO y NaClO. En la versión de Okada se utilizaron cantidades catalíticas de TEMPO (0.01 equiv), también cantidades catalíticas de sulfato ácido de tetrabutilamonio (TBAHS, 0.05 equiv), como agente de transferencia de fase y cantidades equimolares de NaClO pentahidratado (1.2 equiv) como cooxidante. Con esa metodología, Okada logró la transformación cuantitativa de alcoholes secundarios a sus correspondientes cetonas. En nuestra versión, utilizamos NaClO al 12% en H₂O y, aunque Okada reportó que esa solución no funcionó de manera óptima, nosotros superamos el inconveniente del bajo rendimiento incrementando los equivalentes de TEMPO (0.2 equiv), TBAHS (0.2 equiv) y la adición del hipoclorito acuoso (2.0 equiv) se realizó en cinco porciones con intervalos de una hora. De esta manera se obtuvo la cetona **36** en rendimiento cuantitativo (*Esquema 11*).

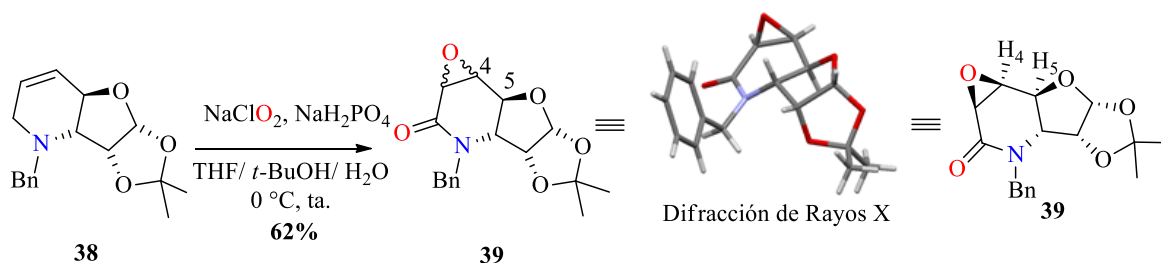


Esquema 11. Etapa sintética inicial hasta la obtención de la dehidropiperidina 38.

Después, la cetona se sometió a una aminación reductiva utilizando bencilamina (H₂NBn) y tetracloruro de titanio (TiCl₄) para obtener la imina correspondiente. La imina se colocó en

medio reductor de NaBH_4 y metanol y después de 24 h se logró obtener la amina secundaria **36a**. El intermediario **36a** fue sometido a un protocolo SHOWO³⁷ (Sequential Hydrolysis Oxidation Wittig Olefination) con ácido peryódico como oxidante para promover una deshomologación en las posiciones 5 y 6 del carbohidrato y obtener el aldehído correspondiente. Una reacción de Wittig con yoduro de trifenilmetilfosfonio en medio básico permitió obtener la olefina **36b** en rendimiento moderado. Después de obtener la amina secundaria **36b**, se realizó una alquilación en medio básico con yoduro de alilo para obtener finalmente la *bis*-olefina **37** en buen rendimiento. Para llevar a cabo la reacción de cerradura de anillo se trabajó en la preparación del clorhidrato de la amina **37**, debido a que los compuestos nitrogenados con alto carácter básico presentan inconvenientes en reacciones que involucran metales de transición.³⁸ El clorhidrato resultante fue transformado a la deshidropiperidina **38** con el catalizador de Hoveyda-Grubbs (*Esquema 11*).

Con la pieza clave para probar la estrategia de síntesis diastereoselectiva de amidas glicídicas regida por el sustrato, se aplicó la doble oxidación selectiva con clorito de sodio para obtener la 3,4-epoxi- δ -lactama **39** en un solo paso. Selectivamente, la reacción ofreció rápidamente un solo producto de oxidación en buen rendimiento (75%) (*Esquema 12*), y la formación del fragmento 3,4-epoxi- δ -lactámico se confirmó por espectroscopía de RMN. Aunque el análisis por ¹H-RMN bidimensional no logró esclarecer la relación entre H4 y H5, el compuesto proporcionó un monocristal después de recristalizarlo en disolvente mixto CH_2Cl_2 / Hexano.

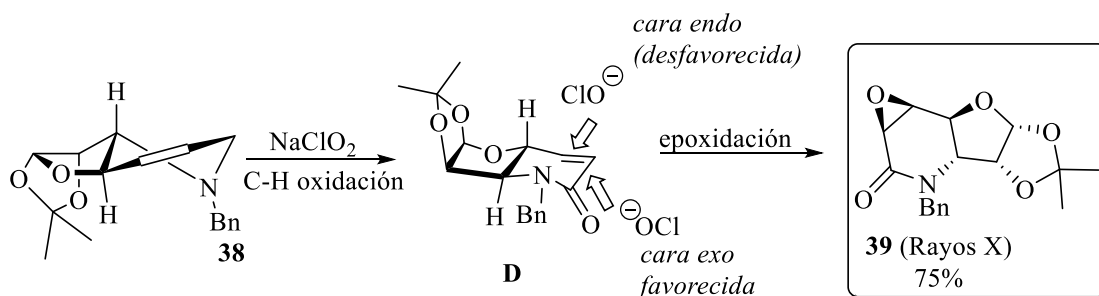


Esquema 12. Primera oxidación directa diastereoselectiva con el uso de clorito de sodio.

El análisis por difracción de rayos X finalmente develó la estereoquímica absoluta del quirón **39** y desde luego nos proporcionó la relación entre H4 y H5 que, para sorpresa nuestra, el

sustrato **38** no se transformó como se había planeado, y la relación entre los hidrógenos de interés resultó ser *cis* (**Esquema 12**).

En la conformación de la 3,4-deshidropiperidina **38** que se muestra en el **Esquema 13** se puede observar que la cara π *anti* al furano es la menos impedida; sin embargo, el producto de doble oxidación presentó una relación *cis* oxirano-furano, lo cual nos obligó a considerar al intermediario **D** como resultado de la oxidación C-H y, la conformación más probable de éste será la que se presenta en el **Esquema 13**. En este caso, el grupo isopropilideno posiblemente ejerce un efecto estérico que favorece la formación del epóxido en relación *cis* con el furano y no *trans* como inicialmente se analizó (**Esquema 13**).



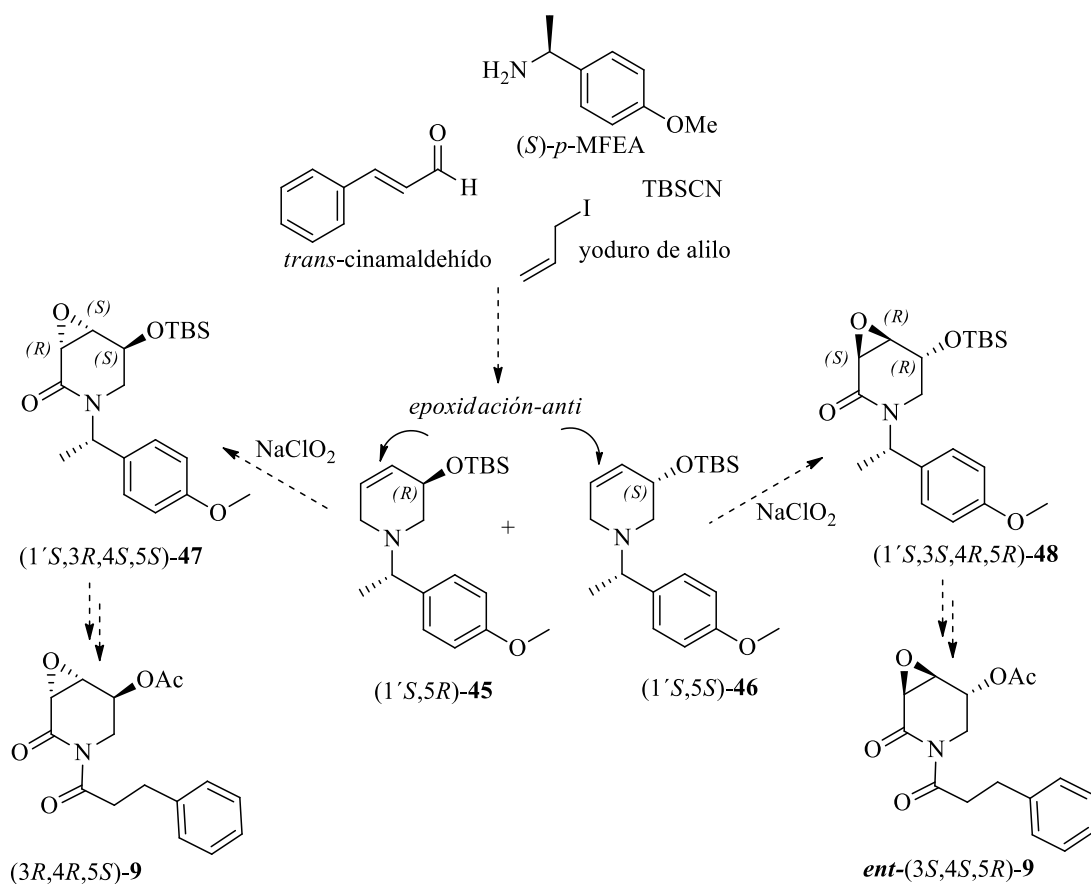
Esquema 13. Oxidación tándem y posible intermediario D que explica la alta diastereoselectividad y el producto *cis*-39.

1.4.1 Resolución quiral

Los resultados obtenidos para la síntesis de **9** a través del enfoque del quirón, sirvieron para demostrar que se puede llevar a cabo una oxidación tándem diastereoselectiva aprovechando el stereocontrol que puede proporcionar el sustrato con un centro asimétrico en la posición alílica. Pero en vista de haber sintetizado un quirón con la estereoquímica no deseada, cambiamos la táctica para acceder al epoxialcaloide objetivo.

Realizando una estrategia sintética, se planeó acceder al compuesto natural **9** a través de las 4,5-dideshidropiperidinas (1'*S*,5*R*)-**45** o (1'*S*,5*S*)-**46** y estas a su vez tendrían que sintetizarse utilizando sustratos de bajo costo y de alta disponibilidad, como el *trans*-cinamaldehído (**Esquema 14**). Otro aspecto necesario para obtener por separado a los diastereoisómeros **45** y **46** fue una fuente quiral adecuada para poder diferenciarlos y separarlos por técnicas

cromatográficas. Entonces se pensó en el uso de la amina quiral (*S*)-*p*-MFEA la cual ya había rendido buenos resultados en la síntesis de la tadanalactama. El fragmento (*S*)-*p*-metoxi- α -metilbencilo fue introducido estratégicamente para poder asignar la estereoquímica de alguno de los intermediarios clave y, adicionalmente, removerlo en las últimas etapas de la síntesis en condiciones oxidantes, debido a que el epóxido es sensible a condiciones reductoras.



Esquema 14. Táctica del agente de resolución quiral para la obtención de la 3,4-epoxi-5-pipermetistina 9.

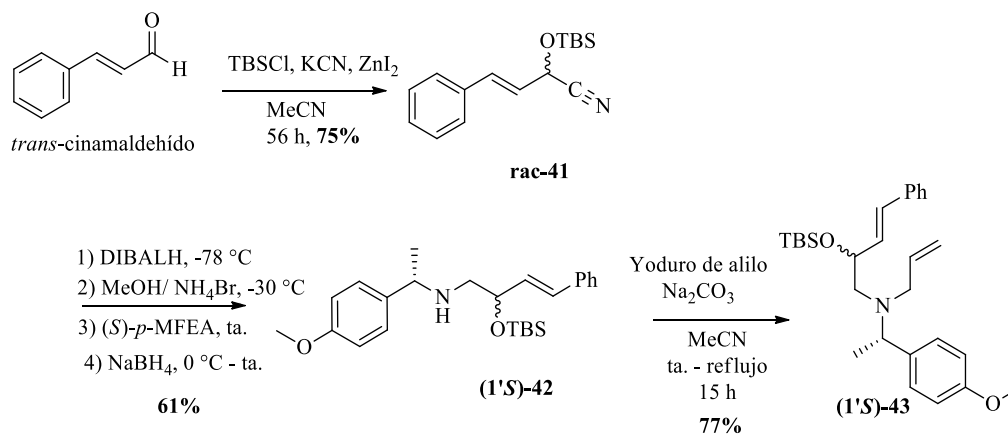
Ya se ha descrito en la primera parte de este trabajo la nula diastereoselectividad que proporcionan los fragmentos quirales unidos directamente al átomo de nitrógeno y, por tal razón en nuestro trabajo decidimos no considerar a la (*S*)-*p*-MFEA como un auxiliar quiral debido a que dos de los requisitos con los que debe cumplir³⁹ son: a) la reacción debe ser altamente diastereoselectiva ($\geq 85\%$) y b) el auxiliar quiral debe recuperarse en buen

rendimiento y sin racemizarse. Entonces consideramos que el término “agente de resolución quiral” es más adecuado para referirnos a la amina quiral. En esta nueva estrategia el sustituyente *O*-sililado en C3 controlaría el curso estereoquímico de la oxidación tándem, para proporcionar la 3,4-epoxi- δ -lactama con relación *trans* entre H4 y H5.

Después de obtener diastereoselectivamente a las 3,4-epoxi- δ -lactamas, se seguiría una serie de reacciones clásicas como acetilación, desbencilación y acilación que debería proporcionarnos la estructura propuesta para la 3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermetistina **9**.

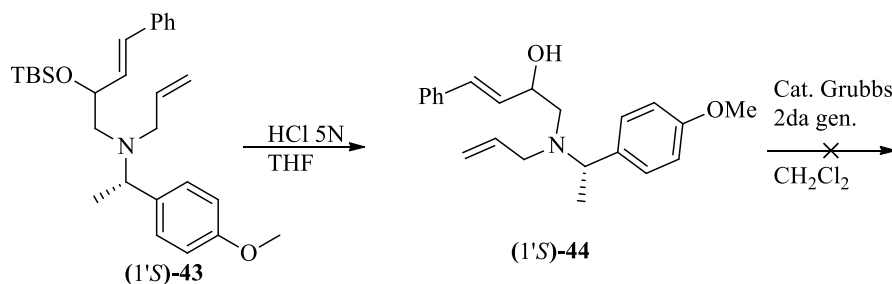
I.4.2 Discusión de resultados de la estrategia de resolución quiral

Una reacción de cianosililación de aldehídos ayudó en la génesis de esta estrategia. Como se planteó en el *Esquema 14*, utilizamos al *trans*-cinamaldehído como material de partida. Éste se sometió a una cianosililación utilizando la metodología de Heilmann;⁴⁰ cianuro de potasio (KCN), yoduro de zinc (ZnI₂) y cloruro de *ter*-butildimetilsilano (TBSCl) para obtener la cianohidrina *O*-sililada *rac*-**41** *in situ* en un rendimiento de 75%. La siguiente secuencia fue útil para introducir el fragmento amino quiral, y consistió en una reducción del nitrilo a la correspondiente imina primaria con hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBALH) a -78 °C. El producto de reducción en presencia de (*S*)-*p*-MFEA y bromuro de amonio sufrió una transiminación gracias a que la imina secundaria resultante es más estable que la imina primaria.⁴¹ Después de obtener la imina secundaria, la reducción con NaBH₄ a temperatura ambiente,⁴² proporcionó el par diastereoisomérico (1'*S*)-**42** en un rendimiento del 61%. Las técnicas cromatográficas clásicas no fueron útiles en la separación del par diastereoisomérico, así que se sometieron juntos a una reacción de alquilación en medio básico para obtener el par *N*-alquilado (1'*S*)-**43** en 77% de rendimiento (*Esquema 15*).



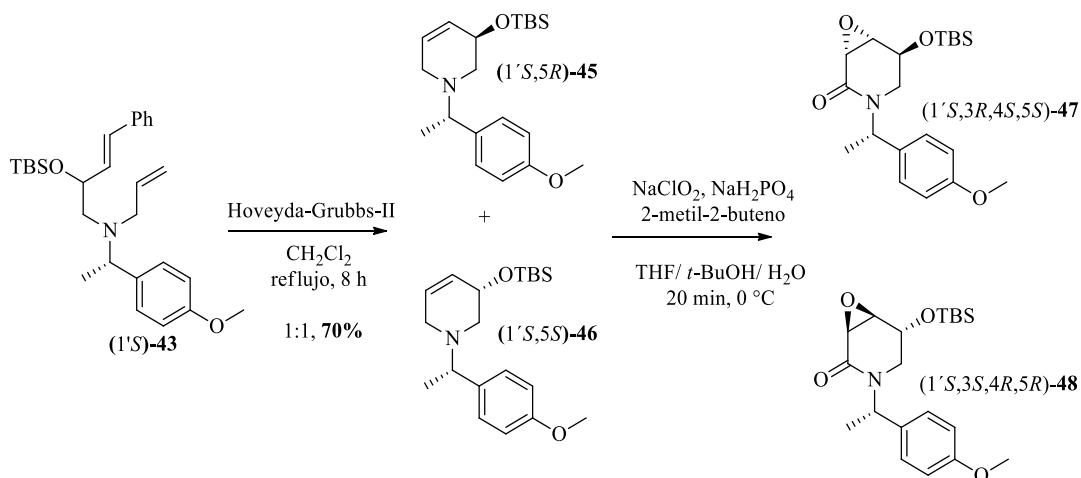
Esquema 15. Primera fase de la estrategia del resolutor quiral para la síntesis de la epoxipermethistina.

Nuevamente, el par (1'S)-**43** resultó inseparable por cromatografía en columna y debido a esto, se realizó la metátesis de cierre de anillo utilizando la mezcla de ambos diastereoisómeros. En este punto se quiso evitar el problema que normalmente conlleva trabajar aminas con catalizador de Grubbs y, una manera adecuada de evitar la interacción del par de electrones no enlazante del nitrógeno es tratar a la amina con ácido clorhídrico para obtener su clorhidrato. Desafortunadamente, cuando utilizamos una solución ácida de THF/HCl (5N) sobre nuestros sustratos sililados, obtuvimos solamente los aminoalcoholes (1'S)-**44** (*Esquema 16*) los cuales resultaron ser nulamente reactivos en presencia del catalizador de Grubbs.



Esquema 16. Secuencia infructuosa en la reacción de cierre de anillo.

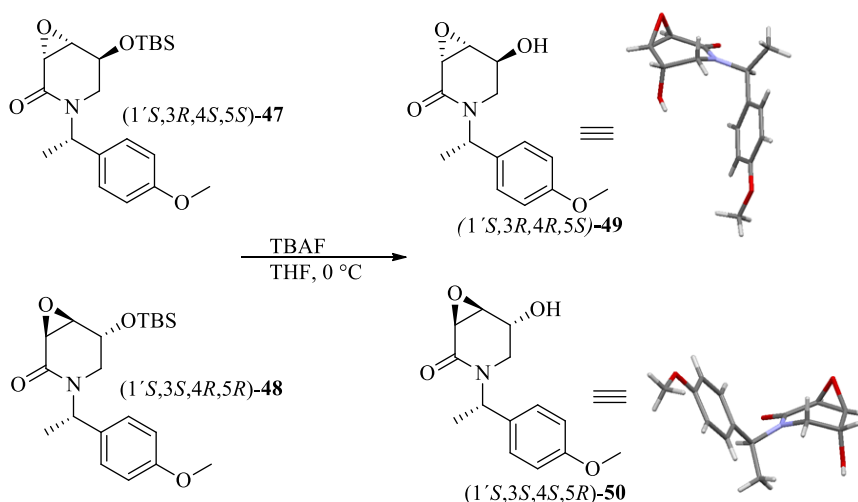
En vista de que el medio ácido removió el grupo *ter*-butildimetilsililo generando problemas para la ciclación del par de dienos, decidimos seguir el procedimiento reportado por Brussee.⁴³ Este procedimiento requirió sólo de 4% en peso del catalizador de Hoveyda-Grubbs junto con (1′*S*)-**43** a reflujo para proporcionar los productos de ciclación. De esta manera, llegamos a los diastereoisómeros (1′*S*,5*R*)-**45** y (1′*S*,5*S*)-**46** en un rendimiento del 70% y, en esta etapa, el par diastereoisomérico sí pudo separarse por CC permitiendo que cada compuesto se sometiera por separado a la oxidación tándem con NaClO₂ (*Esquema 17*).



Esquema 17. Aplicación estratégica de la metátesis de cerradura de anillo y oxidación tándem con clorito de sodio sobre las dehidropiperidinas quirales.

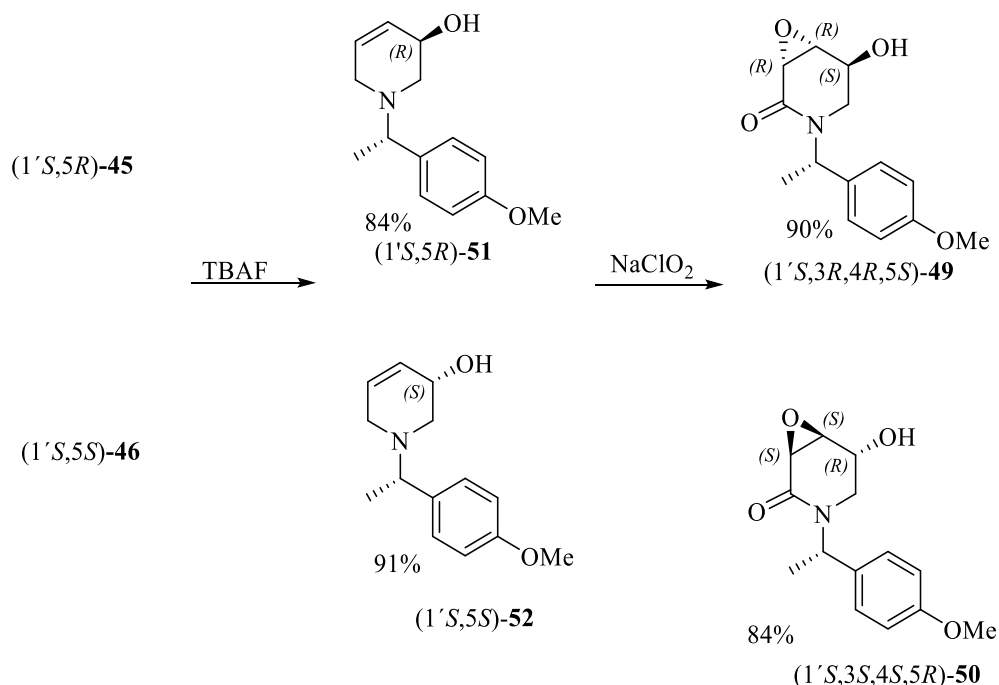
En las condiciones estandarizadas de reacción, la deshidropiperidina (1′*S*,5*R*)-**45** se transformó exclusivamente a la 3,4-epoxi- δ -lactama (1′*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-**47** en 90% de rendimiento. El análisis detallado del crudo de reacción por ¹H RMN demostró la existencia de un solo producto de oxidación. También al someter el diastereoisómero (1′*S*,5*S*)-**46** al medio oxidante se obtuvo únicamente la 3,4-epoxi- δ -lactama (1′*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**48** en 80% de rendimiento (nunca se observó la presencia de algún otro diastereoisómero en proporciones menores). Por el análisis de los crudos de reacción y el rendimiento de los productos concluimos que nuestra doble oxidación tándem resultó altamente diastereoselectiva sobre las 3,4-deshidropiperidinas-5-sustituídas (*Esquema 16*).

La remoción del grupo *ter*-butildimetil sililo con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF anhidro de los productos de oxidación, ofreció las 3,4-epoxi-5-hidroxi- δ -lactamas (1'*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-**49** y (1'*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-**50** en rendimiento similar ~80% como cristales blancos. Los monocristales de ambas 5-hidroxi- δ -lactamas permitieron que a través de un análisis por difracción de rayos-X se lograra esclarecer la relación entre los hidrógenos H4 y H5 (*trans*) y la configuración absoluta de todos los centros estereogénicos en la estructura bicíclica (*Esquema 17*). Una vez establecida la configuración absoluta de los productos (1'*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-**49** y (1'*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-**50**, la configuración de los precursores pudo asignarse sin ninguna ambigüedad por correlación química.



Esquema 17. Obtención de las 5-hidroxi- δ -lactamas y su estructura obtenida por difracción de rayos X.

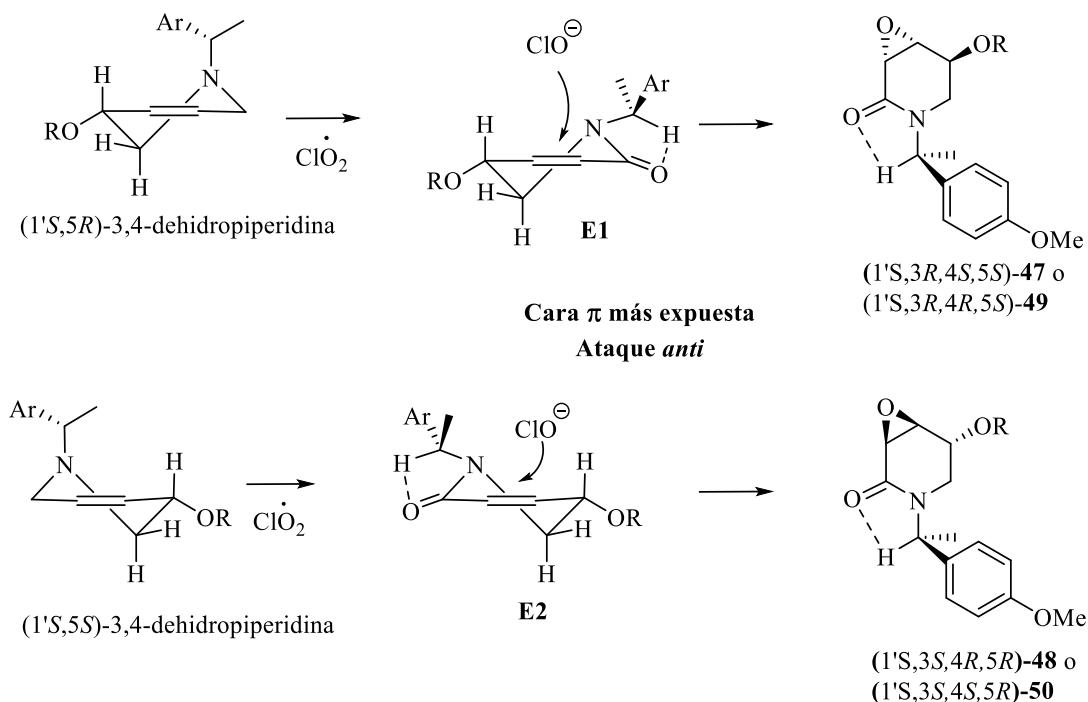
Con la finalidad de establecer una secuencia mecanística de la oxidación diastereoselectiva, también sobre (1'*S*,5*R*)-**45** y (1'*S*,5*S*)-**46** se realizó la remoción del grupo *ter*-butildimetil sililo con TBAF en THF anhidro, obteniendo de esta manera las 3,4-deshidro-5-hidroxipiperidinas (1'*S*,5*R*)-**51** y (1'*S*,5*S*)-**52** en rendimiento de 84% y 90% respectivamente (*Esquema 18*). Los nuevos sustratos se ensayaron en las condiciones clásicas de obtención directa de amidas glicídicas y de manera sorprendente proporcionaron los productos de doble oxidación (1'*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-**49** y (1'*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-**50** en buenos rendimientos y alta diastereoselectividad.



Esquema 18. Ensayo sobre las 3,4-deshidro-5-hidroxi-piperidinas para la síntesis directa de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias.

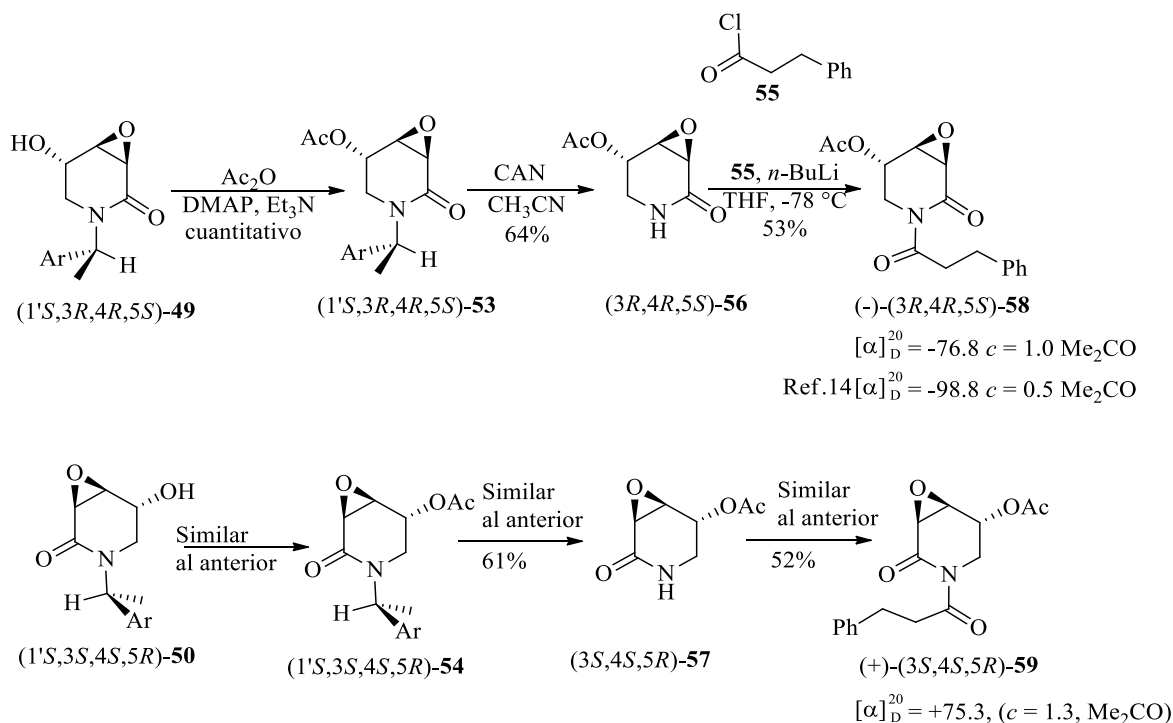
En la literatura existen protocolos altamente diastereoselectivos para epoxidación de alcoholes alílicos que proporcionan el producto de epoxidación *anti* a grupos voluminosos *O*-sililo,⁴⁴ en esos trabajos los efectos estéricos generados por el grupo voluminoso en la posición alílica son los rectores de la diastereoselectividad. Nuestra oxidación tándem podría deber su alta diastereoselectividad también solo a efectos estéricos. Sin embargo, la epoxidación diastereoselectiva *anti* al grupo hidroxilo es rara en la mayoría de las metodologías.⁴⁵ Por lo tanto los resultados en la oxidación de **45**, **46**, **51** y **52** tuvo que ser analizada con mayor precisión aprovechando la secuencia de reacción aceptada previamente.^{xvi} La manera en que se llevaría a cabo el proceso tándem puede ser la siguiente: a) existe una primera etapa de oxidación alílica por dióxido de cloro y se produce una amida α,β -insaturada **E**, b) esta amida sufrirá la epoxidación *anti* al grupo hidroxilo, determinada por la conformación de más baja energía que no sólo implica el confórmero con menores interacciones estéricas, sino quizá, otro efecto estabilizador de puente de hidrógeno no

clásico entre el carbonilo y el hidrógeno benfílico (**Esquema 19**).⁴⁶ El paso de epoxidación se llevaría a cabo por el hipoclorito generado al reducir el dióxido de cloro.



Esquema 19. Secuencia de oxidación *tándem* diastereoselectiva sobre 3,4-dehidropiperidinas-5-sustituidas.

Las 3,4-epoxi-5-hidroxi- δ -lactamas se acetilaron en medio básico con anhídrido acético produciendo los compuestos (1'S,3R,4R,5S)-**53** y (1'S,3S,4S,5R)-**54** como cristales blancos en rendimientos cuantitativos y cada producto se desbenciló en condiciones oxidativas en presencia de nitrato de amonio cérico, obteniendo los enantiómeros (3R,4R,5S)-**56** y (3S,4S,5R)-**57** en rendimiento del 61% y 64%, respectivamente (**Esquema 20**). La última transformación en esta serie de reacciones fue la *N*-acilación de las 3,4-epoxi-5-acetiloxi- δ -lactamas con cloruro de hidrocinaamilo **55**, el cual se preparó a partir del ácido *trans*-cinámico mediante hidrogenación catalítica con hidróxido de paladio [Pd(OH)₂], en atmósfera de H₂ y posterior tratamiento con cloruro de oxalilo y DMF en CH₂Cl₂ proporcionando el halogenuro de acilo **55**.



Esquema 20. Serie de reacciones clásicas para la síntesis total de la estructura propuesta $3\alpha,4\alpha$ -epoxi- 5β -pipermetistina **9** y su enantiómero.

La *N*-acilación de $(3R,4R,5S)$ -**56** con **55** en medio básico a -78°C en THF, produjo el compuesto acilado en un rendimiento del 50%. De forma similar, el enantiómero **57** se transformó al sustrato *N*-acilado **59** y de esta manera se accedió al par enantiomérico con estructura carbonada planteada (**Esquema 20**).

Los productos *N*-acilados $(3R,4R,5S)$ -**58** y $(3S,4S,5R)$ -**59** fueron caracterizados por ^1H RMN y ^{13}C RMN en acetona deuterada ($\text{CO}(\text{CD}_3)_2$) observándose el mismo patrón de multiplicidad y desplazamiento químico que la $3\alpha,4\alpha$ -epoxi- 5β -pipermetistina **9** reportado por Tang (**Figura 5**, **Figura 6** y **Tabla 1**). Además, la rotación óptica de $(3R,4R,5S)$ -**58** mostró un valor de $[\alpha]_D^{20} = -76.8$, ($c = 1.0$, Me_2CO) ligeramente menor al reportado, pero con el mismo signo $[\alpha]_D^{20} = -98.8$, ($c = 0.5$, Me_2CO). Por su parte, el enantiómero $(3S,4S,5R)$ -**59** se aisló como un líquido viscoso con una rotación óptica de $[\alpha]_D^{20} = +75.3$, ($c = 1.3$, Me_2CO).

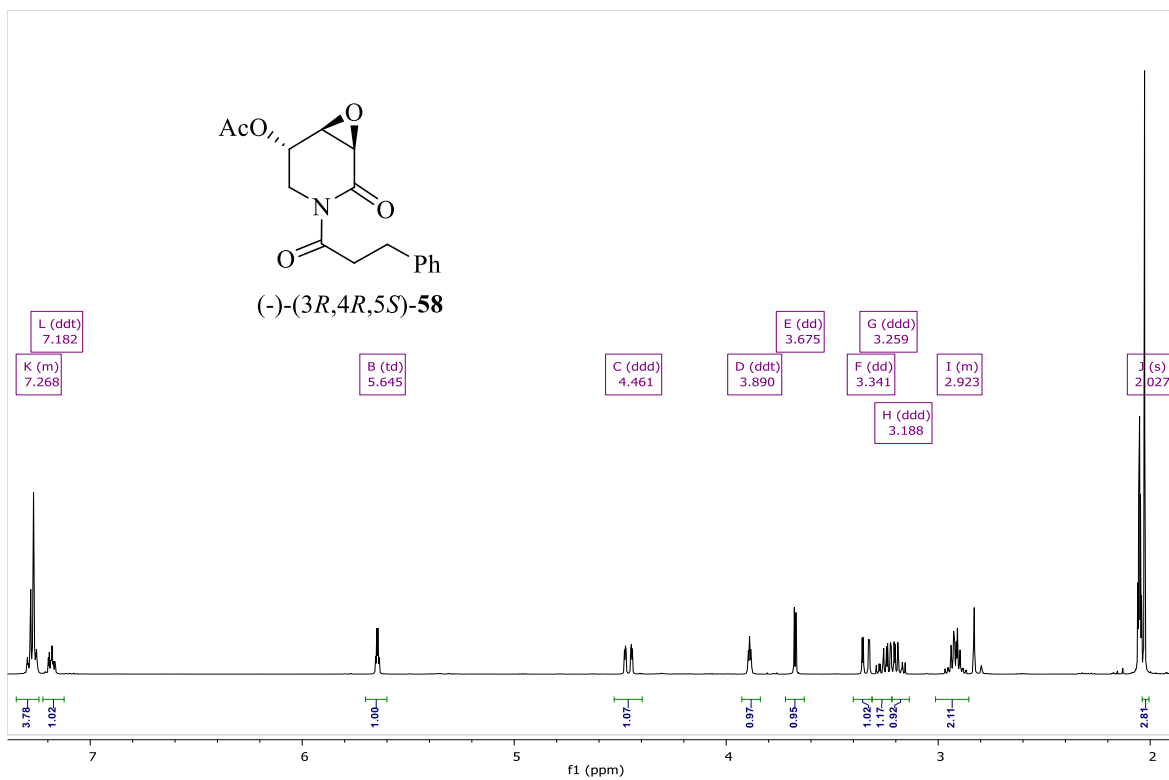


Figura 5. Espectro ^1H RMN del compuesto (3R,4R,5S)-58 en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

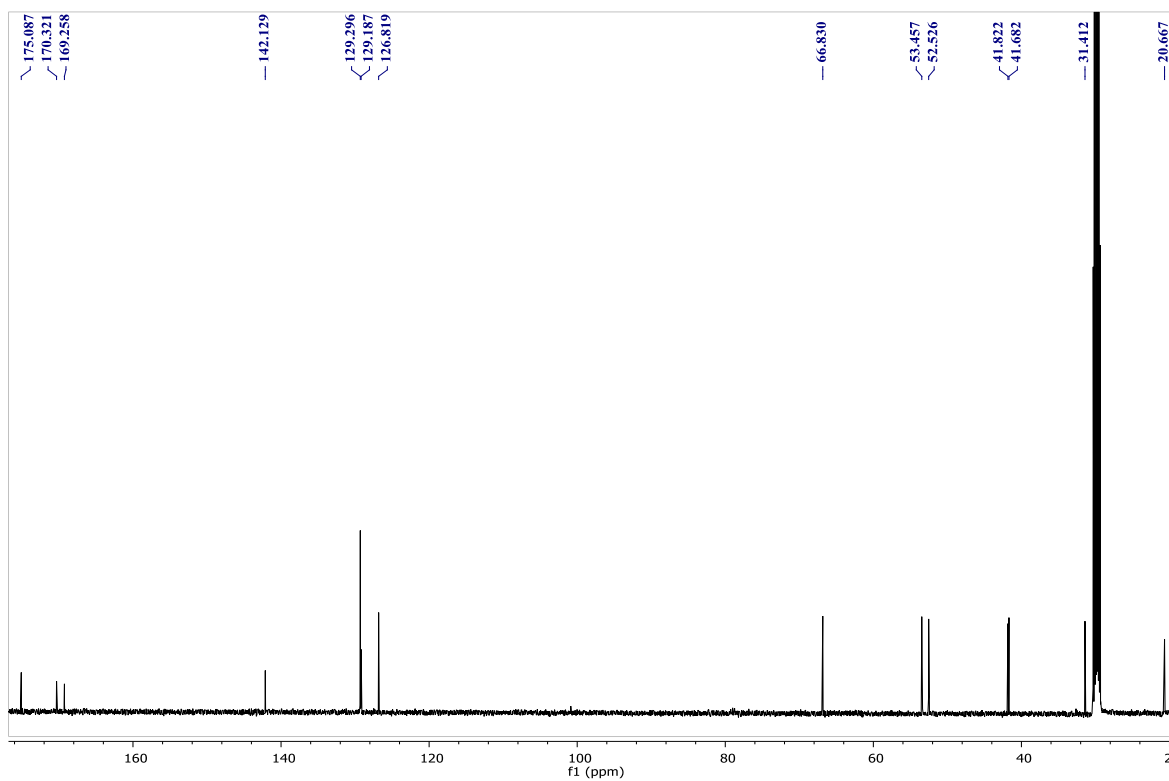


Figura 6. Espectro ^{13}C RMN del compuesto (3R,4R,5S)-58 en $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$.

Tabla 1. Datos espectroscópicos reportados vs obtenidos en la síntesis total de la estructura propuesta de la 3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermetistina **9**.

C#	δ (ppm) reportados ⁴²		δ (ppm) obtenidos	
	¹³ C	¹ H	¹³ C	¹ H
2	169.2	-----	169.2	-----
3	52.5	3.67 (d, $J = 4.0$ Hz)	52.5	3.67 (dd, $J = 4.0, 0.5$ Hz)
4	53.4	3.88 (ddd, $J = 4.0, 3.1, 1.4$ Hz)	53.4	3.89 (ddd, $J = 4.0, 3.0, 1.5$ Hz)
5	66.8	5.64 (ddd, $J = 3.1, 2.6, 2.4$ Hz)	66.8	5.64 (ddd, $J = 4.0, 2.5, 1.0$ Hz)
6	41.8	4.45 (ddd, $J = 14.9, 2.4, 1.4$ Hz) 3.33(dd, $J = 14.9, 2.6$ Hz)	41.8	4.46 (ddd, $J = 15.0, 2.5, 1.5$ Hz) 3.34 (dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz)
7	175.0	-----	175.0	-----
8	41.7	3.24 (ddd, $J = 17.5, 9.1, 6.6$ Hz) 3.17 (ddd, $J = 17.5, 8.6, 6.6$ Hz)	41.6	3.25 (ddd, $J = 17.5, 9.0, 6.5$ Hz) 3.18 (ddd, $J = 17.5, 8.5, 6.5$ Hz)
9	31.3	2.91 (m)	31.4	2.92 (m)
10	142.1	-----	142.1	-----
11, 15	129.3	7.26 (m)	129.2	7.26 (m)
12, 14	129.1	7.26 (m)	129.1	
13	126.8	7.17 (m)	126.8	7.18 (m)
CH₃-C=O	170.3	-----	170.3	-----
C\barH₃-C=O	20.6	2.02 (s)	20.6	2.02 (s)
3α,4α-Epoxi-5β-pipermetistina			58 [α] _D ²⁰ = -76.8, ($c = 1.0, \text{Me}_2\text{CO}$)	
[α] _D ²⁰ = -98.8, ($c=0.5, \text{Me}_2\text{CO}$)			59 [α] _D ²⁰ = +75.3, ($c = 1.3, \text{Me}_2\text{CO}$)	

La comparación de datos espectroscópicos confirmó la obtención de la estructura propuesta en el año 2003 para el compuesto natural **9**, adicionalmente la magnitud de rotación óptica coincidió con el compuesto (3*R*,4*R*,5*S*)-**58** por lo que podemos estar seguros de que **9** posee la estereoquímica con los descriptores (3*R*,4*R*,5*S*) y que (3*S*,4*S*,5*R*)-**59** es el enantiómero de **9** (*ent*-**9**).

I.5 Conclusiones

Se desarrolló el primer protocolo diastereoselectivo para la obtención de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias aprovechando la estrategia del ‘curso estereoquímico regido por el sustrato’ acoplado con el uso de un agente de resolución quiral. En esta estrategia se obtuvieron resultados para establecer una epoxidación diastereoselectiva *anti* sobre alcoholes alílicos cíclicos de seis miembros, sin precedentes. Esta estrategia también nos condujo a lograr la primera síntesis total del producto natural **9**, así como la asignación de su configuración absoluta como (3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-epoxipipermethistina y la del enantiómero *ent-***9** como (3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-epoxipipermethistina.

I.6 Sección experimental

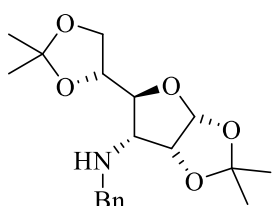
Generalidades:

Los reactivos obtenidos comercialmente fueron utilizados sin purificación adicional. La cromatografía en columna (CC) se realizó utilizando gel de sílice (200-300 mesh) y con los disolventes grado técnico recientemente destilados como se indica en el texto. Los puntos de fusión se determinaron sobre tubo capilar abierto y no fueron corregidos. La rotación óptica se midió en un polarímetro digital usando la línea D del sodio (589 nm) a 20 °C y se reportan como grados. Las concentraciones están dadas en g/100 mL. A menos que se establezca algo más, los espectros de ^1H RMN y ^{13}C RMN se obtuvieron en un equipo de 500 MHz. Todas las muestras se analizaron en CDCl_3 con TMS como referencia interna y utilizando una escala relativa en partes por millón (ppm), para el desplazamiento químico (δ) y Hz para las constantes de acoplamiento (J). La multiplicidad de señales se designa como sigue: s, señal simple; d, doble; t, triple; c, cuádruple; qu, quíntuple; m, múltiple; y a, señal ancha. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se adquirieron en modo de Impacto Electrónico (EI) utilizando un analizador de masas TOF, en modo fast-atom-bombardment (FAB) utilizando un analizador de masas QMS o en modo Ionización por Electrospray (ESI).

(3R)-N-Bencil-(3-desoxi-1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranos)-3-il amina (36a)

A una solución de DAG (5.00 g, 19.2 mmol), TEMPO (0.60 g, 3.84 mmol) y TBAHS (1.30 g, 3.84 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C se adicionó gota a gota una solución de NaOCl (23.8 mL, 38.4 mmol) al 12% en agua. La solución se agitó por una hora para después adicionar cuatro porciones de la misma solución de NaOCl (11.9 mL, 19.2 mmol) en intervalos de 2 h. La reacción se detuvo después de 24 h adicionando gota a gota una solución de NaOH (5 mL, 1N). Después de extraer con cloruro de metileno (4 x 10 mL), las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La cetona **9** correspondiente (6.00 g, 19.2 mmol) se obtuvo como un cristal rojizo y se sometió a la siguiente reacción sin purificación previa. Entonces, a un matraz de bola que contenía una solución de la cetona en THF seco (50 mL) a 0 °C se adicionó lentamente TiCl_4 (1.92 mL, 1.92 mmol, 1M solución en tolueno). Después, se agregó BnNH_2 (2.51 mL, 23.04 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Después de este periodo,

se filtraron las sales por celita lavando con AcOEt hasta dejar blancas las sales y el disolvente se removió a presión reducida. La imina correspondiente (7.2 g) se obtuvo como un sólido cristalino rojizo y fue reducida sin previa purificación. A una solución de imina en MeOH (50 mL) a 0 °C se adicionó una solución de NaBH₄ (1.79 g, 48 mmol) en MeOH (10 mL) en tres porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la reacción se detuvo evaporando el disolvente y adicionando solución saturada de NH₄Cl (5 mL), AcOEt (30 mL) y H₂O (5 mL). Los sólidos se lavaron con AcOEt (4 x 10 mL) y la porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida.

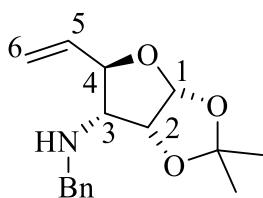


Finalmente, el crudo se purificó por CC utilizando una mezcla de hexano: AcOEt (5:1, v/v). **36a** se obtuvo como un sólido cristalino incoloro (5.09 g, 76%). Rf. = 0.53 (2:1 hexano/AcOEt); p. f. = 75-77 °C; $[\alpha]_D^{20} = +113.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.38 – 7.31 (m, 5H), 5.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.36 (td, $J = 7.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), (3.93 (dd, $J = 8.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.84 (dd, $J = 9.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.07 (dd, $J = 9.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 140.0 (*ipso*), 128.4 (*orto*), 128.1 (*meta*), 127.1 (*para*), 112.0 [(CH₃)₂C-], 109.5 [(CH₃)₂C-], 104.4 (C1), 78.9 (C4), 77.8 (C2), 75.6 (C5), 65.0 (C6), 61.0 (C3), 52.2 (PhCH₂-), 26.7 (-CH₃), 26.5 (-CH₃), 26.2 (-CH₃), 25.4 (-CH₃). HRMS-EI m/z [M]⁺: 349.1880 (calc. para C₁₉H₂₇NO₅, 349.1889).

(3aR,5R,6R,6aR)-N-Bencil-2,2-dimetil-5-viniltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-amina (36b)

A una solución de **36a** (0.75 g, 2.14 mmol) en AcOEt anhidro (15 mL) a 0 °C se adicionaron (0.97 g, 4.28 mmol) de H₅IO₆. Esta mezcla se agitó a 0 °C durante diez minutos y después durante 1.5 h. a temperatura ambiente. La reacción se detuvo adicionando solución acuosa saturada de NaHCO₃ (1.5 mL) y se separaron las fases haciendo lavados con salmuera (3 x 5 mL) a la porción orgánica, mientras que a la fase acuosa se realizaron extracciones con AcOEt (4 x 5 mL). Las porciones orgánicas se juntaron y secaron sobre Na₂SO₄ y el

disolvente se removió a presión reducida, después, el residuo fue disuelto en THF anhidro y se adicionó gota a gota a una solución del correspondiente iluro de fosforo el cual se preparó a partir de yoduro de metiltrifenilfosfonio (1.32 g, 3.1 mmol) y *n*-BuLi (2.58 mL, 3.1 mmol, 1.2 M solución en hexanos). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h y después se adicionó una solución saturada (3 mL) de NaHCO₃. Se separaron las fases haciendo extracciones sobre la porción acuosa con AcOEt (4 x 10 mL). Las porciones orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se removió a presión reducida en un rotavapor.



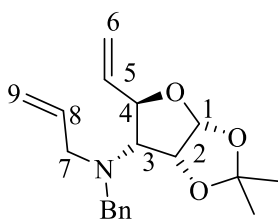
Después de la purificación por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 10:1, v/v) se obtuvieron 0.253 g (43%) de **36b** como un aceite viscoso de tonalidad amarilla. R_f = 0.47 (3:1 hexano/AcOEt); [α]_D²⁰ = +76.5, (*c* = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.37–7.30 (m, 4H), 7.27–7.23 (m, 1H), 5.86 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.5 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.45 (dt, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (ddd, *J* = 10.5, 1.5, 1.0 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 1.89 (s, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.35 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 139.9 (*ipso*), 135.3 (C5), 128.3 (*orto*), 128.0 (*meta*), 127.0 (*para*), 118.2 (C6), 111.8 [(CH₃)₂C-], 104.2 (C1), 80.7 (C4), 77.7 (C2), 65.1 (C3), 51.9 (PhCH₂-), 26.6 (-CH₃), 26.4 (-CH₃). HRMS-FAB *m/z* [M + H]⁺: 276.1596 (calc. para C₁₆H₂₂NO₃, 276.1599).

(3*aR*,5*R*,6*R*,6*aR*)-*N*-Alil-*N*-bencil-2,2-dimetil-5-viniltetrahidrofuro-[2,3-*d*]-[1,3]dioxol-6-amina (37)

A una mezcla de **36b** (0.18 g, 0.66 mmol) y Na₂CO₃ (0.33 g, 1.98 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) se adicionó gota a gota una solución de yoduro de alilo (0.121 mL, 1.98 mmol) en MeCN (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y después se llevó a reflujo por 2 h adicionales. Finalmente, el disolvente se removió en rotavapor a presión reducida y los sólidos resultantes se lavaron con AcOEt (5 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró en un rotavapor a presión reducida y se purificó por CC

(SiO₂, hexano/AcOEt, 17:1, v/v) para obtener 0.183 g (88%) de **37** como un líquido amarillo viscoso.

Rf. = 0.55 (8:1 hexano/AcOEt); $[\alpha]_D^{20} = +66.4$, ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃)

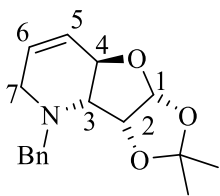


δ : 7.35–7.20 (m, 5H), 5.87–5.78 (m, 2H), 5.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.42 (dt, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.30 (dt, $J = 10.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.19 (ddd, $J = 17.0, 3.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.10 (ddd, $J = 10.5, 3.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.64 (dd, $J = 10.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.83 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 14.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 10.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ¹³C

RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 140.2 (*ipso*), 136.8 (C8), 135.9 (C5), 128.3 (*orto*), 128.1 (*meta*), 126.7 (*para*), 118.7 (C6), 116.9 (C9), 112.1 [(CH₃)₂C-], 103.8 (C1), 79.1 (C2), 76.5 (C4), 66.7 (C3), 55.2 (PhCH₂-), 54.8 (C7), 26.6 (-CH₃), 26.2 (-CH₃). HRMS-EI m/z [M]⁺: 315.1825 (calc. para C₁₉H₂₅NO₃, 315.1834).

(3aR,4aR,8aR,8bR)-8-Bencil-2,2-dimetil-3a,4a,7,8,8a,8b-hexahidro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-b]piridina (38)

Una mezcla de **37** (0.21 g, 0.68 mmol) y el catalizador de Hoveyda-Grubbs 1ra gen. (0.017 mg, 0.027 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) se sometió a reflujo durante 2 h, después el disolvente se removió en un rotavapor a presión reducida.

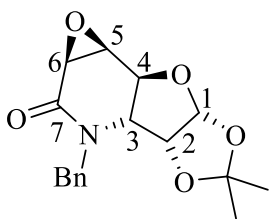


El residuo se purificó por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 15:1, v/v) para obtener 0.168 g (86%) de **38** como un sólido cristalino incoloro. Rf. = 0.55 (4:1 hexano/AcOEt); p. f. = 143-146 °C; $[\alpha]_D^{20} = +46.3$, ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.38–7.25 (m, 5H), 6.02 (ddd, $J = 10.5, 3.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.59 (ddt, $J = 10.0, 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.80 (td, $J = 4.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.62–4.58 (m, 1H), 4.27 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.28 (ddt, $J = 17.5, 3.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.79 (ddt, $J = 17.5, 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.30 (dd, $J = 9.0, 4.0$ Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 137.2 (*ipso*), 129.4 (*orto*), 128.2 (*meta*), 127.5 (C6), 127.3 (*para*), 125.4 (C5), 112.6 [(CH₃)₂C-], 106.1

(C1), 77.2 (C2), 74.0 (C4), 68.6 (C3), 59.1 (PhCH₂-), 54.1 (C7), 26.2 (-CH₃), 26.0 (-CH₃). HRMS-FAB m/z [M + H]⁺: 288.1608 (calc. para C₁₇H₂₂NO₃, 288.1600).

(1aS,3aR,3bR,6aR,7aS,7bS)-3-Bencil-5,5-dimetilhexahidro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-b]oxireno[2,3-d]piridin-2(1aH)-ona (cis-39)

A una mezcla de **38** (0.05 g, 0.17 mmol) NaH₂PO₄ (0.24 g, 1.29 mmol) a 0 °C en una mezcla de disolventes THF/*t*-BuOH/H₂O (3 mL/1.29 mL/1.29 mL) se adicionó NaClO₂ (0.12 g, 1.03 mmol) disuelto en H₂O (1 mL). La mezcla se agitó por 20 minutos y después, se adicionó lentamente una solución saturada de NaOH (1 mL). Después de lavar la fracción orgánica con salmuera (2 x 5 mL) y extraer la porción acuosa con AcOEt (4 x 10 mL), las fracciones orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 5:1, v/v) para obtener 0.040 g de **39** (75 %) como un cristal blanco.

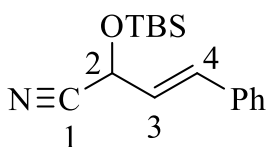


Rf. = 0.51 (1:1 hexano/AcOEt); p. f. = 148-150 °C; $[\alpha]_D^{20} = +4.8$ (*c* = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.38–7.23 (m, 5H), 5.77 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 15.5, 1.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.40 (td, *J* = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 3.86 (dt, *J* = 4.5, 0.5 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.40 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 166.9 (C7), 136.2 (*ipso*), 128.9 (*meta*), 127.6 (*para*), 127.3 (*orto*), 113.4 [(CH₃)₂C-], 106.1 (C1), 76.4 (C4), 75.8 (C2), 55.4 (C3), 51.6 (C5), 51.0 (C6), 46.7 (PhCH₂-), 26.1 (-CH₃), 26.1 (-CH₃). HRMS-FAB m/z [M + H]⁺: 318.1329 (calc. para C₁₇H₂₀NO₅, 318.1341).

2-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-4-fenilbut-3-en-nitrilo (rac-41)

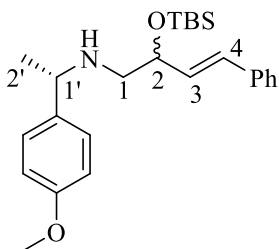
A una mezcla de KCN (1.95 g, 30 mmol), ZnI₂ (0.03 g, 0.10 mmol) y TBSCl (2.26 g, 15 mmol) en MeCN anhidro (6 mL) a temperatura ambiente, se adicionó *trans*-cinamaldehído (1.05 mL, 10 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante 10 h y después se dejó agitar por

38 h a temperatura ambiente. Se removió el disolvente a presión reducida y el residuo se lavó con AcOEt (3 x 15).



La porción orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 98:2, v/v) para obtener 3.15 g de *rac*-**41**³⁷ (77%) como un aceite verde amarillento. Rf. = 0.60 (9:1 hexano/AcOEt). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.42–7.29 (m, 5H), 6.81 (dd, *J* = 15.5, 1.5 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 16.0, 6.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 6.0, 1.5 Hz, 1H), 0.94 (s, 9H), 0.22 (s, 3H), 0.19 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 135.0 (*ipso*), 133.6 (C3), 128.7 (Ph), 126.9 (Ph), 123.6 (C4), 118.4 (-CN), 62.6 (C2), 25.5 [(H₃C)₃C-], 18.1 [(H₃C)₃C-], -4.9 (-CH₃), -5.0 (-CH₃).

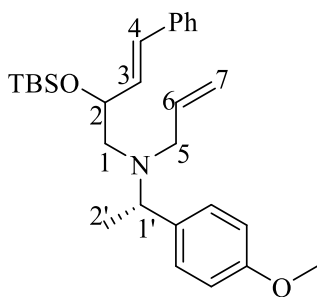
N-((*S*)-1-(4-Metoxifenil)etil)-4-fenil-2-((*tert*-butil dimetilsilil)oxi)but-3-en-1-amina [(1'*S*)-**42**]



A una solución de *rac*-**41** (0.10 g, 0.36 mmol) en THF anhidro a -70 °C se adicionó gota a gota, una solución de DIBALH (1.82 mL, 1.82 mmol, solución 1M en hexano). La solución se agitó durante 3 h y se adicionó NH₄Cl (0.05 g, 0.92 mmol) y MeOH anhidro (1.5 mL). Nuevamente, la mezcla se agitó durante 1 h y se adicionó (*S*)-(-)-4-metoxi- α -metilbencilamina (0.14 g, 0.91 mmol) disuelta en MeOH anhidro (1 mL). Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, se adicionó NaBH₄ (0.034 g, 0.915 mmol) a 0 °C y se dejó agitar toda la noche. Se adicionó una mezcla 1:4 (v/v) (3 mL) de THF/HCl (1N) para detener la reacción, entonces, las fases se separaron y se realizaron extracciones a la fracción acuosa con EtOAc (4 x 10 mL). Se basificó la fase acuosa con una solución saturada de NaOH (3 mL) y nuevamente se extrajo con AcOEt (4 x 10 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida y finalmente, el crudo se purificó por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, con gradiente de 97:3 a 90:10, v/v) para obtener 0.10 g de la mezcla diastereoisomérica de homoalil aminas (1'*S*)-**42**. Se reporta como mezcla diastereoisomérica. Rf. = 0.60 (2:1 hexano/AcOEt). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.36–7.21 (m, 16H), 6.88–6.85 (m, 4H),

6.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 4.44–4.37 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.79–3.73 (m, 2H), 2.62–2.49 (m, 4H), 1.79 (a, 2H), 1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 158.4 (*para* Ar), 137.6 (*ipso* Ph), 136.8 (*ipso* Ar), 131.4 (C3), 131.3 (C3), 130.2 (C4), 130.2 (C4), 128.5 (*meta* Ph), 127.6 (*para* Ph), 127.5 (*orto* Ar), 127.4 (*para* Ph), 126.3 (*orto* Ph), 113.7 (*meta* Ar), 113.6 (*meta* Ar), 73.3 (C2), 72.8 (C2), 57.5 (C1'), 57.0 (C1'), 56.2 (-OCH₃), 54.2 (C1), 54.0 (C1), 25.9 [(CH₃)₃C-], 25.8 [(CH₃)₃C-], 24.5 (C2'), 18.2 [(H₃C)₃C-], 18.2 [(H₃C)₃C-], -4.0 (-CH₃), -4.0 (-CH₃), -4.7 (-CH₃), -4.8 (-CH₃). HRMS-FAB m/z [M + H]⁺: 412.2654 (calc. para C₂₅H₃₈NO₂Si, 412.2672).

***N*-Alil-2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)-4-fenilbut-3-en-1-amina [(1'*S*)-43]**

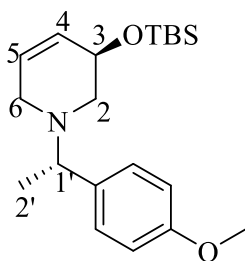


A una solución de (1'*S*)-**42** (0.49 g, 1.19 mmol) y Na₂CO₃ (0.15 g, 1.42 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) a temperatura ambiente, se adicionó gota a gota una solución de yoduro de alilo (0.13 mL, 1.42 mmol) en MeCN anhidro (1 mL). La solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente y después, se sometió a reflujo durante 3 h, después, el disolvente se removió a presión reducida y los sólidos resultantes se enjuagaron con AcOEt (4 x 5 mL). Las porciones orgánicas se concentraron a presión reducida y el crudo resultante se purificó por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 98:2, v/v) para obtener 0.44 g de los diastereoisómeros alílicos (1'*S*)-**43** (82%) como un aceite amarillo. Se reporta como mezcla diastereoisomérica. Rf. = 0.66 (10:1 hexano/AcOEt). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.37–7.21 (m, 16H), 6.82–6.76 (m, 4H), 6.49 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz, 1H), 5.89–5.82 (m, 2H), 5.18–5.06 (m, 4H), 4.24 (qu, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.91 (c, $J = 6.5$, 1H), 3.89 (c, $J = 6.0$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.21–3.09 (m, 4H), 2.63–2.54 (m, 3H), 2.47 (dd, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 158.2 (*para* Ar), 158.1 (*para* Ar), 137.4 (*ipso* Ph), 137.3 (*ipso*

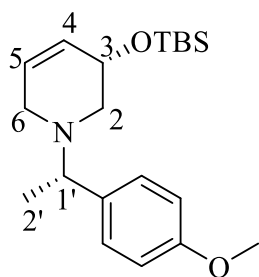
Ph), 137.3 (C6), 137.3 (C6), 135.9 (*ipso* Ar), 135.8 (*ipso* Ar), 132.8 (C3), 132.7 (C3), 128.9 (C4), 128.9 (*orto* Ar), 128.8 (C4), 128.8 (*orto* Ar), 128.4 (*meta* Ph), 128.4 (*meta* Ph), 127.0 (*para* Ph), 126.3 (*orto* Ph), 126.3 (*orto* Ph), 116.4 (C7), 116.3 (C7), 113.2 (*meta* Ar), 113.2 (*meta* Ar), 73.0 (C2), 72.6 (C2), 58.7 (C1'), 57.9 (C1'), 57.2 (C1), 56.7 (C1), 55.1 (-OCH₃), 55.1 (-OCH₃), 54.8 (C5), 54.7 (C5), 25.9 [(CH₃)₃C-], 18.3 [(H₃C)₃C-], 18.2 [(H₃C)₃C-], 16.3 (C2'), 15.0 (C2'), -4.4 (-CH₃), -4.4 (-CH₃), -4.6 (-CH₃), -4.6 (-CH₃). HRMS-FAB *m/z* [M + H]⁺: 450.2816 (calc. para C₂₈H₄₀NO₂Si, 450.2828).

***(S)*-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)-3,4-deshidropiperidina [(1'*S*,5*R*)-45] y *(R)*-3-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)-3,4-deshidropiperidina [(1'*S*,5*S*)-46]**

A una mezcla de (1'*S*)-43 (0.4 g, 0.90 mmol) y catalizador de Hoveyda-Grubbs 2da Gen. (0.028 g, 0.04 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) se sometió a reflujo durante 7 h. Se removió el disolvente a presión reducida y se obtuvo un líquido viscoso oscuro el cual se purificó por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 98:2, v/v) para obtener 0.26 g de (1'*S*,5*R*)-45 y (1'*S*,5*S*)-46 como aceites de tonalidad marrón (82% rendimiento combinado).

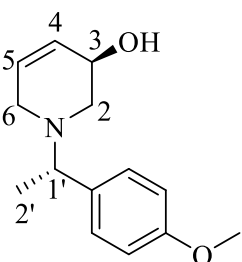


(1'*S*,5*R*)-45. Rf. = 0.54 (6:1 hexano/AcOEt); [α]_D²⁰ = -38.9, (*c* = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.25–7.22 (m, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 5.77–5.73 (m, 1H), 5.68–5.65 (m, 1H), 4.33–4.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (c, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.21–3.17 (m, 1H), 2.88 (dd, *J* = 11.0, 5.5 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 16.5, 5.5, 2.5 Hz, 1H), 2.01 (dd, *J* = 10.5, 8.5 Hz), 1.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.006 (s, 3H), -0.01 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 158.4 (*para*), 135.7 (*ipso*), 130.1 (C4), 128.4 (*orto*), 126.9 (C5), 113.5 (*meta*), 66.8 (C3), 63.2 (C1'), 55.2 (-OCH₃), 54.7 (C2), 49.8 (C6), 25.8 [(CH₃)₃C-], 19.4 (C2'), 18.2 [(CH₃)₃C-], -4.6 (-CH₃), -4.7 (-CH₃). HRMS-EI *m/z* [M]⁺: 347.2299 (calc. para C₂₀H₃₃NO₂Si, 347.2281).

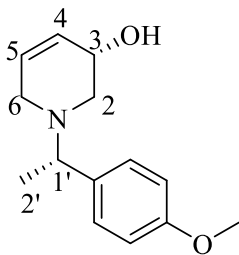


(1'S,5S)-**46**. Rf. = 0.50 (6:1 hexano/AcOEt), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.4$, ($c = 0.83$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.22–7.19 (m, 2H), 6.81–6.79 (m, 2H), 5.70 (dtd, $J = 10.5, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.63 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.26–4.23 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41, (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 16.5, 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.81–2.77 (m, 1H), 2.69 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 11.5, 6.5$ Hz, 1H), 1.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.001 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 158.4 (*para*), 135.4 (*ipso*), 128.9 (C4), 128.6 (*orto*), 127.5 (C5), 113.5 (*meta*), 66.5 (C3), 63.2 (C1'), 55.2 (-OCH₃), 54.9 (C2), 49.8 (C6), 25.9 [(CH₃)₃C-], 19.5 (C2'), 18.3 [(CH₃)₃C-], -4.6 (-CH₃), -4.7 (-CH₃). HRMS-EI m/z [M]⁺: 347.2274 (calc. para C₂₀H₃₃NO₂Si, 347.2281).

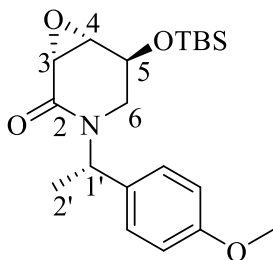
(R)-3-Hidroxi-1-((S)-1-(4-metoxifenil)etil)-3,4-deshidropiperidina [(1'S,3R)-51]



A una solución de (1'S,5R)-**45** (0.23 g, 0.66 mmol) en THF anhidro (7 mL) a 0 °C se adicionó lentamente TBAF (0.66 mL, 0.66 mmol, solución 1M en THF). Después de agitar durante 8 h, la reacción se detuvo adicionando solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1.0 mL). Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL) y CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), después de secar las fracciones orgánicas sobre Na₂SO₄ y remover el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 1:5, v/v) para obtener 0.14 g (90%) de (1'S,3R)-**51** como un aceite amarillo. Rf. = 0.30 (AcOEt), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -85.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.26–7.20 (m, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 5.87–5.83 (m, 1H), 5.79–5.75 (m, 1H), 4.06–4.04 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (c, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.99 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.83–2.76 (m, 2H), 2.49 (dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 158.6 (*para*), 135.3 (*ipso*), 129.1 (C5), 128.5 (*orto*), 127.8 (C4), 113.5 (*meta*), 64.7 (C3), 63.0 (C1'), 55.2 (-OCH₃), 54.4 (C2), 50.4 (C6), 18.9 (C2'). HRMS-EI m/z [M]⁺: 233.1421 (calc. para C₁₄H₁₉NO₂, 233.1416).

(S)-3-Hidroxi-1-((S)-1-(4-metoxifenil)etil)-3,4-deshidropiperidina [(1'S,3S)-52]

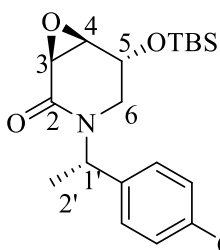
Seguindo el procedimiento anterior sobre (1'S,5S)-**46**, se obtuvieron 0.06 g (91%) de (1'S,3S)-**52** como un cristal blanco. Rf. = 0.34 (AcOEt), p. f. = 84-86 °C [α]_D²⁰ = +50.1 (*c* = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ : 7.21 (dt, *J* = 10.0 3.5 Hz, 2H), 6.86 (dt, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 2H), 5.90-5.86 (m, 1H), 5.85-5.82 (m, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.50 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 18.5, 4.0 Hz, 1H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.27 (dd, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 158.6 (*para*), 135.2 (*ipso*), 129.3 (C5), 128.6 (*orto*), 127.6 (C4), 113.6 (*meta*), 64.5 (C3), 63.2 (C1'), 55.2 (-OCH₃), 54.4 (C2), 50.1 (C6), 19.3 (C2'). HRMS-EI *m/z* [M]⁺: 233.1419 (calc. para C₁₄H₁₉NO₂, 233.1416).

(3R,4S,5S)-5-((tert-Butildimetilsilil)oxi)-3,4-epoxi-1-((S)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona [(1'S,3R,4S,5S)-47]

A una mezcla de la (1'S,5R)-**45** (0.17 g, 0.49 mmol), 2-metil-2-buteno (0.52 mL, 4.9 mmol) y NaH₂PO₄ (0.68 g, 5.0 mmol) en THF/*t*-BuOH/H₂O (11.5 mL/5 mL/5 mL) a 0 °C se agregó NaClO₂ (0.36 g, 3.9 mmol) disuelto en H₂O (1 mL). La mezcla se agitó por 20 minutos a 0 °C, entonces, se adicionó solución saturada de NaOH (1.5 mL) y la fase orgánica se extrajo con AcOEt (4 x 10 mL). Después de secar la fracción orgánica sobre Na₂SO₄ y remover el disolvente a presión reducida, el residuo se purificó por columna cromatográfica (SiO₂, hexano/AcOEt, 12:1, v/v) para obtener 0.17 g de (1'S,3R,4S,5S)-**47** (92%) como un cristal blanco. Rf. = 0.28 (6:1 hexano/AcOEt); p. f. = 91-93 °C; [α]_D²⁰ = -77.7 (*c* = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.24-7.21 (m, 2H), 6.84-6.81 (m, 2H), 5.94 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 2.5, 2.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (dd, *J* = 4.0, 0.5 Hz, 1H), 3.38 (ddd, *J* = 4.0, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 13.0, 2.5 Hz, 1H), 2.80 (dt, *J* = 13.0, 1.5 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (s, 9H), -0.05 (s, 3H), -0.19 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 165.4 (C2), 158.8 (*para*), 131.3 (*ipso*), 128.9 (*orto*), 113.7 (*meta*), 64.6 (C5), 55.2 (-OCH₃), 54.3 (C4), 51.0 (C3), 49.7

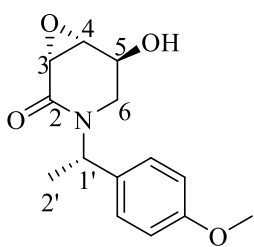
(C1'), 42.6 (C6), 25.7 [(CH₃)₃C-], 18.0 [(CH₃)₃C-], 15.9 (C2'), -4.9 (-CH₃), -5.1 (-CH₃). HRMS-EI m/z [M]⁺: 377.2029 (calc. para C₂₀H₃₁NO₄Si, 377.2022).

(3*S*,4*R*,5*R*)-5-((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)-3,4-epoxi-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona [(1'*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-48]



Siguiendo el procedimiento anterior sobre (1'*S*,5*S*)-**46**, se obtuvieron 0.17 g de (1'*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**48** (84%) como un aceite amarillo. Rf. = 0.28 (6:1 hexano/AcOEt), [α]_D²⁰ = -28.0, (c = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.18–7.15 (m, 2H), 6.87–6.84 (m, 2H), 5.87 (c, J = 7.0 Hz, 1H), 4.30 (c, J = 1.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 4.0, 1.0 Hz, 1H), 3.41–3.39 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 13.5, 2.5 Hz, 1H), 2.70 (dt, J = 14.0, 1.5 Hz, 1H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 165.3 (C2), 158.8 (*para*), 131.4 (*ipso*), 128.5 (*orto*), 113.8 (*meta*), 64.8 (C5), 55.2 (-OCH₃), 54.5 (C4), 51.3 (C3), 49.9 (C1'), 44.3 (C6), 25.6 [(CH₃)₃C-], 18.0 [(CH₃)₃C-], 15.2 (C2'), -4.6 (CH₃), -4.7 (CH₃). HRMS-EI m/z [M]⁺: 377.2035 (calc. para C₂₀H₃₁NO₄Si, 377.2022).

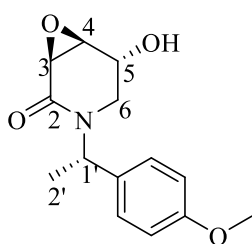
(3*R*,4*R*,5*S*)-3,4-Epoxi-5-hidroxi-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona [(1'*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-49]



A una solución de (1'*S*,3*R*,4*S*,5*S*)-**47** (0.16 g, 0.46 mmol) en THF anhidro (15 mL) a 0 °C se adicionó gota a gota TBAF (0.5 mL, 0.4 mmol, 1M solución en THF). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se detuvo adicionando una solución saturada de NaHCO₃ (0.5 mL). Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL) y CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Después de secar la porción orgánica sobre Na₂SO₄ y concentrar a presión reducida, el crudo se purificó por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 1:1, v/v) para obtener (1'*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-**49** (0.11 g, 90%) como un cristal incoloro. Rf. = 0.57 (AcOEt); p. f. = 181-183 °C; [α]_D²⁰ = -86.3, (c = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN

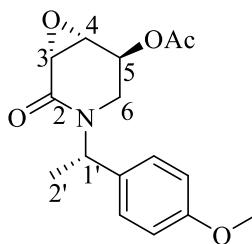
(500 MHz, CDCl₃) δ : 7.25–7.22 (m, 2H), 6.87 (dt, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 2H), 5.97 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.29 (ddd, $J = 7.5, 5.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 4.0, 0.5$ Hz, 1H), 3.52 (ddd, $J = 4.5, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.30 (dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.84 (ddd, $J = 13.5, 2.0, 1.5$ Hz, 1H), 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 165.2 (C2), 159.1 (*para*), 131.4 (*ipso*), 128.5 (*orto*), 114.0 (*meta*), 64.1 (C5), 55.2 (-OCH₃), 53.6 (C4), 51.1 (C3), 49.6 (C1'), 42.0 (C6), 15.6 (C2').

(3*S*,4*S*,5*R*)-3,4-Epoxi-5-hidroxi-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona
[(1'*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-50]



Siguiendo el procedimiento arriba descrito sobre (1'*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-**48**, se obtuvieron 0.102 g de (1'*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-**50** (85%) como un cristal blanco. Rf. = 0.57 (AcOEt); p. f. = 130-133 °C; $[\alpha]_D^{20} = -106.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.19–7.16 (m, 2H), 6.86 (dt, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 2H), 5.89 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.36 (ddd, $J = 8.0, 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.61 (dd, $J = 4.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.57 (dd, $J = 4.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 1.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 165.2 (C2), 158.9 (*para*), 131.0 (*ipso*), 128.5 (*orto*), 113.9 (*meta*), 64.5 (C5), 55.2 (-OCH₃), 54.1 (C4), 51.1 (C3), 49.9 (C2'), 43.6 (C6), 15.3 (C1').

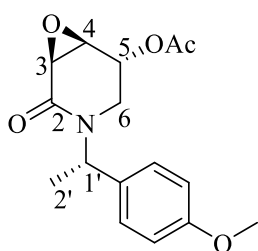
(3*R*,4*R*,5*S*)-5-Acetiloxi-3,4-epoxi-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona
[(1'*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-53]



A una solución de (1'*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-**49** (0.06 g, 0.23 mmol) y DMAP (0.008 g, 0.07 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) se adicionó lentamente una solución de trietilamina (0.05 mL, 0.35 mmol) en MeCN anhidro (1 mL). Después, se adicionó una solución de anhídrido acético (0.033 mL, 0.35 mmol) en MeCN (1 mL), la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y, se detuvo la reacción adicionando NaHCO₃ hasta alcanzar un pH neutro. La porción líquida se filtró y se

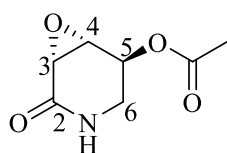
secó sobre Na₂SO₄, ésta se concentró a presión reducida y el crudo se purificó en CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 5:1, v/v) para rendir 0.07 g de (1'S,3R,4R,5S)-**53** (95%) como un sólido blanco. Rf. = 0.40 (1:1 hexano/AcOEt); p. f. = 116-118 °C; [α]_D²⁰ = -61.3 (c = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.23–7.20 (m, 2H), 6.84 (dt, J = 9.5, 3.0 Hz, 2H), 5.96 (c, J = 7.0 Hz, 1H), 5.29 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 4.0, 0.5 Hz, 1H), 3.54 (ddd, J = 4.5, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.30 (dd, J = 14.0, 2.5 Hz, 1H), 2.99 (ddd, J = 14.0, 2.0, 1.5 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.43 (d, J = 7.5 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 169.6 (MeCO₂), 164.8 (C2), 158.9 (*para*), 131.1 (*ipso*), 128.8 (*orto*), 113.5 (*meta*), 65.8 (C5), 55.2 (-OCH₃), 51.5 (C4), 51.0 (C3), 49.6 (C1'), 39.1 (C6), 20.5 (H₃CCO₂-), 15.5 (C2'). HRMS-EI m/z [M]⁺: 305.1266 (calc. para C₁₆H₁₉NO₅, 305.1263).

(3S,4S,5R)-5-Acetiloxi-3,4-epoxi-1-((S)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona
[(1'S,3S,4S,5R)-54]



Seguendo el procedimiento arriba descrito sobre (1'S,3S,4S,5R)-**50**, se obtuvieron 0.06 g de (1'S,3S,4S,5R)-**54** (98%) como un líquido verde viscoso. Rf. = 0.40 (1:1 hexano/AcOEt); [α]_D²⁰ = -20.9 (c = 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.17–7.13 (m, 2H), 6.85 (dt, J = 9.5, 3.0 Hz, 2H), 5.87 (c, J = 7.0 Hz, 1H), 5.34 (dd, J = 4.5, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 3.62 (ddd, J = 4.0, 3.0, 1.0 Hz, 1H), 2.99–2.92 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 170.0 (MeCO₂), 164.9 (C2), 158.9 (*para*), 130.7 (*ipso*), 128.5 (*orto*), 113.9 (*meta*), 66.5 (C5), 55.2 (-OCH₃), 51.9 (C4), 51.2 (C3), 50.0 (C1'), 40.76 (C6), 20.8 (H₃CCO₂-), 14.9 (C2'). HRMS-EI m/z [M]⁺: 305.1257 (calc. para C₁₆H₁₉NO₅, 305.1263).

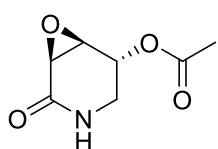
(3R,4R,5S)-5-Acetiloxi-3,4-epoxipiperidin-2-ona [(3R,4R,5S)-56]



A una solución de (1'S,3R,4R,5S)-**53** (0.06 g, 0.186 mmol) en MeCN (7 mL) a 0 °C se adicionó una solución de nitrato de amonio cérico (0.31 g, 0.56 mmol) en agua (1.5 mL). La mezcla se agitó por 6 h y entonces

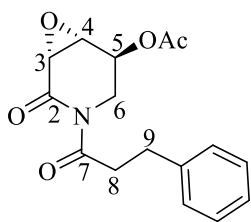
se adicionó otro mL de H₂O. Después de extraer el producto con AcOEt (4 x 5 mL), las porciones orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄ y se removió el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por CC (SiO₂, hexano/AcOEt, 2:1, v/v) para obtener 0.02 g (64%) de (3*R*,4*R*,5*S*)-**56** como un sólido blanco. Rf. = 0.51 (AcOEt); p. f. = 101-104 °C; $[\alpha]_D^{20} = +46.3$, ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.72 (a, 1H), 5.45–5.44 (m, 1H), 3.67 (ddd, $J = 4.0, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.56 (dd, $J = 14.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.51 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.26 (ddt, $J = 14.0, 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 170.2 (MeCO₂), 167.4 (C2), 65.8 (C5), 52.2 (C4), 50.5 (C3), 41.0 (C6), 20.8 (H₃CCO₂-). HRMS-FAB m/z [M + H]⁺: 172.0617 (calc. para C₇H₁₀NO₄, 170.0610).

(3*S*,4*S*,5*R*)-5-Acetiloxi-3,4-epoxipiperidin-2-ona [(3*S*,4*S*,5*R*)-57**]**



Siguiendo el procedimiento previamente descrito sobre (1'*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-**54**, se obtuvo (3*S*,4*S*,5*R*)-**57** (0.02 g, 61%) como un cristal blanco. Rf. = 0.51 (AcOEt); p. f. = 101-104 °C; $[\alpha]_D^{20} = -46.3$, ($c = 1.0$, CHCl₃). HRMS-FAB m/z [M + H]⁺: 172.0621 (calc. para C₇H₁₀NO₄, 172.0610).

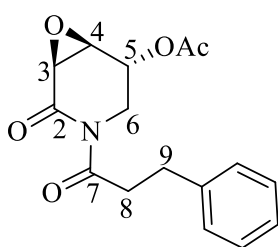
(3*R*,4*R*,5*S*)-5-Acetiloxi-3,4-epoxi-(1-hidrocinamoil)piperidin-2-ona [(-)-(3*R*,4*R*,5*S*)-58**]**



Una mezcla de ácido cinámico (0.74 g, 5.00 mmol) y Pd(OH)₂/C 5% en peso (0.034 mg) en AcOEt bajo atmosfera de H₂ (100 psi) se agitó durante 22 h a temperatura ambiente. Después, la solución se pasó a través de una cama de gel de sílice utilizando AcOEt como eluyente. El ácido hidrocinámico resultante se aisló como un sólido incoloro en rendimiento cuantitativo, y se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción. A una solución de ácido hidrocinámico (0.12 g, 0.79 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro a 0 °C se adicionó una solución de DMF (0.06 mL, 0.79 mmol) en CH₂Cl₂ (0.3 mL) seguida por pequeñas porciones de cloruro de oxalilo (C₂O₂Cl₂) (0.07 mL, 0.79 mmol). Se agitó esta mezcla durante 1 h a temperatura ambiente, después, se removió el disolvente para obtener el correspondiente halogenuro de acilo **55**. En el paso final, a una solución de (0.045 g, 0.26 mmol) en THF

anhidro (8.0 mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionó *n*-BuLi (0.21 mL, 0.34 mmol, 1 M solución en hexano) y se agitó durante 20 minutos. El cloruro de acilo previamente preparado se disolvió en THF (2.0 mL) y se adicionó a la mezcla de reacción. Se mantuvo la agitación a la misma temperatura durante 2 h y entonces se adicionó H_2O (1.0 mL). Las fases se separaron y la porción acuosa se extrajo con AcOEt (4 x10 mL). Finalmente, las porciones orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se removió el disolvente a presión reducida para obtener el crudo que se purificó por CC (SiO_2 , hexano/AcOEt, 9:1, v/v) para obtener 0.42 g (53%) de (3*R*,4*R*,5*S*)-**58** como un aceite amarillo. Rf. = 0.34 (hexano/AcOEt); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -76.8$, ($c = 1.0$, Me_2CO); lit.^{xiv} $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -98.8$, ($c = 0.5$, Me_2CO). ^1H RMN [500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] δ : 7.29–7.24 (m, 4H), 7.19–7.16 (m, 1H), 5.64 (ddd, $J = 3.0, 2.5, 0.5$ Hz, 1H), 4.46 (ddd, $J = 15.0, 2.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.89 (ddd, $J = 4.0, 3.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 4.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.34 (dd, $J = 14.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.25 (ddd, $J = 17.5, 9.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.18 (ddd, $J = 17.5, 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.96–2.86 (m, 2H), 2.02 (s, 3H); ^{13}C RMN [125 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$] δ : 175.0 (C7), 170.3 (MeCO_2), 169.2 (C2), 142.1 (*ipso*), 129.2 (Ph), 129.1 (Ph), 126.8 (Ph), 66.8 (C5), 53.4 (C4), 52.5 (C3), 41.8 (C6), 41.6 (C8), 31.4 (C9), 20.6 (H_3CCO_2^-).

(3*S*,4*S*,5*R*)-5-Acetiloxi-3,4-epoxi-(1-hidrocinaoil)piperidin-2-ona [(+)-(3*S*,4*S*,5*R*)-59]



Siguiendo el mismo procedimiento descrito arriba, se obtuvieron 0.04 g del enantiómero *N*-acilado (52%) como un aceite amarillo. Rf. = 0.34 (hexano/AcOEt); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +75.3$, ($c = 1.3$, Me_2CO).

I.7. Referencias

⁶ Kato, M. J. and Furlan, M. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 529–538.

⁷ do Nascimento, J. C.; de Paula, V. F.; David, J. P.; David, J. M. *Quim. Nova* **2012**, *35*, 2288–2311.

⁸ Valero Gutierrez Y.; Yamaguchi, L. F.; de Moraes, M. M.; Jeffrey, C. S.; Kato, M. J. *Phytochem. Rev.* **2016**, *15*, 1009–1033

- ⁹ Chen, Y. C.; Chen, J. J.; Chang, Y. L.; Teng, C. M.; Lin, W. Y.; Wu, C. C.; Chen, I. S. *Planta Med.* **2004**, *70*, 174.
- ¹⁰ Singh, S. K.; Prasad, A. K.; Olsen, C. E.; Jha, A.; Jain, S. C.; Parmar, V. S.; Wenge, J. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1355.
- ¹¹ Lago, J. H.; Kato, M. *J. Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 910.
- ¹² Smith, K. K.; Ranjith, H.; Dharmaratne, W.; Feltenstein, M. W.; Broom S. L.; Roach, T. J.; Dhammika-Nanayakkara, N.P.; Khan, I. A.; Sufka, K. J. *Psychopharmacology* **2001**, *155*, 86–90.
- ¹³ Olsen, L. R.; Grillo, M. P.; Skonberg, C. *Chem. Res. Toxicol.* **2011**, *24*, 992–1002.
- ¹⁴ Dragull, K.; Yoshida, W. Y.; Tang, C. S. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 193–198.
- ¹⁵ Nicolaou, K. C.; Sorensen, E. J.; Winssinger, N. *J. Chem. Educ.* **1998**, *75*, 1225–1258.
- ¹⁶ Izumi, Y.; Tai, A. *Stereo-differentiating reactions*, Academic Press, New York, **1977**.
- ¹⁷ Johansen, B. M.; Leduc, B. A.; Kerr, M. A. *Synlett* **2007**, *16*, 2593–2595.
- ¹⁸ Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544–14545.
- ¹⁹ Gómez-Arrayás, R.; Alcludia, A.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3381–3383.
- ²⁰ Lago, J. H.; Kato, M. *J. Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 910.
- ²¹ Konda, S.; Kurva, B.; Nagarapu, L.; Dattatray, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 834–836.
- ²² Fuentes, L.; Osorio U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515–5524.
- ²³ Fuentes, L.; Hernández-Juárez, M.; Terán, J. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2013**, *24*, 878–882.
- ²⁴ Gómez-Fosado, C.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5607–5609.
- ²⁵ Chamorro-Arenas, D.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Cruz-Gregorio, S.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *28*, 4104–4110.
- ²⁶ Romero-Ibañez, J.; Xochicale-Santana, L.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1174–1178.
- ²⁷ Tesier, A.; Pytkowicz, J.; Brigaud, T. *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3759–3763.
- ²⁸ Valpuesta, M.; Durante, P.; López-Herrera, F. G. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9547–9560.
- ²⁹ Chua, P. J.; Tan, B.; Zeng, X.; Zhong, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3915–3918.
- ³⁰ Nugent, T. C.; Ghosh, A. K.; Wakchaure, V. N.; Mohantya, R. R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1289–1299.
- ³¹ Ko, S. Y.; Lee, A. W. M.; Masamune, S.; Reed, L. A.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 245–264.

-
- ³² Sarabia, F.; Chammaa, S.; García-Castro, M.; Martín-Gálvez, F. *Chem. Commun.* **2009**, 5763–5765.
- ³³ Liu, W. J.; Lv, B. D.; Gong, L. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 6625–6628.
- ³⁴ Ramírez, E.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 546–549.
- ³⁵ Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The ‘Chiron’ Approach*, Pergamon Press, **1984**, 1st ed. pp. 21–24.
- ³⁶ Okada, T.; Asawa, T.; Sugiyama, Y.; Kirihara, M.; Iwai, T.; Kimura, Y.; *Synlett* **2014**, *25*, 596–598.
- ³⁷ Sartillo-Piscil, F.; Vargas, M.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3919–3921.
- ³⁸ Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199–2238.
- ³⁹ Juaristi-Eusebio, *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*, El Colegio Nacional, México D. F., **2010**, pp. 123–124.
- ⁴⁰ Rasmussen, J. K.; Heilmann, S. M. *Organic Syntheses, Coll.* **1990**, *7*, 521–255.
- ⁴¹ Brussee, J.; van der Gen, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1991**, *110*, 25–26.
- ⁴² Zandbergen, P.; van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Brussee, J.; van der Gen, A.; Brussee, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3977–3982.
- ⁴³ Van den Nieuwendijk, A. M. C. H.; Ghisaidoobe, A. M. T.; Overkleeft, H. S.; Brussee, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10385–10396.
- ⁴⁴ Mruyama, K.; Ueda, M.; Sasaki, S.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4517–4520.
- ⁴⁵ Kamata, K.; Hirano, T.; Kusuya, S.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6997–7004.
- ⁴⁶ 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.

Capítulo II

Primer método de doble oxidación C-H α /C-H β de pirrolidinas y piperidinas bajo condiciones libres de metales de transición

II.1 Introducción

Las α -hidroxilactamas son heterociclos nitrogenados ampliamente distribuidos en la naturaleza y ejemplos representativos son la 3-hidroxipiperidin-2-ona **60** aislada de los escarabajos *Harmonia axyridis* y *Aiolocaria hexaspilota*;⁴⁷ la donaxaridina **61**⁴⁸ extraída de la planta *Arundo donax* y la chimonamidina **62**⁴⁹ aislada de la planta *Chimonanthus praecox* (*Figura 7*). Otras de ellas son caracterizadas por su alto valor sintético, como el derivado 3-oxipiroglutamato **63** que fue utilizado por Coelho en la síntesis formal del monatin⁵⁰ y como productos naturales con potencial actividad biológica como la 3-propionilpiperidin-2-ona **64**.⁵¹

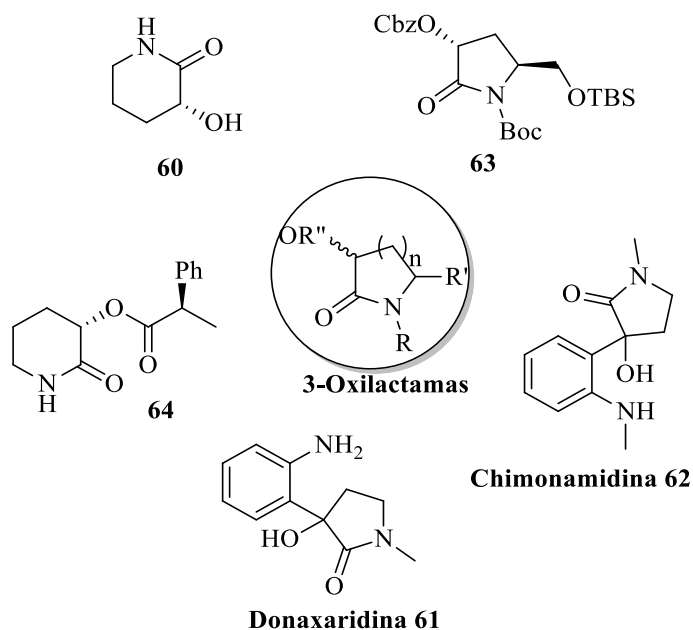
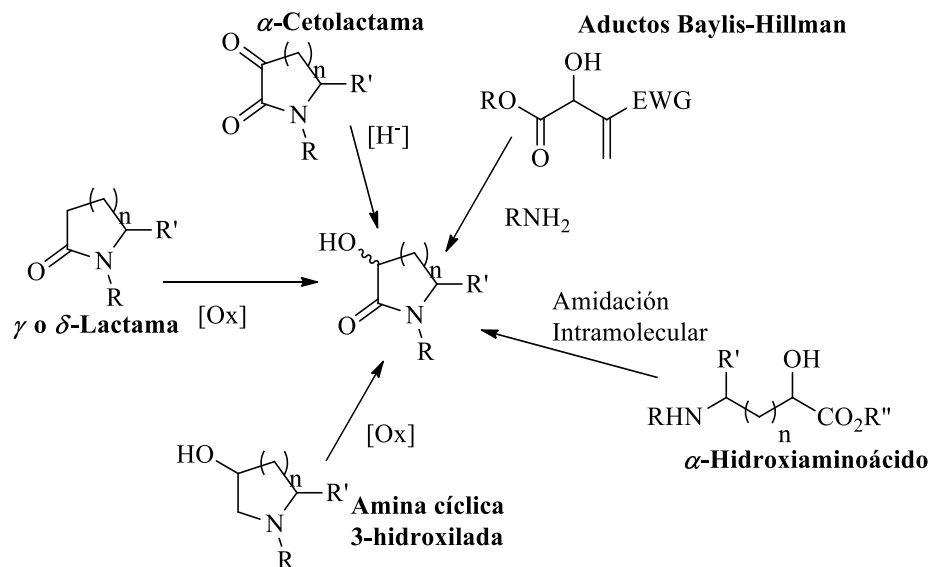


Figura 7. α -Hidroxilactamas de interés biológico y sintético.

El método sintético convencional para obtener α -hidroxilactamas es la condensación intramolecular de α -hidroxiaminoácidos o α -hidroxiaminoésteres⁵² (*Esquema 21*). Otras

alternativas son la α -oxidación de lactamas a través de enolatos mediante el uso de *N*-sulfoniloxaziridinas⁵³ o MoOPH,⁵⁴ la amidación-ciclación de aductos Baylis-Hillman⁵⁵ y la reducción de α -cetolactamas.⁵⁶



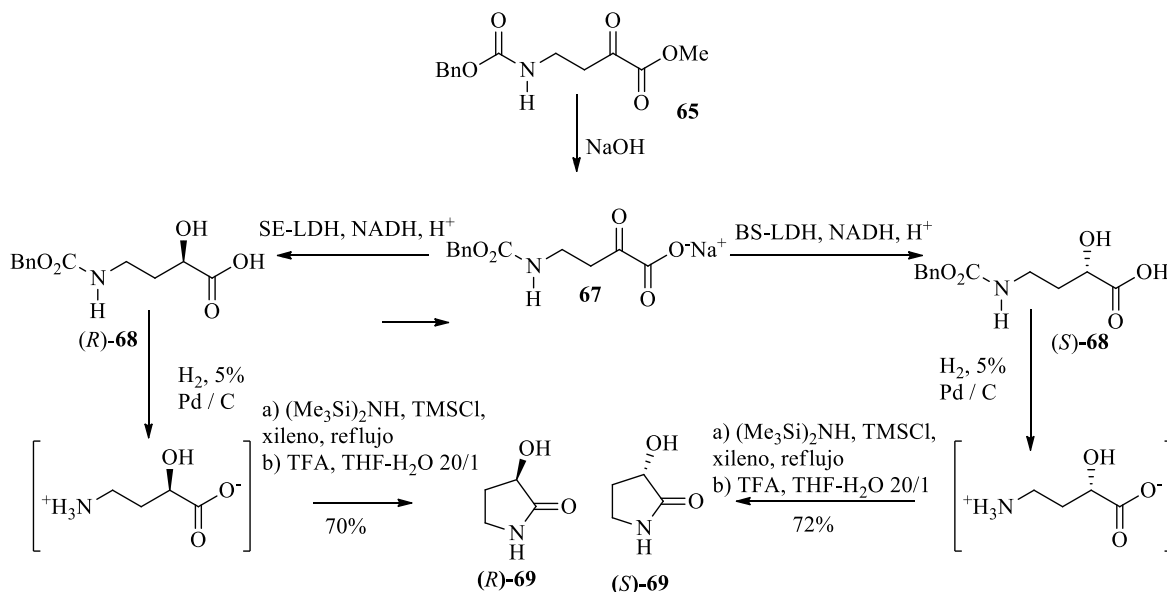
Esquema 21. Distintos métodos para la obtención de las 3-hidroxilactamas.

A pesar de la importancia de estos compuestos tanto para la síntesis orgánica como en el área farmacéutica, los métodos anteriores son costosos, largos y a veces tediosos por el tipo de reactivos y el número de transformaciones necesarias para obtener la estructura deseada. Por lo tanto, el desarrollo de un método directo y sencillo que supere en buena medida los métodos clásicos o los nuevos protocolos,⁵⁷ resulta una necesidad impostergable y un logro relevante.

II.2 Antecedentes

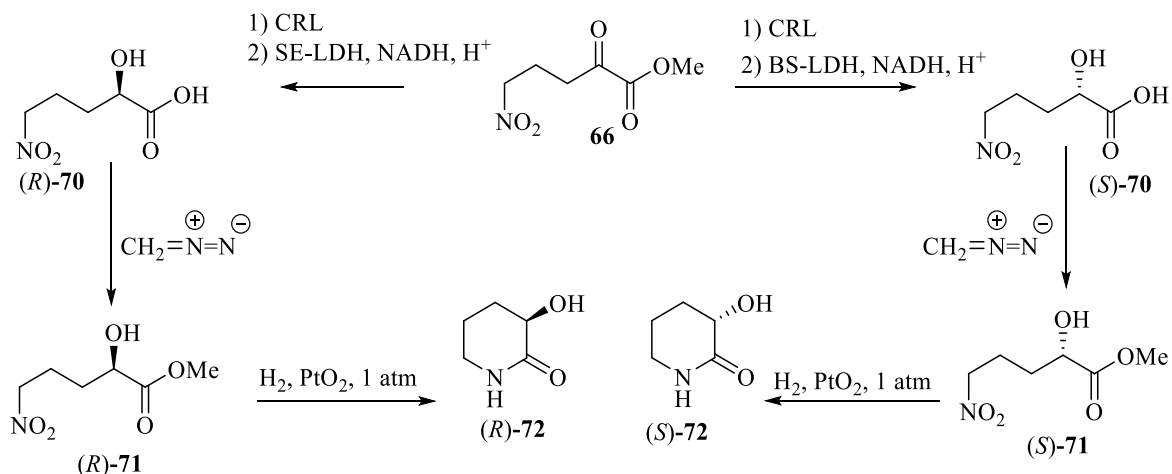
El uso de enzimas^{xi} representa una alternativa muy recurrente para la obtención de α -hidroxilactamas. Por ejemplo, Willis y colaboradores reportaron la síntesis enantioselectiva de 3-hidroxipirrolidin-2-onas y 3-hidroxipiperidin-2-onas a partir del 4-aminobenciloxycarbonil-2-oxobutanoato de metilo **65** (*Esquema 22*) y el 5-nitro-2-oxopentanoato de metilo **66** (*Esquema 23*) respectivamente. En esta secuencia, el aminoéster **65** se transformó a la sal **67** en medio básico la cual se sometió a una reducción

enantioselectiva usando lactato deshidrogenasa de *Bacillus stearothermophilus* (BS-LDH) o lactato deshidrogenasa de *Staphylococcus epidermidis* (SE-LDH) para obtener el correspondiente 2-hidroxiaminoácido (*S*)-**68** o (*R*)-**68**. Los hidroxiaminoácidos *N*-protegidos se desprotegeron en condiciones reductoras de H₂ y Pd/C y en condiciones básicas con hexametildisilazano se transformaron en las 3-hidroxi-pirrolidin-2-onas (*S*)-**69** (72%) y (*R*)-**69** (70%) (*Esquema 22*).



Esquema 22. Síntesis enantioselectiva de 3-hidroxi-pirrolidin-2-onas por reducción enzimática enantioselectiva.

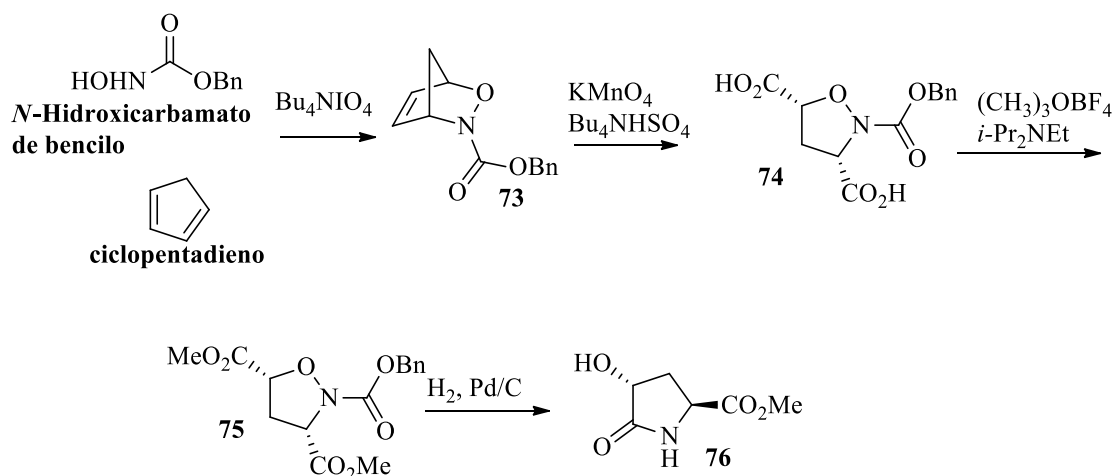
Por otro lado, el nitroéster **66** fue tratado con lipasa de *Candida rugosa* (CRL) para promover su hidrólisis e inmediatamente se adicionó BS-LDH como reductor enantioselectivo y de esta manera, se obtuvo el 2-hidroxinitroácido (*S*)-**70** que se metiló con diazometano obteniendo el 2-hidroxinitroéster (*S*)-**71**. La síntesis de (*R*)-**70** y (*R*)-**71** se logró de manera similar utilizando SE-LDH en la reducción. Finalmente, los nitroésteres **71** fueron sometidos a reducción en atmósfera de hidrógeno y PtO₂ obteniendo *in situ* las 3-hidroxi-piperidonas (*S*)-**72** y (*R*)-**72** en rendimientos cuantitativos (*Esquema 23*).



Esquema 23. Síntesis enantioselectiva de 3-hidroxipiperidin-2-onas por métodos enzimáticos.

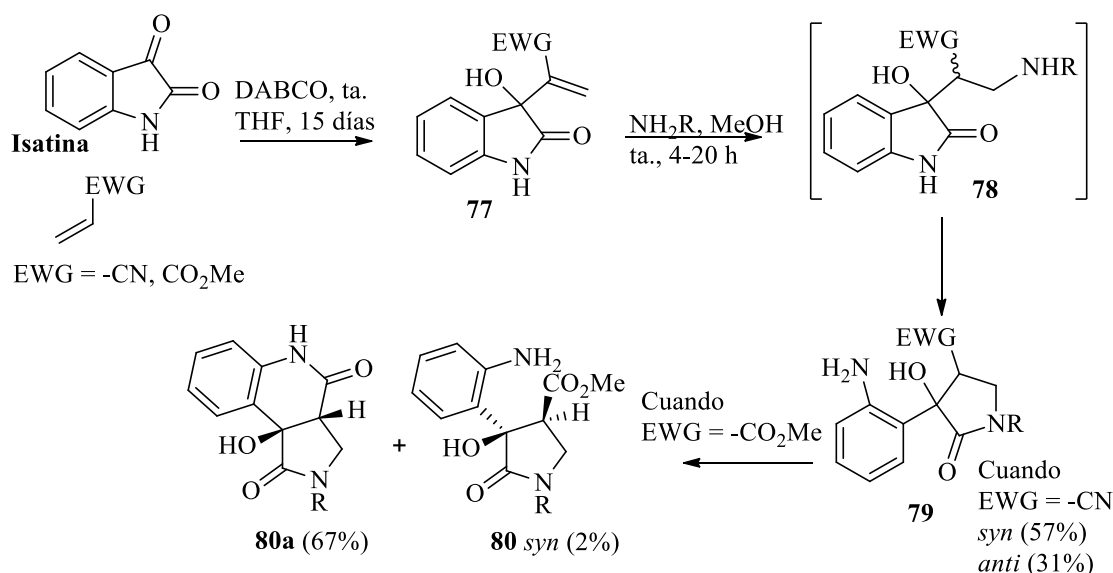
De esta forma, se desarrolló una secuencia general enantioselectiva para obtener 3-hidroxiactamas aprovechando fuentes biológicas.

Otro trabajo orientado a la síntesis de 3-hidroxiactamas lo reportaron Heinz y colaboradores en el año de 1996.⁵⁸ Aunque su método está limitado a la obtención de 3-hidroxipirrolidonas, resulta interesante la forma de aprovechar sustratos sencillos como el ciclopentadieno y el *N*-hidroxicarbamato de bencilo que se sometieron a una reacción hetero-Diels-Alder para lograr su objetivo. Entonces, el *N*-hidroxicarbamato se oxidó con peryodato de tetrabutilamonio, para generar un dienófilo que en presencia de ciclopentadieno reaccionó a través de una cicloadición [4+2] produciendo el aducto tipo oxazina **73** en rendimiento de 93% (**Esquema 24**). La subsecuente oxidación sobre **73** con permanganato de potasio produjo el diácido **74** que se esterificó con tetrafluoroborato de trimetiloxonio [(CH₃)₃OBF₄] para obtener el diéster **75**. Para finalizar, la oxazolidina **75** se redujo con H₂ y Pd/C para romper el enlace N-O y remover el carbamato en una sola operación. Inmediatamente después de remover el carbamato, se llevó a cabo la reacción de lactamización para obtener de forma estereoselectiva el *trans*-3-hidroxipiroglutamato **76** en un rendimiento global de 40%.



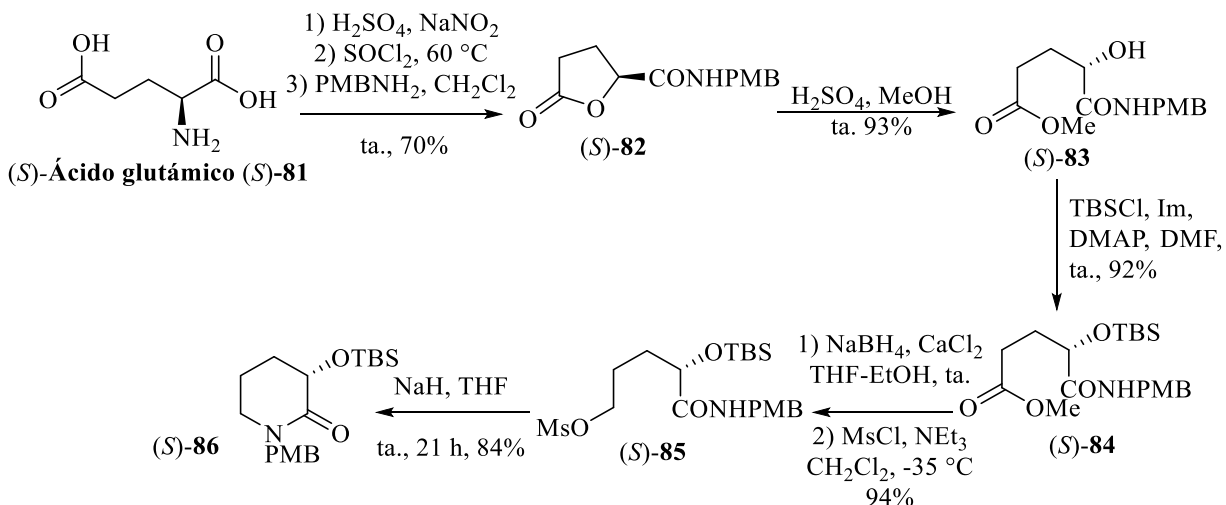
Esquema 24. Síntesis del *trans*-3-hidroxi-prolina 76 a través de una reacción Hetero-Diels-Alder.

Kim^{xiv} y colaboradores, También reportaron la obtención de 3-hidroxipirrolidin-2-onas 3,4-disustituidas usando una reacción desarrollada previamente por Villieras,⁵⁹ y extendida por Orena⁶⁰ en la síntesis de 3-hidroxipirrolidinas inhibidoras de glicosidasas. Kim se valió de la adición de Michael de aminas primarias sobre aductos Baylis-Hillman de isatina **77**. Esta adición produjo un intermediario **78** que en el mismo medio de reacción llevó a cabo una condensación sobre la amida aromática y por lo tanto la apertura del heterociclo de isatina generando las 3-hidroxilactamas-3,4-disustituidas **79** en buenos rendimientos. En este caso el producto de adición *syn* resultó ser el mayoritario (**Esquema 25**). Un resultado inesperado se observó cuando los aductos utilizados poseían un grupo $-\text{CO}_2\text{Me}$. En ese caso se obtuvo el producto de doble condensación **80a** en buen rendimiento y la 3-hidroxilactama *syn* **80** en rendimiento muy bajo.



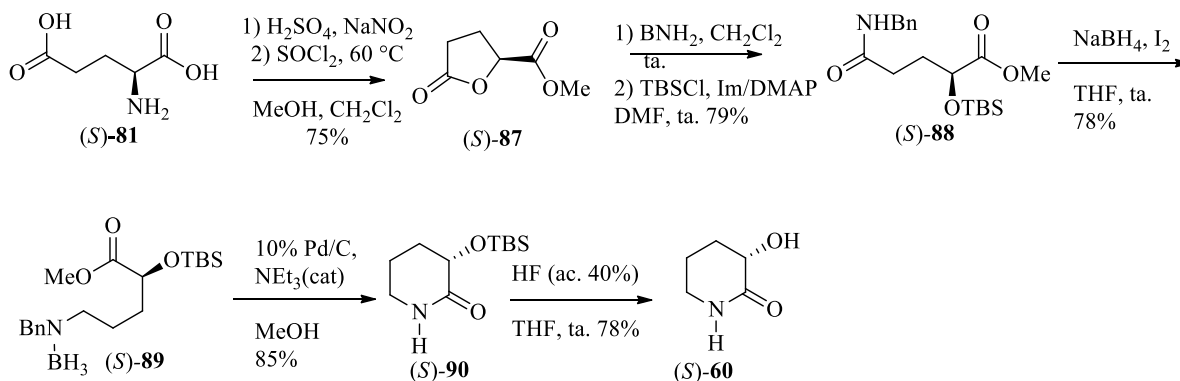
Esquema 25. Adición de Michael sobre aductos Baylis-Hillman en la síntesis de 3-hidroxipirrolidinas sustituidas.

Por su parte, Huang y colaboradores desarrollaron una estrategia asimétrica para obtener 3-hidroxipiperidin-2-onas haciendo uso del ácido glutámico **81** como fuente natural de quiralidad (**Esquema 26**). En un primer trabajo logró la síntesis de la 3-sililoxipiperidin-2-ona (*S*)-**86** sometiendo el ácido **81** a una secuencia de diazotación-lactonización, halogenación y aminación para obtener la lactona quiral (*S*)-**82** en rendimiento del 70%.⁶¹ La apertura de la lactona, catalizada por ácido en metanol, proporcionó la α -hidroxiamida (*S*)-**83** que se sililó en medio básico para obtener la α -sililoxiamida (*S*)-**84** en rendimiento del 83%, después de 2 pasos. La amida sililada se redujo con borohidruro de sodio y cloruro de calcio para obtener la 2-sililoxi-5-hidroxiamida que se mesiló en condiciones básicas, para obtener el mesilato (*S*)-**85** en un rendimiento excelente. Al final, una sustitución nucleofílica intramolecular del mesilato en presencia de hidruro de sodio produjo la 3-sililoxipiperidin-2-ona (*S*)-**86** en rendimiento del 84% (**Esquema 26**).⁶²



Esquema 26. Síntesis asimétrica de 3-hidroxiactamas con aminoácidos como materia prima.

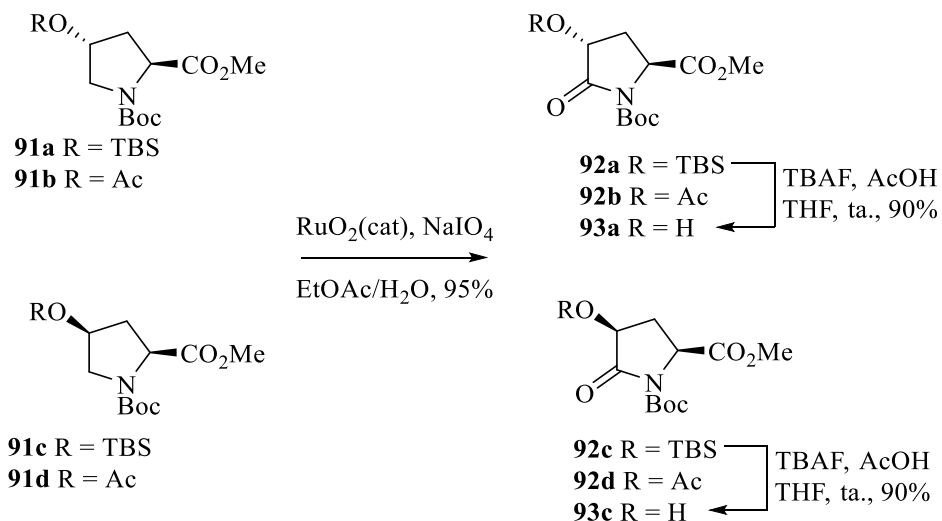
Cuando Huang y colaboradores quisieron acceder a la 3-hidroxiactama (S)-60 (*Esquema 27*) utilizando (S)-86 observó bajo rendimiento en la remoción del grupo protector PMB. Subsecuentemente rediseñó su secuencia para acceder a (S)-60 desde (S)-81. Para esto, se aplicó la secuencia anteriormente mencionada hasta la etapa de halogenación y en este punto se realizó una esterificación en metanol para obtener (S)-87 (*Esquema 27*). Una aminólisis de la lactona con BnNH_2 y la posterior protección con TBSCl produjo la amida (S)-88. El tratamiento de esta amida con NaBH_4 y yodo⁶³ ofreció el complejo de borano (S)-89 en buen rendimiento y, finalmente al tratar este aminoéster con Pd/C y cantidades catalíticas de NEt_3 logró la amidación-desbencilación en buen rendimiento de (S)-90. Para la conclusión de la síntesis removió el grupo protector con HF acuoso obteniendo (S)-60 en un rendimiento del 78%.⁶⁴



Esquema 27. Estrategia opcional a partir del ácido glutámico hacia 3-hidroxilactamas.

Las cuatro diferentes estrategias anteriormente mencionadas, se diseñaron con el fin de obtener los compuestos de interés, ya sea de forma asimétrica o enfocándose en una síntesis corta y de bajo costo. Sin embargo, es remarcable que para acceder al anillo lactámico fue indispensable un proceso de amidación ya sea *in-situ* o por pasos. Las oxidaciones directas sobre la lactama o la amina cíclica son casos menos frecuentes, pero existen metodologías que aprovechan el uso de óxidos metálicos o compuestos organometálicos.

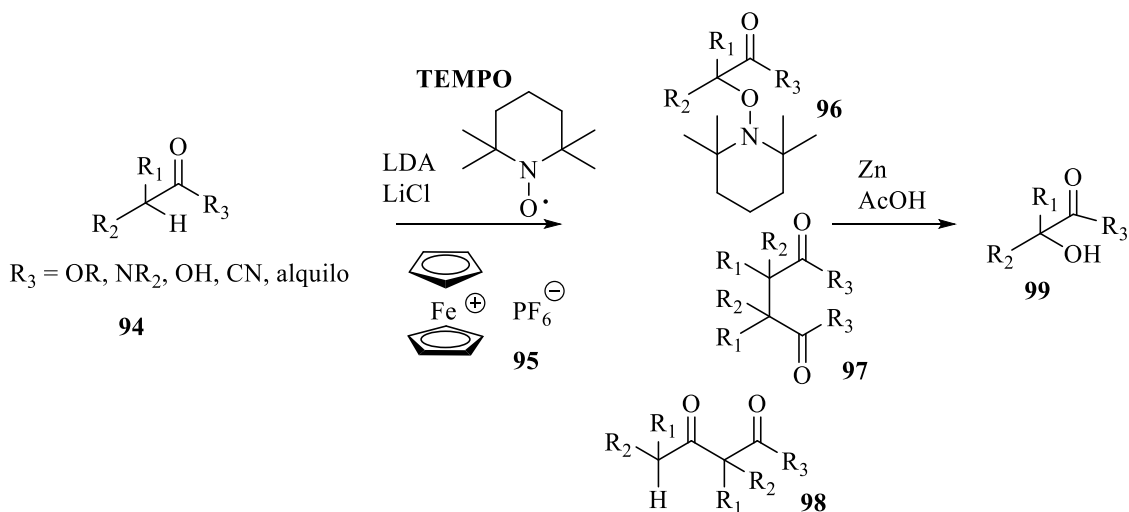
El protocolo más extendido en la transformación de aminas cíclicas a sus correspondientes lactamas es el que implica el uso de cantidades catalíticas de dióxido de rutenio y peryodato de sodio como cooxidante $[\text{RuO}_2(\text{cat})/\text{NaIO}_4]$ en un sistema bifásico $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOEt}$. Aunque inicialmente fue reportado como un método poco eficiente en la oxidación selectiva de aminas cíclicas,⁶⁵ Yoshifuji y colaboradores lograron perfeccionarlo estudiando las oxidaciones regioselectivas sobre derivados de prolina.⁶⁶ Este método fue aplicado por Zhang en el año 2001⁶⁷ tratando varias 4-oxiprolinas *N*- y *C*-protegidas **91** en medio oxidante con 20% de RuO_2 y 250% de NaIO_4 para obtener las 3-oxilactamas **92** en rendimientos casi cuantitativos. Finalmente, las lactamas **92a** y **92c** se trataron con TBAF para obtener los 3-hidroxipiroglutamatos quirales **93** en rendimiento del 90% (**Esquema 28**).



Esquema 8. α -Oxidación de pirrolidinas con RuO₄ para la síntesis de 3-hidroxiactamas.

Esta alternativa bastante eficiente para acceder a 3-hidroxiactamas, se ha aplicado de forma exitosa para la síntesis de compuestos con actividad farmacológica,⁶⁸ sin embargo, la desventaja de este método es: la toxicidad de los óxidos de rutenio, su difícil manipulación y la alta reactividad sobre alquenos, alcoholes y aminas no desactivadas.⁶⁹

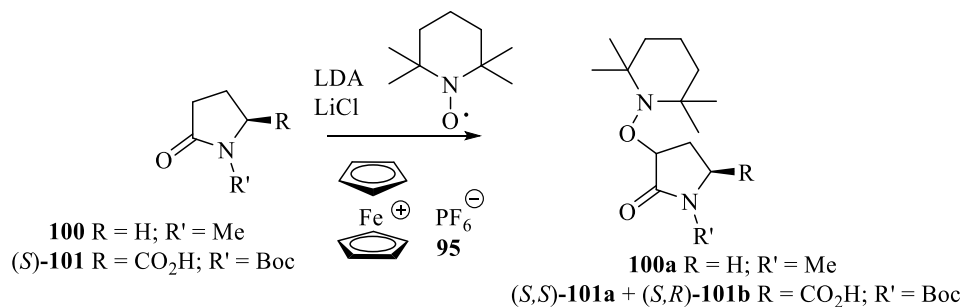
En este mismo escenario, una metodología singular reportada por Jahn y colaboradores,⁷⁰ aprovechó un proceso oxidativo de transferencia de electrones (SET) sobre enolatos de litio para la obtención de α -aminocarbonilos en buenos rendimientos. En este método, el radical persistente **TEMPO** y el hexafluorofosfato ferrocenio **95**, en cantidades equimolares, actuaron como un par oxidante para enolatos, lo cuales se generaron por el tratamiento del compuesto carbonílico **94** con di-*iso*-propilamidiuro de litio (LDA). De esta manera, los productos α -aminocarbonílicos **96** se obtuvieron en buen rendimiento (**Esquema 29**). Desafortunadamente, en el proceso de α -oxidación se produjeron productos de dimerización **97** y de condensación **98** (como ocurre en el protocolo clásico de oxidación de enolatos) (**Esquema 29**).



Esquema 29. Protocolo enolato-oxidativo de Jahn para la síntesis de α -hidroxicarbonilos.

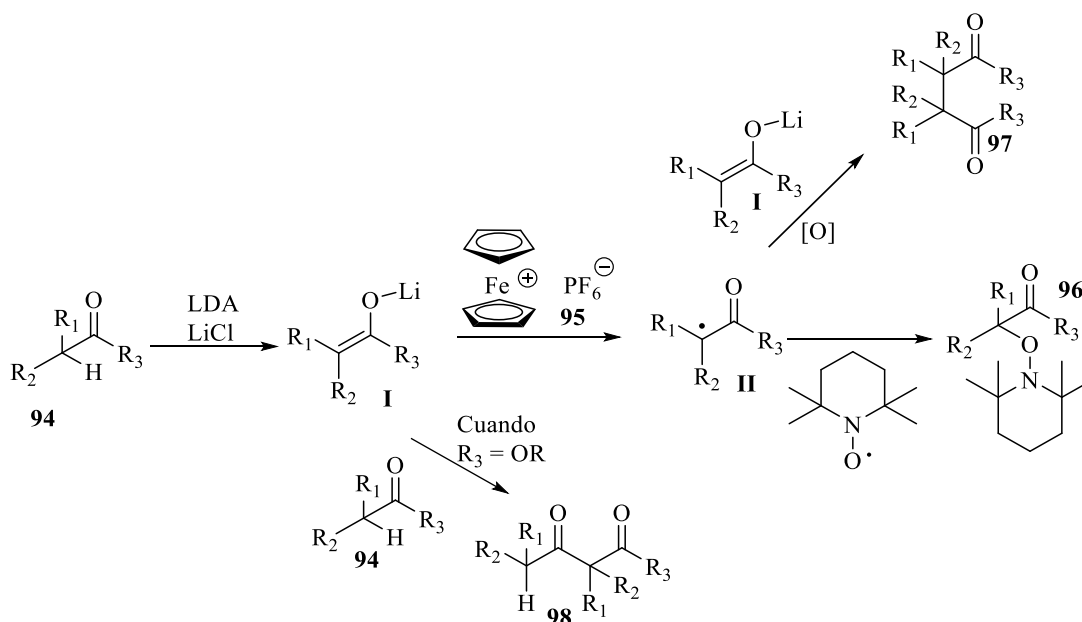
Para completar la secuencia hacia los α -hidroxicarbonilos **99**, el fragmento tetrametilpiperidinilo fue removido en condiciones reductoras de ácido acético y zinc.

Cuando esta metodología se aplicó sobre la *N*-metilpirrolidin-2-ona **100** y (*S*)-*N*-Boc-piroglutamato (*S*)-**101**, se obtuvieron los productos de α -oxidación **100a** y (*S*)-**101a/b** en rendimiento del 57% y 70%, respectivamente (**Esquema 30**). El caso particular del piroglutamato quiral, ofreció las α -aminoxilactamas en una relación diastereomérica *cis:trans*/1:1.2.



Esquema 30. Síntesis de 3-aminoxilactamas a través de un proceso SET.

El mecanismo propuesto por Jahn implica la formación del enolato **I** seguida de la reducción del ferrocenio (Fe^+) **95** a ferroceno (Fe^0) y la generación de un α -cetoradical **II**. La especie radicalaria formada en este paso genera un aducto con el radical persistente **TEMPO** y se obtiene el producto de α -oxidación **96** (*Esquema 31*). Si **I** reacciona rápidamente sobre otro carbonilo entonces se obtendrá el producto de condensación **98**, mientras que si **II** reacciona sobre **I** entonces el producto resultante es el dímero **97**. Jahn aseguró que la reacción procedió a través de especies radicalarias basado en los productos de dimerización y que el **TEMPO** no fue oxidado al ion oxoiminio en presencia de ferrocenio en condiciones idénticas de reacción.

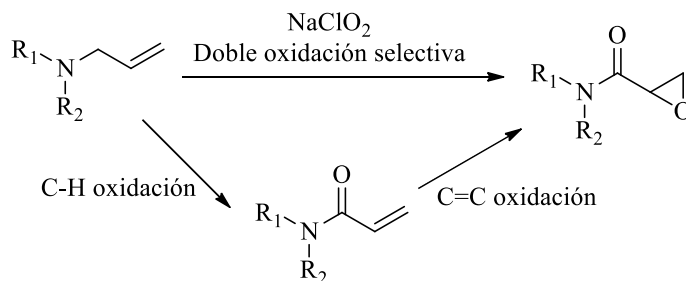


Esquema 31. Mecanismo propuesto por Jahn en la síntesis de α -aminoxicarbonilos.

Una ventaja adicional de esta metodología es la obtención de ferroceno que puede ser oxidado en medio ácido para regenerar el ferrocenio **95**. La desventaja de ésta es la variedad de subproductos generados con la mayoría de los sustratos probados y nuevamente, la necesidad de un metal de transición para lograr la oxidación deseada.

Como se ha expuesto, la utilidad de las 3-hidroxiactamas, su abundancia en la naturaleza y su potencial en el área farmacéutica, siguen motivando el trabajo enfocado en nuevas metodologías más eficientes, económicas o rápidas. No obstante, la síntesis directa desde una

amina cíclica no funcionalizada hasta el sustrato doblemente oxidado – la 3-aminoxilactama – no había sido reportada hasta ahora. En años recientes nos hemos enfocado en el desarrollo de metodologías alternativas, de menor costo económico y amigables con el medio ambiente. Derivado de esto, se reportó el primer método directo para la obtención de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias usando como agente oxidante al clorito de sodio en medio ácido (*Esquema 32*).⁷¹ Esta metodología demostró la capacidad del clorito de sodio (NaClO_2) en la obtención de compuestos oxidados en la modalidad tándem.



Esquema 32. Oxidación tándem de aminas alílicas a amidas glicídicas.

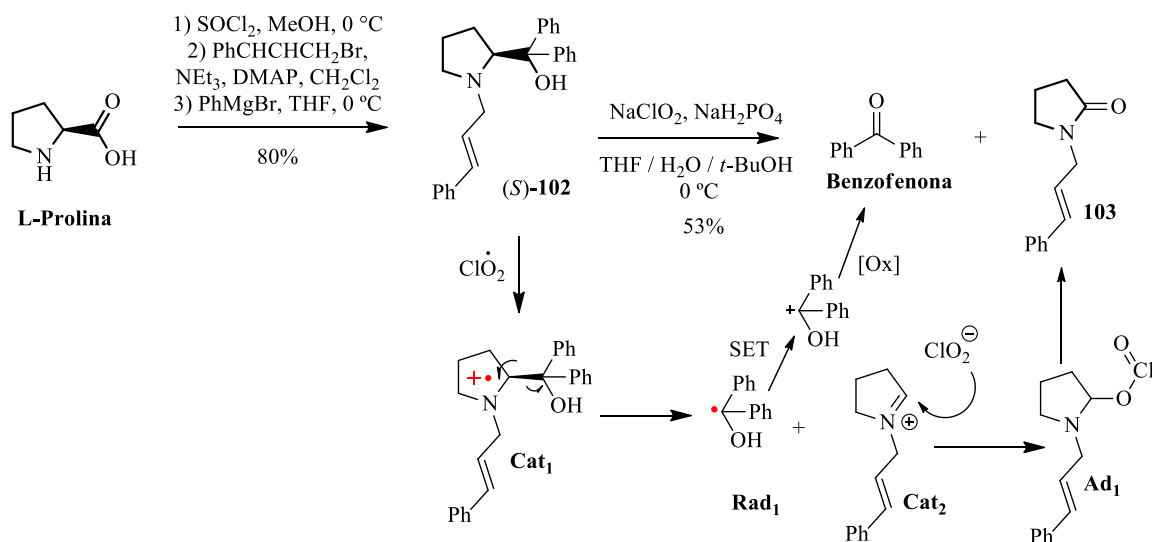
Una reacción tándem implica al menos dos transformaciones químicas sobre un sustrato en el mismo matraz de reacción, o sea, en un solo medio de reacción y al mismo tiempo sin necesidad de aislar los intermediarios.⁷² Estos procesos químicos son muy útiles en síntesis orgánica debido al ahorro de tiempo, de reactivos y de otros recursos necesarios para la extracción y aislamiento de los productos de interés. Como hemos enmarcado, las opciones para la síntesis de 3-hidroxilactamas son en general laboriosas o costosas, por ello, el diseño o el desarrollo de un proceso tándem oxidativo para la síntesis de 3-aminoxilactamas a partir de aminas cíclicas no funcionalizadas o desactivadas son el motivo de este capítulo.

II.3 Objetivo

Desarrollar una metodología para lograr una doble oxidación selectiva de heterocíclonitrogenados para la síntesis de α -hidroxilactamas en condiciones suaves evitando el uso de metales de transición.

II.4 Discusión de resultados

Para iniciar el trabajo y con la finalidad de lograr una síntesis diastereoselectiva de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias, se sintetizó el prolinol *N*-alílico (*S*)-**102** utilizando *L*-Prolina como fuente de quiralidad. Después de tres transformaciones, (*S*)-**102** fue obtenido en un rendimiento global del 80%. Enseguida, este sustrato se sujeto al protocolo de doble oxidación utilizando clorito de sodio. La materia prima reaccionó rápidamente y después de treinta minutos se obtuvo la formación de benzofenona y la lactama **103** en buen rendimiento (53%) (*Esquema 33*).

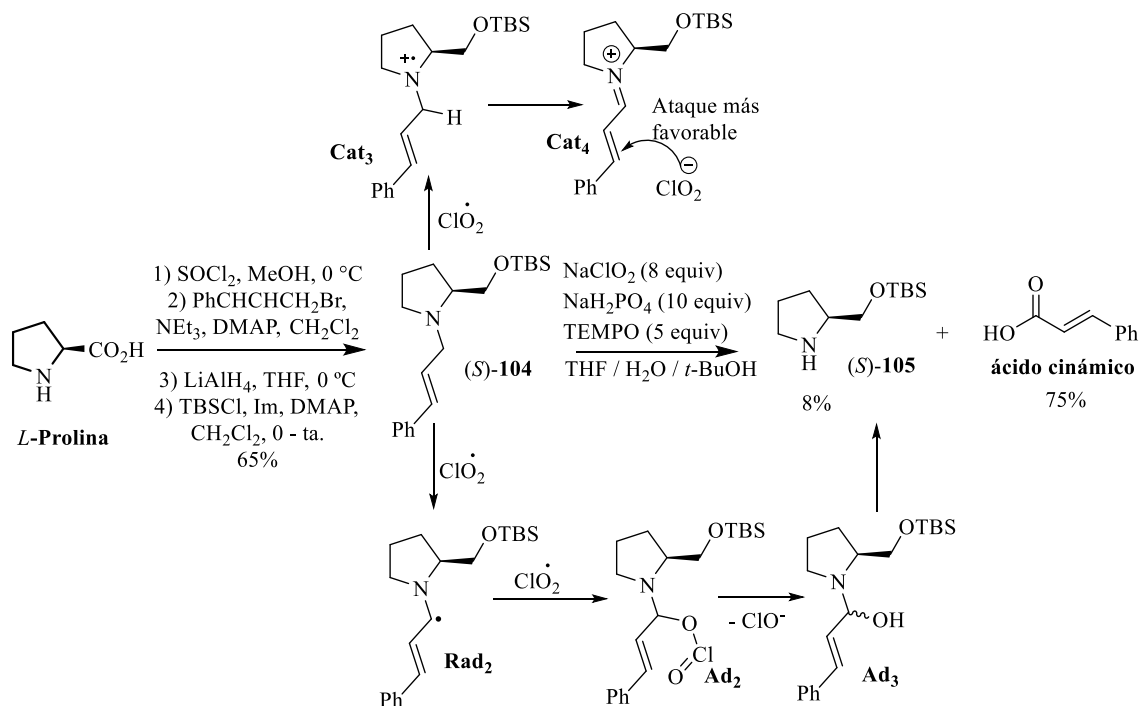


Esquema 33. Prolinol N-alílico bajo condiciones de doble oxidación con clorito de sodio.

Basados en trabajos previos,⁷³ se pueden explicar los productos obtenidos de la siguiente manera: el primer paso es la formación de un catión radical amonio **Cat₁**, que posteriormente lleva a cabo una β -fragmentación, originando un radical bencílico estabilizado **Rad₁** y el ion iminio **Cat₂**. El radical **Rad₁** se oxida vía un proceso SET para formar benzofenona (*Esquema 33*). Por otro lado, el catión iminio **Cat₂** es atacado por el ion clorito (ClO_2^-) dirigiendo la formación del aducto **Ad₁** que se transforma a la lactama **103**.

Considerando que los grupos fenilo son los responsables de la β -fragmentación, sintetizamos el prolinol *O*-silylado (*S*)-**104** en una secuencia de cuatro reacciones, en un rendimiento global de 65%. Nuevamente, (*S*)-**104** se hizo reaccionar bajo las condiciones estándar de doble oxidación con la finalidad de obtener la amida glicídica en forma diastereoselectiva. Sin

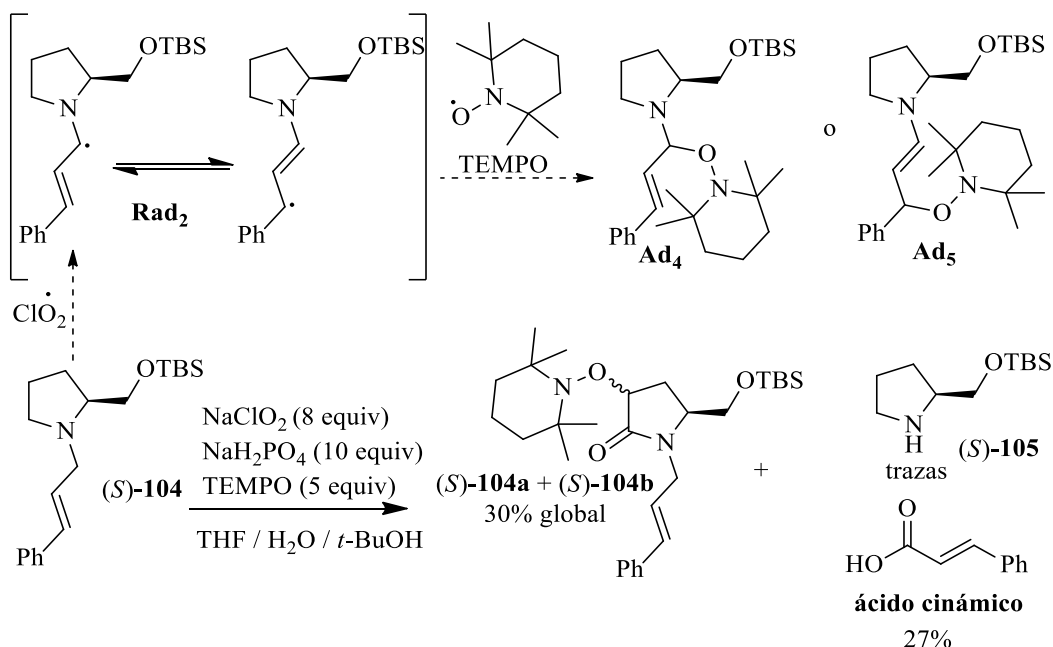
embargo, después de dos horas de reacción, los productos obtenidos solo fueron ácido cinámico en 75% de rendimiento y 8% del prolinol (*S*)-**105** (*Esquema 34*).



Esquema 34. Oxidación del alilprolinol (S)-104 con clorito de sodio y posibles intermediarios.

Este resultado nos llevó a reconsiderar el mecanismo de oxidación sobre las bases establecidas por Rossemblatt donde, el clorito de sodio en medio ácido se disocia formando un radical ClO_2^\bullet y oxida a la amina terciaria al catión radical **Cat**₃ que evoluciona al ión iminio **Cat**₄. Sin embargo, **Cat**₄ sería más susceptible de sufrir una hidrólisis o un ataque nucleofílico en el carbonoy no sobre el carbono α .⁷⁴ Por otro lado, la formación de un radical alílico **Rad**₂ en presencia de ClO_2^\bullet podría propiciar la formación del aducto **Ad**₂, que puede generar un aminocetal **Ad**₃, que al hidrolizarse⁷⁵ genera el producto de desalquilación y otra oxidación produce el ácido cinámico y la lactama (*S*)-**105** (*Esquema 34*).

Con la hipótesis de la formación del radical alílico, se planeó el uso del radical persistente 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (**TEMPO**) en condiciones estándar para la obtención de amidas glicídicas (*Esquema 35*). Si existiera la formación de **Rad**₂, este podría ser atrapado por el **TEMPO**⁷⁶ para producir un compuesto del tipo **Ad**₄ o **Ad**₅ (*Esquema 35*).



Esquema 35. Reacción de la amina alílica (S)-104 con NaClO₂ y TEMPO en medio ácido: productos planeados vs productos reales.

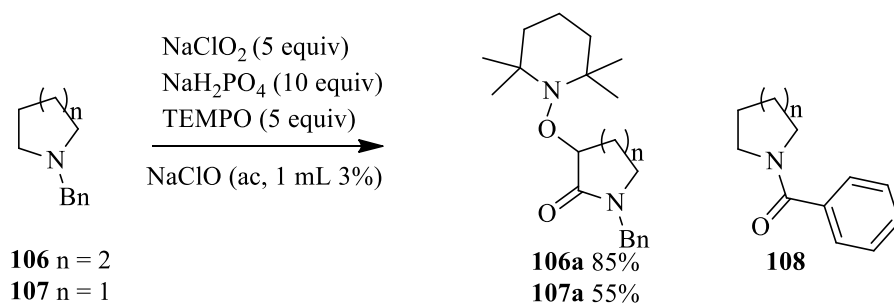
Sorprendentemente, en lugar de obtener los aductos **Ad4** o **Ad5**, se logró la α,β -oxidación endocíclica en rendimiento moderado generando las α -aminoxilactamas (S)-**104a** y (S)-**104b**, ácido cinámico y la amina secundaria (S)-**105**.

El medio oxidante de NaClO₂, **TEMPO**, NaH₂PO₄ en THF/*t*-BuOH/H₂O no había sido reportado para la transformación de aminas cíclicas, aunque sí existen reportes de la acción de sales de TEMPO sobre enaminas y aminas primarias alifáticas.⁷⁷ La inesperada incorporación del fragmento 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo en la posición β , así como la α -oxidación para proporcionar (S)-**104a** y (S)-**104b**, nos indicó que nos encontrábamos frente a una doble oxidación C-H α /C-H β sin precedentes por lo que decidimos explorarla para desarrollar un nuevo protocolo hacia la obtención de α -hidroxilactamas.

II.4.1 Optimización y selectividad

Se optimizó la síntesis de las α -aminoxilactamas utilizando aminas cíclicas terciarias fácilmente asequibles como la *N*-bencilpiperidina **106** y la *N*-becilpirrolidina **107** (Esquema 36). Los primeros ensayos se realizaron usando sólo clorito de sodio y TEMPO en medio

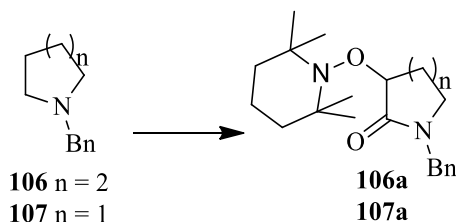
ácido, sin embargo, estas condiciones no propiciaron reacción sobre los sustratos de partida (Tabla 2, *exp. 1 y 2*). Cabe destacar una observación en la oxidación de la amina (S)-**104**, pues cuando ésta fue puesta en el medio de reacción, la solución cambió eventualmente su coloración de rojiza a vino tinto. Este viraje de coloración no fue observado en los primeros ensayos con las aminas **106** y **107**. No obstante, el protocolo de Zhao⁷⁸ para oxidar alcoholes primarios a ácidos carboxílicos con clorito de sodio y **TEMPO** como agente oxidante, tomó un periodo de inducción largo que disminuyó bastante al adicionar NaClO acuoso. Además, como sabíamos del protocolo de obtención directa de amidas glicídicas, en el medio de reacción puede liberarse hipoclorito de sodio, el cual coadyuva en el proceso de oxidación. Con base en esto, se adicionó hipoclorito de sodio al 3% en medio acuoso (1 mL para 0.3 mmol), promoviendo el cambio de coloración en la solución oxidante y la transformación de los sustratos a sus correspondientes α -aminoxilactamas **106a** y **107a** en buenos rendimientos y tiempos relativamente cortos (*exp. 3 y 4*).



Esquema 36. Optimización en la oxidación tandem de aminas cíclicas terciarias.

Este resultado fue sorprendente pues nuestra experiencia nos indicaba que la piperidina **106** en medio ácido acuoso con clorito de sodio, proporcionaría la *N*-benzoil piperidina **108**, afortunadamente la reacción demostró ser selectiva para la oxidación C-H $_{\alpha}$ y C-H $_{\beta}$. Se determinó que el medio ácido es un factor importante pues a pH neutro o básico, la reacción no procedió. De igual manera un exceso de solución de hipoclorito de sodio actúa en detrimento de la formación de α -aminoxilactamas, ya que la materia prima permanece inmutable (*exp. 8*). También se observó que, en ausencia de clorito de sodio, los sustratos de partida permanecen sin cambio alguno (*exp. 7*).

Tabla 2. Optimización en la oxidación one-pot de aminas alicíclicas terciarias.

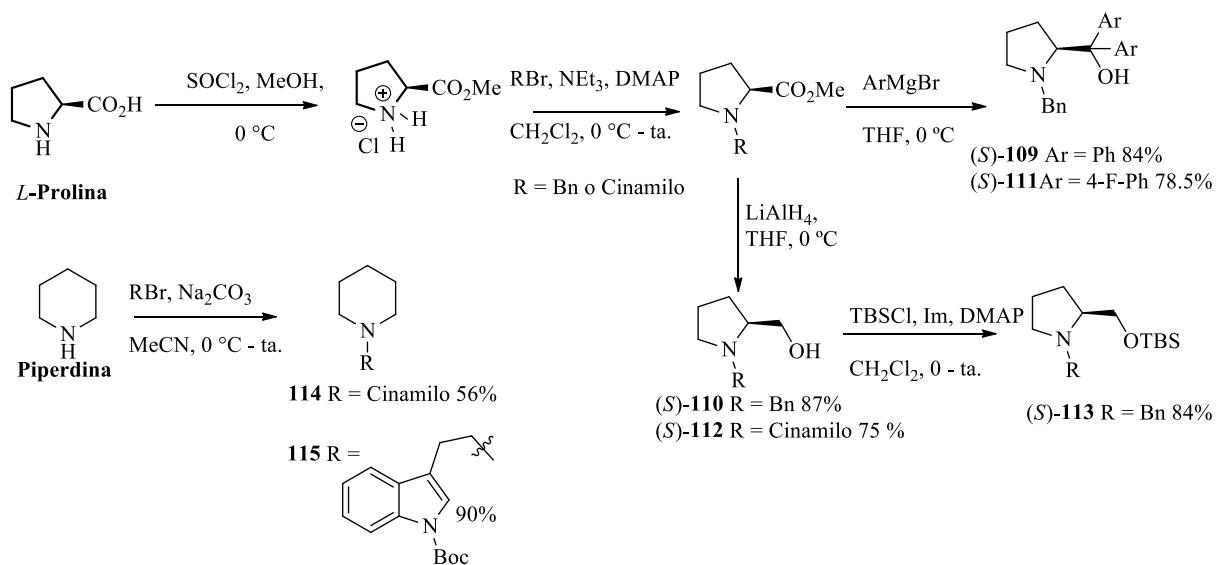


exp.	Sustrato	NaClO ₂ /TEMPO/NaClO equiv / equiv / equiv	Disolventes	Tiempo de reacción (h)	Rendimiento %
1	106	5 / 5 / 0	THF/H ₂ O/ <i>t</i> - BuOH	4	0
2	107	5 / 5 / 0		3	0
3	106	5 / 5 / 1.5		1	80
4	107	5 / 5 / 1.5		2	45
5	106	3 / 3 / 1.5		1	85
6	107	3 / 3 / 1.5		2	55
7	106	0 / 3 / 1.5		2	0
8	106	3 / 3 / 4.5		1	0
9	106	5 / 5 / 1.5	MeCN	2	80
10	106	3 / 3 / 1.5		2	85
11	106	2 / 1.5 / 1.5		4	85
12	107	2 / 1.5 / 1.5		4	60

Las condiciones óptimas para la obtención de los productos de oxidación **106a** y **107a** se establecieron en 3 equivalentes de clorito de sodio, 3 a 1.5 equivalentes de **TEMPO** y 1.5 equivalentes de NaClO, para 0.3 mmol de amina cíclica. Se decidió que el mejor disolvente para el proceso es el acetonitrilo acuoso ya que en ensayos comparados con MeOH, EtOH y CH₂Cl₂, mientras los primeros reaccionan con el agente oxidante, el último produce las α -aminoxilactamas sólo en trazas. En tanto que el MeCN(ac) produce las α -aminoxilactamas en la misma medida que la mezcla de THF/H₂O/*t*-BuOH.

II.4.2 Selectividad sobre aminas terciarias funcionalizadas o con grupos protectores.

La optimización sobre **106** y **107** demostró la posibilidad de establecer un protocolo simple, económico y poco agresivo con el medio ambiente para la obtención de las 3-aminoxilactamas, además, se observó regioselectividad sobre los distintos metilenos susceptibles de sufrir oxidación; los metilenos alifáticos endocíclicos fueron preferidos en comparación con los metilenos bencílicos. En este punto, también fue necesario observar el comportamiento de metilenos alifáticos y alílicos exocíclicos contra metilenos endocíclicos, así como la tolerancia de grupos protectores (*Esquema 37*). Por esta razón se sintetizaron las pirrolidinas (*S*)-**109** a (*S*)-**113** a partir de la *L*-Prolina y las piperidinas **114** y **115** utilizando solo piperidina como núcleo base. Las primeras se obtuvieron a través de una secuencia de tres [(*S*)-**109**, (*S*)-**110**, (*S*)-**111** y (*S*)-**112**] y cuatro reacciones [(*S*)-**113**], mientras que las últimas se obtuvieron a través de una alquilación sobre piperidina en medio básico en buenos rendimientos.

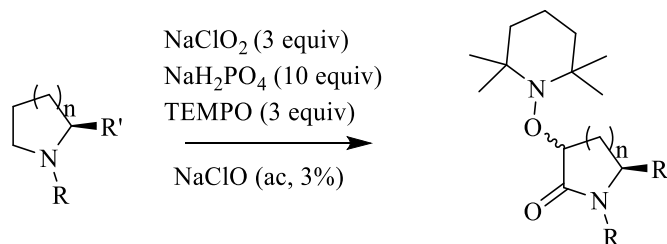


Esquema 37. Obtención de prolinoles y piperidinas para la síntesis de α -aminoxilactamas en proceso tándem.

Una vez obtenidas las aminas cíclicas, se aplicaron las condiciones estandarizadas sobre **102**, **109-115** con los resultados mostrados en la *Tabla 3*.

Los prolinoles (*S*)-**110** y (*S*)-**112** fueron seleccionados debido a que una aplicación común del **TEMPO** en medios oxidantes de clorito de sodio y/o hipoclorito de sodio es la transformación de alcoholes primarios o secundarios a aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos.^{iv, 79} Con esta nueva metodología logramos obtener el par diastereoisomérico (*3S,5S*)-**110a** y (*3S,5R*)-**110b** en una relación 1:1 en buen rendimiento (*exp.* 2), demostrando la preferencia por los α -metilenos unidos a nitrógeno en lugar de aquellos unidos a grupos hidroxilo. Sin embargo (*S*)-**112** no reaccionó a pesar del prolongado tiempo de reacción, lo que implica una incógnita difícil de resolver ya que este sustrato tampoco muestra reactividad al someterla al protocolo para obtención de amidas glicídicas.

Tabla 3. Distintas aminas alicíclicas terciarias sometidas a oxidación con TEMPO-NaClO₂-NaClO



exp.	Sustrato	n	Sustituyente		Tiempo de reacción (h)	Producto obtenido	Rto. %
			R	R'			
1	(<i>S</i>)- 109	1	Bn	-C(Ph) ₂ OH	0.3	109a + 109b	52
2	(<i>S</i>)- 110	1	Bn	-CH ₂ -OH	0.5	110a + 110b	76
3	(<i>S</i>)- 113	1	Bn	-CH ₂ -OTBS	0.5	113a + 113b	81
4	(<i>S</i>)- 111	1	Bn	-C(4-F-Ph) ₂ OH	1	111a + 111b	61
5	(<i>S</i>)- 102	1	Cinamilo	-C(Ph) ₂ OH	1	102a + 102b	66
6	(<i>S</i>)- 112	1	Cinamilo	-CH ₂ -OH	24	mp	nd
7	114	2	Cinamilo	-H	1	114a	14
8	115	2	Indol-Boc	-H	0.5	115a	78

Todos los sustratos fueron sometidos a reacción utilizando la mezcla THF/H₂O/*t*-BuOH o MeCN acuoso en rendimientos similares, por lo que se concluyó que éste último debería ser el disolvente de elección para la reacción y así evitar el uso de THF.

Los prolinoles (*S*)-**102** y (*S*)-**109** habían brindado productos de β -fragmentación con la metodología de amidas glicídicas y con este nuevo protocolo, estos prolinoles al igual que (*S*)-**111** produjeron las correspondientes α -aminolactamas en relaciones

diastereoisoméricas 1:1 (*exp 1, 4 y 5*). El prolinol (*S*)-**113** y la piperidina **115** poseen grupos protectores (-TBS, Boc) y ambos produjeron las correspondientes α -aminoxilactamas (**Figura 8**) en buenos rendimientos (*exp. 3 y 8*). Finalmente, se debe resaltar que la naturaleza del sustituyente en el nitrógeno sí afectó en gran manera el rendimiento ya que la piperidina *N*-alilada **114** (*exp. 7*) solo proporcionó a **114a** en rendimientos pobres en comparación con **106** y **114**.

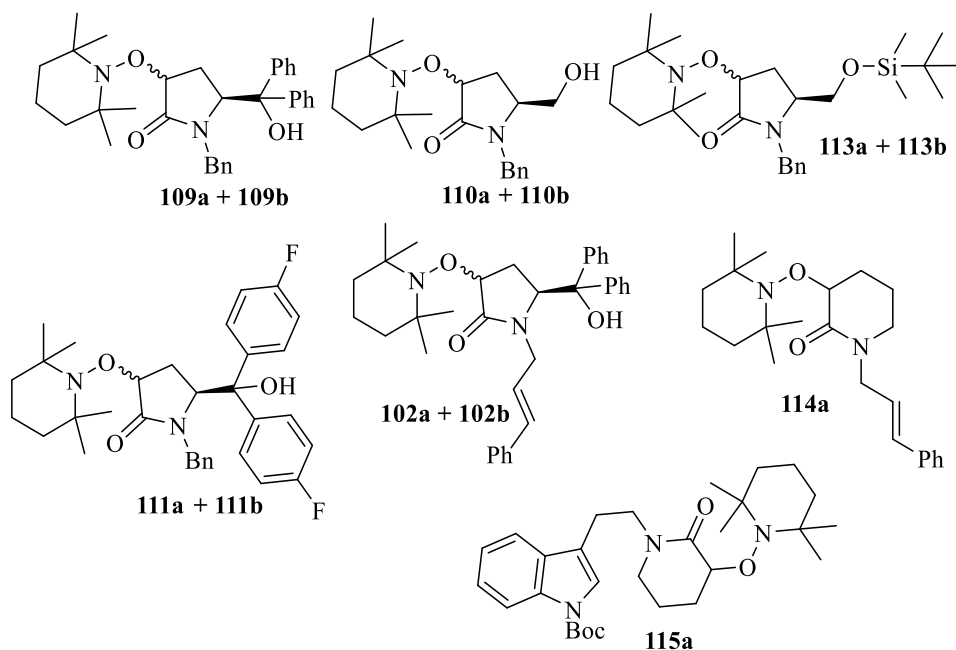
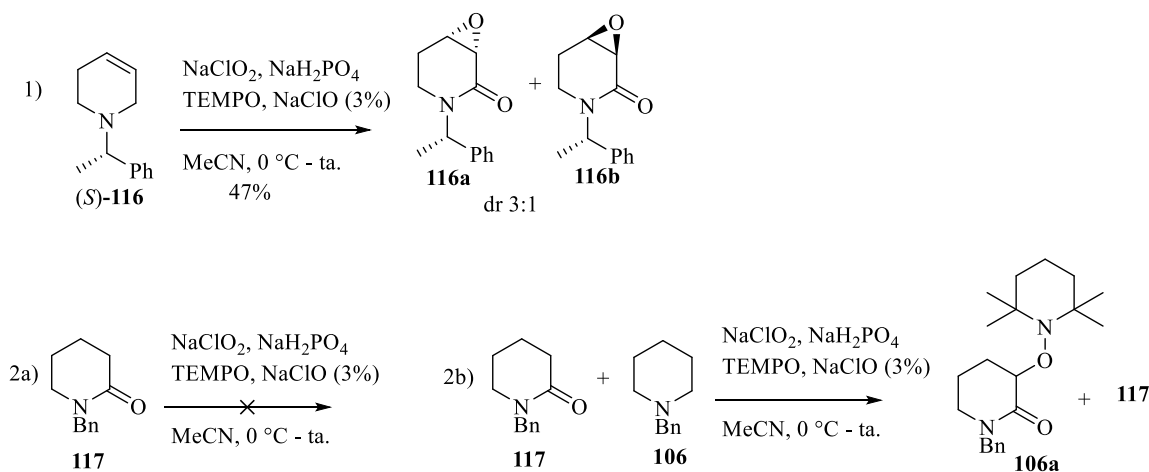


Figura 8. Distintas α -aminoxilactamas obtenidas por el nuevo protocolo de oxidación *tándem*.

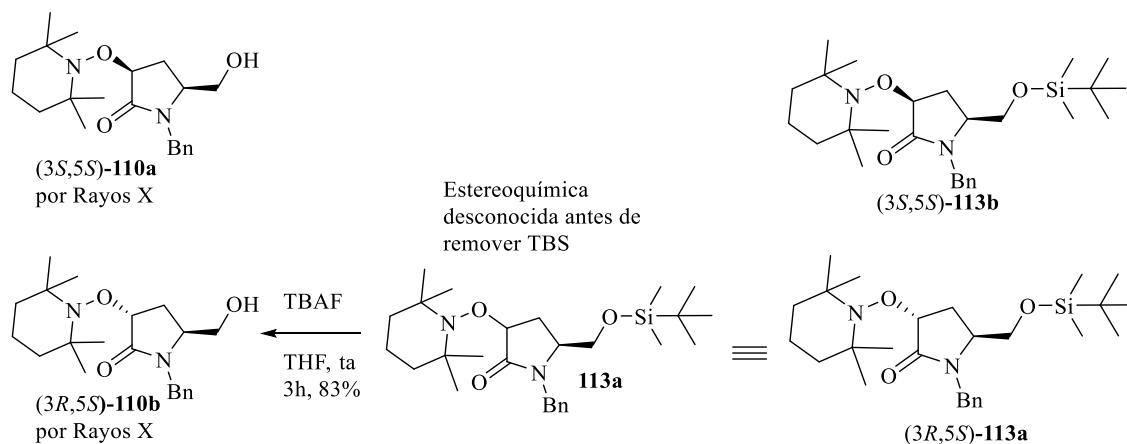
Posteriormente, se ensayó la oxidación de la 3,4-dehidropiperidina quiral (*S*)-**116**⁸⁰ bajo condiciones estandarizadas para determinar preferencia entre metilenos endocíclicos alifáticos y alílicos obteniendo la mezcla de amidas glicídicas **116a** y **116b** en bajo rendimiento (47%), pero con una relación diastereoisomérica 75:25 [**Esquema 38** (1)]. La *N*-bencilpiperidin-2-ona **117** se ensayó para obtener pruebas del mecanismo de reacción; en el primer ensayo se preparó el medio oxidante y se adicionó la lactama **117** a baja temperatura, después de una y dos horas de reacción la materia prima no se consumió ni se observó algún producto [**Esquema 38** (2a)]. El siguiente ensayo se llevó a cabo adicionando *N*-bencilpiperidina **106** además de **117** y se observó la formación de **106a** y el consumo total de **106**, pero no de **117** [**Esquema 38** (2b)].



Esquema 38. 1) Oxidación de la deshidropiperidina (S)-116 en condiciones estandarizadas. 2a) δ -lactona en condiciones estándares de oxidación. 2b) Piperidina 106 y δ -lactona 117 en condiciones estándares de oxidación.

Con la obtención de las amidas glicídicas **116a** y **116b** se comprobó que los metilenos alílicos en el heterociclo siguen un orden lógico de reactividad, por estar ligeramente activados debido al doble enlace y por lo tanto, existe una secuencia de doble oxidación para formar la epoxiamida en lugar de oxidar el metileno en C6 para obtener las α -aminoxilactamas. El ensayo 2a) descartó la formación de una lactama como primer producto con una posterior α -oxidación para formar la α -aminoxilactama como en las metodologías clásicas en medio básico. Con 2b) se concluyó que después de la oxidación de la piperidina no se genera otro agente que pueda oxidar a la lactama previamente adicionada. Por lo tanto, el mecanismo de oxidación forzosamente requiere del átomo de nitrógeno con su par electrónico disponible.

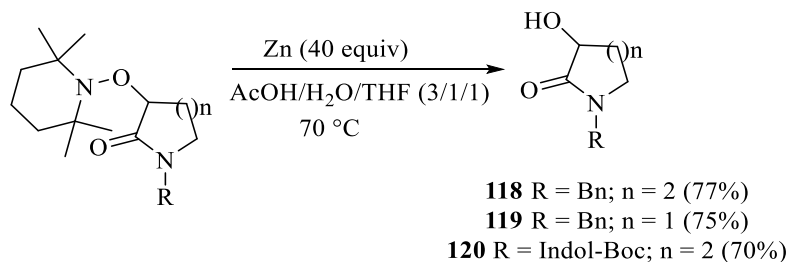
Agradablemente los compuestos **110a** y **110b** fueron cristalizados y sometidos a difracción por rayos-X. De esta manera se logró determinar su configuración absoluta como (3*S*,5*S*)-**110a** y (3*R*,5*S*)-**110b**. Más adelante, la α -aminoxilactama **113a** se sometió a una remoción del grupo terbutildimetilsililo en THF anhidro con una solución 1M de TBAF; el espectro de ¹H RMN y ¹³C RMN del producto desililado fueron idénticos a los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN de (3*R*,5*S*)-**110b**, entonces, por correlación química, se determinó la estereoquímica de los compuestos **113a** y **113b** y su configuración absoluta como (3*R*,5*S*) y (3*S*,5*S*) respectivamente (**Esquema 39**).



Esquema 39. Asignación de la configuración absoluta de las α -aminolactamas **110a/b** por difracción de rayos X y **113a/b** por correlación química.

II.4.3 Conversión a 3-hidroxlactamas.

Las α -aminolactamas **106a**, **107a** y **115a** se seleccionaron para llevar a cabo la remoción del fragmento 2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo en medio ácido para obtener a las α -hidroxilactamas. El procedimiento resultó exitoso brindando los compuestos **118**, **119** y **120** en rendimientos de 77%, 75% y 70%, respectivamente (**Esquema 40**).



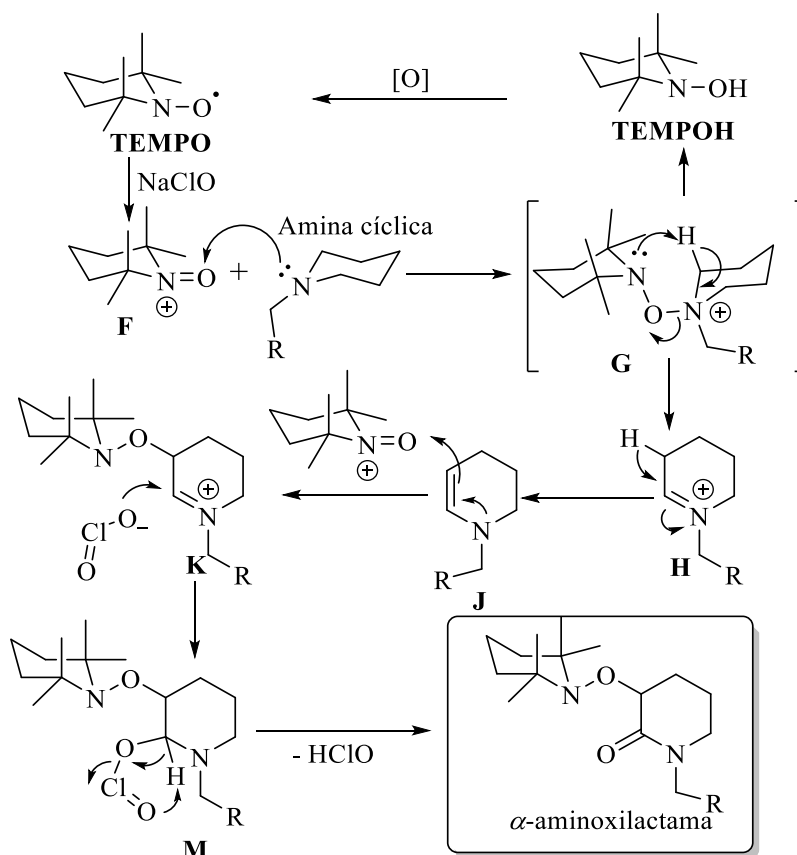
Esquema 40. Obtención de 3-hidroxlactamas en medio ácido reductor.

Esta última reacción completó una secuencia sencilla y rápida para la síntesis de 3-hidroxlactamas a partir de aminas cíclicas simples.

II.4.4 Propuesta mecanística.

En todos los prolinoles existe un centro estereogénico que podría generar cierta estereoselectividad, sin embargo, la relación de diastereoisómeros fue siempre 1:1, igual que

en el trabajo de Jahn en la obtención de α -aminoxilactamas. Esto podría sugerir que el mecanismo procede vía radicalaria, pero las condiciones de reacción son más propicias para considerar un mecanismo iónico. Por lo tanto, se propone el siguiente mecanismo, el cual explica coherentemente la α,β -oxidación sobre los heterociclos (*Esquema 41*). En primera instancia el **TEMPO** es oxidado por NaClO al ion oxoiminio **F**, el cual es atacado por la amina sobre el átomo de oxígeno,⁸¹ generando el aducto **G** que lleva a cabo una reacción tipo-eliminación, produciendo **TEMPOH** y un ion iminio **H**. Una isomerización del iminio genera la enamina **J** que sufre una adición electrofílica de **F** promovida por el par electrónico del átomo de nitrógeno.⁸² Después del ataque, el intermediario β -oxoiminio **K** es atacado por el ion clorito con lo cual se genera el intermediario **M**, que rápidamente es oxidado para generar la α -aminoxilactama. La *N*-hidroxilamina **TEMPOH** se oxida nuevamente a **TEMPO** y éste al ion oxoiminio **F** que vuelve a participar en el proceso oxidante.⁸³



Esquema 41. Propuesta mecanística en la oxidación selectiva de aminas cíclicas.

II.5 Conclusiones

Selogró diseñar la primera oxidación “tándem selectiva” C-H $_{\alpha}$ /C-H $_{\beta}$ -de pirrolidinas y piperidinas a α -aminoxilactamas usando reactivos de bajo costo ecológico y económico en disolventes poco agresivos con el medio ambiente.

La nueva reacción es regioselectiva ya que tiene preferencia a oxidar metilenos endocíclicos en lugar de exocíclicos y, prefiere metilenos adyacentes a grupo amino en lugar de hidroxilo.

Las condiciones de reacción son adecuadas para mantener grupos protectores intactos.

La naturaleza del sustituyente sobre el átomo de nitrógeno influye en el rendimiento de la reacción ya que el bencilo permite bien la oxidación, grupos alquilo lo hacen moderadamente, grupos alilo presentan reacciones competitivas y grupos desactivadores como Boc y Tosilo no permiten la transformación de las materias primas.

El tratamiento de las 3-aminoxilactamas en medio ácido con Zn^o complementa una ruta rápida y de bajo costo hacia 3-hidroxilactamas.

Los resultados son suficientes para plantear el desarrollo de una nueva reacción química que todavía es objeto de estudio y un reto interesante para nuestro grupo de trabajo.

II.5 Sección experimental

Esterificación de la L-Prolina

A una solución de L-Prolina (2.0 g, 17.37 mmol) en 20 mL de MeOH a 0 °C se adicionó gota a gota SOCl₂ (2.53 mL, 4.13 g, 34.7 mmol). La solución se agitó por 5 h a reflujo, después, la mezcla se enfrió y el disolvente se removió a presión reducida. El clorhidrato del éster metílico se obtuvo de forma cuantitativa.

Método de alquilación A: A una solución de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y el clorhidrato del éster metílico en CH₂Cl₂ anhidro a 0 °C, se adicionó lentamente trietilamina y el halogenuro de alquilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el consumo total de la materia prima, entonces, se adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃ (ac)) y las fases se separaron con embudo de extracción. La fase acuosa se extrajo con AcOEt, las porciones orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y el disolvente se removió a presión reducida. La alquil amina se obtuvo en rendimiento cuantitativo y se utilizó en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Método de alquilación B: A una suspensión de Na₂CO₃ en MeCN anhidro y a temperatura ambiente se adicionó la amina cíclica y el halogenuro de alquilo. La mezcla se agitó a reflujo y se monitoreo la reacción por cromatografía en capa fina (CCF) hasta que se consumió la materia prima. Finalmente, se retiró el calentamiento, se dejó enfriar y eliminó el disolvente a presión reducida en un rotavapor. Los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc. La porción orgánica se concentró a presión reducida y el crudo se purificó por columna cromatográfica (CC) para obtener la amina terciaria en los rendimientos reportados.

Adición de reactivo de Grignard al éster, método C: A una solución de N-alquilmetil éster en THF anhidro a 0 °C, se adicionó gota a gota una solución de bromuro de alquil magnesio. La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por CCF. Cuando la materia prima se hubo consumido totalmente, se adicionó gota a gota una solución saturada de cloruro de amonio (NH₄Cl). Se removió el disolvente por destilación a presión reducida y los sólidos se lavaron con cinco porciones de AcOEt. Se secó la porción orgánica sobre Na₂SO₄ y se purificó por CC para obtener el α,α -diaril prolinol como cristales blancos, los cuales se repurificaron por recristalización.

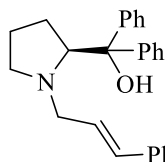
Reducción con LiAlH_4 método D: A una solución de *N*-alquil prolinato en THF anhidro y a 0 °C, se adicionó muy rápidamente hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4). Esta suspensión se agitó a 0 °C hasta el consumo total de la materia prima. Al finalizar la reacción, se adicionó solución saturada de NaHCO_3 (ac) y se separaron las fases por embudo de separación o Büchner. Las porciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en un rotavapor a presión reducida. El crudo se purificó por CC para obtener el alcohol primario en los rendimientos reportados.

Protección con TBSCl, método E: A una solución de *t*-Bu(CH₃)₂SiCl (TBSCl) e imidazol en CH₂Cl₂ anhidro a 0 °C, se adicionó gota a gota una solución del alcohol primario en CH₂Cl₂. La solución se agitó a temperatura ambiente hasta consumirse completamente el alcohol primario, entonces, se adicionó NaHCO_3 (ac). Las fases se separaron, la porción acuosa se extrajo con EtOAc y las porciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 . El disolvente se removió a presión reducida y el crudo se purificó por CC utilizando mezclas de hexano/AcOEt en las proporciones indicadas para obtener el alcohol protegido en el rendimiento reportado.

(S)-*N*-Cinamil- α,α -difenil prolinol (S)-102

El éster metílico de prolina fue alquilado siguiendo el **Método A** con las siguientes relaciones: 30 mL de CH₂Cl₂ anhidro, 1.06 g (8.68 mmol) de DMAP, 4.83 mL (34.74 mmol, 3.512 g) de NEt₃, 4.10 g (20.84 mmol) de bromuro de cinamilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después, se adicionó solución saturada de NaHCO_3 (ac) a la reacción. Consecutivamente se adicionó agua y los componentes se separaron haciendo lavados a la fase acuosa con AcOEt (4 x 15 mL). Después de remover el disolvente, el crudo de reacción se sometió al **Método C** de la siguiente manera: 30 ml de THF anhidro, 1.0 g (4.06 mmol) de *N*-cinamilmetil-*L*-prolinato y 10.15 mL (1.84 g, 10.15 mmol) de una solución 1.0 M en THF de bromuro de fenilmagnesio se agitaron durante 3 h. Después, se adicionó gota a gota, una solución saturada de NH_4Cl , el disolvente orgánico se removió por destilación a presión reducida y los sólidos se lavaron en cinco ocasiones con AcOEt y se pasaron sobre Na_2SO_4 . Nuevamente, el disolvente fue removido a presión reducida y el crudo

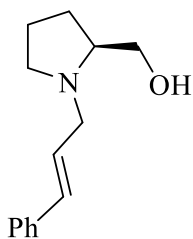
de reacción se purificó por CC utilizando una mezcla 6:1 hexano/AcOEt como fase móvil para obtener el α,α -difenil prolinol **102** el cual se recristalizó en una mezcla CH_2Cl_2 /Hexanos.



Se aislaron 1.276 g (3.45 mmol, 85%) como cristales blancos; p. f. = 96-98 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +49.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.40-7.64 (m, 5H), 7.10-7.34 (m, 10H), 6.15 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.00 (ddd, $J = 15.6, 8.0, 5.2$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 3.88 (dd, $J = 9.2, 4$ Hz, 1H), 3.14-3.18 (m, 1H), 2.76 (ddd, $J = 14, 5.2, 1.2$ Hz, 1H), 2.64 (dd, $J = 14, 8.4$ Hz, 1H), 2.51 (dt, $J = 6.4, 9.2$ Hz, 1H), 1.87-1.92 (m, 1H), 1.60-1.74 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 148.0, 146.4, 131.7, 128.7, 128.5, 128.0, 128.0, 127.3, 127.2, 127.1, 126.9, 126.2, 126.2, 126.1, 125.6, 125.5, 77.7, 69.7, 57.5, 55.3, 29.8, 24.4. HRMS-EI m/z $[\text{M}]^+$: 370.2075 (calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}$, 369.2093).

(S)-N-Cinamil prolinol (S)-112

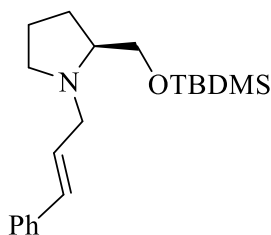
Siguiendo el **Método D**, a una suspensión de LiAlH_4 (0.464 g, 12.22 mmol) en THF anhidro a 0 °C se adicionaron 2.0 g (8.15 mmol) de *N*-cinamil-*L*-prolinato. La mezcla se agitó durante 3 h a 0 °C y se adicionó una solución saturada de NaHCO_3 . Los sólidos resultantes se filtraron sobre celita y se lavaron con AcOEt, la porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró removiendo el disolvente a presión reducida. El crudo de extracción se purificó por CC usando una mezcla 1:2 hexano/ AcOEt para obtener el alcohol primario.



Se aislaron 1.32 g (6.11 mmol, 75%) como un líquido amarillo viscoso; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -35.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.36 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 2H), 7.23 (tt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.28 (ddd, $J = 16.0, 7.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.56 (ddd, $J = 13.5, 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.43 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.15 (app. qu, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.09 (ddd, $J = 13.5, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 2.69 (dddd, $J = 5.5, 3.5, 3.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.36 (app. c, $J = 8.5$ Hz, 1H), 1.91 (ddt, $J = 12.5, 9.0, 8.5$ Hz, 1H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 136.9, 131.8, 128.5, 127.5, 127.4, 126.2, 63.8, 62.0, 56.4, 54.4, 27.8, 23.5.

(S)-O-tert-Butildimetilsilil-N-cinamil prolinol (S)-104

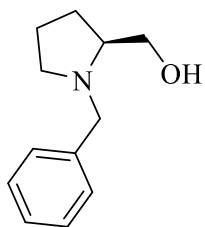
Se aplicó el **Método E** con las siguientes cantidades: 15 mL de CH₂Cl₂ anhidro, 0.754 g (5.00 mmol) de TBSCl, 0.426 g (6.26 mmol) de imidazol a 0 °C; 0.904 g (4.17 mmol) de **112**. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El crudo de reacción se purificó utilizando un sistema 9:1 hexano/AcOEt como fase móvil.



Se aislaron 1.17 g (3.54 mmol, 85%) como un líquido amarillo verdoso; $[\alpha]_D^{20} = -45.8$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.38-7.36 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21 (tt, $J = 7.0$, 1.5 Hz, 1H), 6.52 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.33 (ddd, $J = 16.0$, 8.0, 6.5 Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 2H), 3.47 (dd, $J = 10.0$, 7.0 Hz, 1H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.64 (qu, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 9.0$, 7.0 Hz, 1H), 1.91 (ddt, $J = 12.5$, 8.5, 8.0 Hz, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 137.0, 131.8, 128.4, 127.8, 127.2, 126.2, 67.0, 64.8, 57.8, 54.8, 28.3, 25.9, 22.8, 18.2, -5.3, -5.3. Los valores de rotación óptica y los datos espectroscópicos de RMN coinciden con los reportados.⁸⁴

(S)-N-Bencil prolinol (S)-110

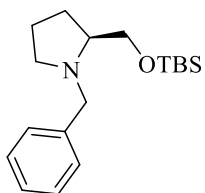
El metil éster de L-prolina se alquiló siguiendo el **Método A** de la siguiente manera: 2.87 g (17.37 mmol) de metil éster en CH₂Cl₂ seco, 2.47 mL (20.84 mmol, 3.56 g) de bromuro de bencilo, 3.18 g (25.05 mmol) de DMAP. La mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente para obtener el N-bencil metil éster, el cual fue sometido al **Método D** sin purificación previa y con las siguientes proporciones: 20 mL de THF anhidro, 0.693 g (18.25 mmol) de LiAlH₄, 2.0 g (9.12 mmol) de N-bencilprolinato. Dos horas de agitación. El crudo de reacción se purificó por CC utilizando un sistema 1:1 hexano/AcOEt como eluyente.



Se aislaron 1.517 g (7.93 mmol, 87%) como un aceite amarillo; $[\alpha]_D^{20} = -46.3$ ($c = 1.15$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.34-7.24 (m, 5H), 3.99 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.03-2.97 (m, 2H), 2.76 (ddd, $J = 12.0, 6.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.31 (dt, $J = 8.0, 9.5$ Hz, 1H), 1.93 (dc, $J = 13.0, 9.0$ Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.73-1.66 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 138.8, 128.7, 128.3, 127.1, 64.3, 61.6, 58.5, 54.3, 27.6, 23.4; Los datos espectroscópicos de RMN coinciden con los reportados.⁸⁵

(S)-N-Bencil-O-tert-butildimetilsilil prolinol (*S*)-113

110 se sometió al **Método E** de la siguiente manera: 0.408 g (6.00 mmol) de imidazol, 0.723 g (4.80 mmol) de TBSCl y 0.765 g (4.00 mmol) del prolinol en 20 mL CH_2Cl_2 anhidro. La reacción se detuvo, después de agitar durante 2 h, adicionando una solución saturada de $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$. El crudo de reacción se purificó utilizando un sistema 12:1 hexano/AcOEt como eluyente.

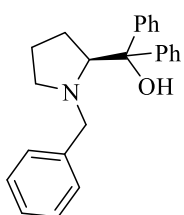


Se aislaron 1.03 g (3.36 mmol, 84%) como un líquido amarillo verdoso; $[\alpha]_D^{20} = -46.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.33-7.27 (m, 4H), 7.22 (tt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 10.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 9.0, 7.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.67 (ddd, $J = 12.5, 8.5, 6.0$ Hz, 1H), 2.21 (dt, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H), 1.90 (dc, $J = 12.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.62-1.56 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 139.9, 128.9, 128.0, 126.6, 67.1, 65.0, 60.4, 54.8, 28.0, 25.9, 22.8, 18.2, -5.3, -5.3.

(S)-N-Bencil- α,α -difenilprolinol (*S*)-109

El *N*-bencilmetil-*L*-prolinato se sometió al **Metodo C** de la siguiente manera: 20 mL de THF, 1.0 g (4.56 mmol) de *N*-bencilmetil-*L*-prolinato y 9.12 mL (1.65 g, 9.12 mmol) de una solución 1.0 M en THF de bromuro de fenilmagnesio. Después de agitar durante 3 h se

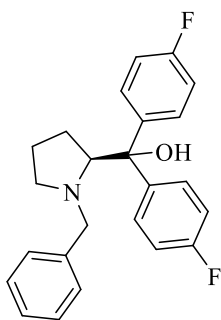
adicionó, gota a gota, una solución saturada de cloruro de amonio acuoso. Se destiló el disolvente a presión reducida y los sólidos se lavaron cinco veces con AcOEt y se secaron sobre Na₂SO₄. Finalmente las porciones líquidas se concentraron y purificaron por CC utilizando un sistema 12:1 hexano/AcOEt para obtener a (*S*)-**109** como un sólido incoloro el cual fue recristalizado de una mezcla hexano/diclorometano.



Se aislaron 1.31 g (3.83 mmol, 84%) como un sólido blanco; p. f. = 119-122 °C; $[\alpha]_D^{20} = +79.6$ ($c = 1.0$, CHCl₃) observado; reportado⁸⁶ $[\alpha]_D^{22} = +91.50$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.31-7.14 (m, 8H), 7.09 (td, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.93 (br, 1H), 3.97 (dd, $J = 9.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 1.96 (dq, $J = 13.0, 9.0$ Hz, 1H), 1.78-1.73 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 147.9, 146.6, 139.6, 128.5, 128.1, 128.0, 128.0, 126.8, 126.3, 126.2, 125.5, 125.5, 77.9, 70.6, 60.5, 55.5, 29.7, 24.1.

(*S*)-*N*-Bencil- α,α -bis-(4-fluorofenil) prolinol (*S*)-**111**

El *N*-bencilmetil-*L*-prolinato se sometió al **Método C** de la siguiente forma: 15 mL de THF anhidro, 1.0 g (4.56 mmol) de *N*-bencilmetil-*L*-prolinato y 5.7 mL (2.27 g, 11.4 mmol) de una solución 2.0 M en THF de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio. La solución se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El crudo se purificó por CC usando una mezcla 8:1 hexano/AcOEt para obtener a (*S*)-**111** que se repurificó por cristalización en una mezcla de Hexano/diclorometano.

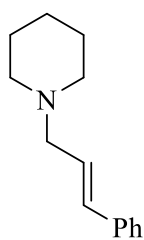


Se aislaron 0.679 g (1.79 mmol, 79%) como un sólido blanco; p. f. = 150-152 °C; $[\alpha]_D^{20} = +71.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃) Observado; reportado^{xli} $[\alpha]_D^{22} = +94.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.69-7.65 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.07-6.96 (m, 6H), 5.01 (a, 1H), 3.93 (dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.27 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.09 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 10.0, 6.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 9.0,$

8.0 Hz, 1H), 1.95 (app. dc, $J = 12.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.68-1.62 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 161.4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 244.0$ Hz), 161.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 243.5$ Hz), 143.7 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$ Hz), 142.4 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 139.3, 128.4, 128.2, 127.1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz), 127.0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz), 127.0, 115.1 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$ Hz), 114.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.0$ Hz), 77.3, 70.6, 60.6, 55.5, 29.7, 24.1.

1-Cinamilpiperidina 114

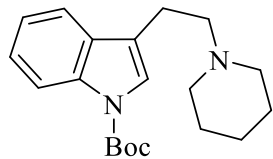
Se aplicó el **Método B** para la alquilación: 20 mL de MeCN seco, 1.58 g (15 mmol) de Na_2CO_3 , 0.98 mL (0.850 g, 10.0 mmol) de piperidina y 0.197 g (10 mmol) de bromuro de cinamilo, se agitaron a temperatura ambiente durante toda la noche. Después de remover el disolvente, los sólidos se lavaron con AcOEt; la solución se concentró y purificó por CCF usando un sistema 2:1 hexano/AcOEt como fase móvil.



Se aislaron 1.12 g (5.56 mmol) de un líquido café oscuro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.38-7.36 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.21 (tt, $J = 7.5, 1.5$ Hz 1H), 6.49 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 6.30 (dt, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 3.11 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H), 2.43 (a, 4H), 1.60 (qu, $J = 6.0$ Hz, 4H), 1.44 (a, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 137.0, 132.5, 128.4, 127.3, 126.2, 61.8, 54.5, 25.9, 24.2. Los datos de ^1H RMN y ^{13}C RMN coinciden con los reportados.⁸⁷

tert-Butil 3-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato 115

Se aplicó el **Método B** usando 0.826 g (2.54 mmol) of *N*-Boc-2-bromoetilindol, 0.704 g (5.09 mmol) de carbonato de potasio, 0.377 mL (0.325 g, 1.46 mmol) de piperidina en MeCN a reflujo.



Aislado 1.20 g de un aceite amarillo (90%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (a, 1H), 7.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.40 (a, 1H), 2.51 (a, 4H), 7.30 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.23 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 2.91-2.88 (m, 2H), 2.67-2.64 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.63 (m, 4H), 1.48 (a, 2H);

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 149.8, 135.3, 130.7, 124.2, 122.5, 122.2, 119.1, 118.9, 115.2, 83.2, 59.0, 54.5, 28.1, 25.9, 24.3, 22.5; HRMS-EI m/z $[\text{M}]^+$: 328.2151 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$, 328.2151).

Oxidación con TEMPO- NaClO_2 - NaClO en *t*-BuOH / agua / THF

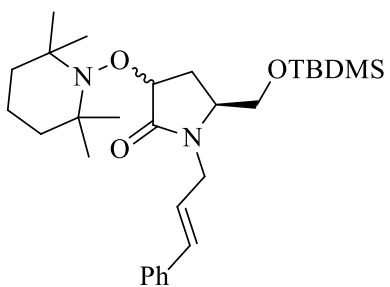
A una solución de NaH_2PO_4 (3 mmol), NaClO_2 (0.9 mmol) y TEMPO (0.9 mmol) en 2 mL de THF / 7 mL de agua / 7 mL de *t*-butanol a 0 °C, se incorporaron 0.3 mmol de pirrolidina o piperidina disuelta en 1.0 mL de THF. Inmediatamente se adicionaron, gota a gota, 1.5 mL de una solución de $\text{NaClO}(\text{ac}, 3\%)$. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta el consume total de la amina cíclica. Finalmente, la reacción se detuvo adicionando gota a gota, una solución saturada de $\text{NaOH}(\text{ac})$ hasta que el color vino tinto desapareció y se observó una coloración rojo claro. Las fases resultantes se separaron y la porción orgánica se lavó con salmuera, mientras la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Las fracciones orgánicas se concentraron y el crudo se purificó por CC con una mezcla hexano/AcOEt.

Oxidación con TEMPO- NaClO_2 - NaClO en MeCN(ac)

A una suspensión de NaH_2PO_4 (3 mmol), NaClO_2 (0.90 mmol) y TEMPO (0.60 mmol) en 5 mL de MeCN se adicionaron 1.5 mL de $\text{NaClO}(\text{ac}, 3\%)$ a 0 °C, después, se agregaron 0.3 mmol de pirrolidina o piperidina en 1.0 mL de MeCN. La mezcla se agitó de 0 °C a temperatura ambiente y se monitoreo por cromatografía en capa fina hasta el consumo total del material de partida. Finalmente, se adicionaron 0.3 mL de $\text{NaOH}(\text{ac})$ gota a gota para detener la reacción. Las fases líquidas resultantes se separaron con embudo de extracción y los sólidos se lavaron con AcOEt. La porción orgánica líquida se lavó con salmuera y todas las fracciones orgánicas se concentraron al vacío y el crudo se purificó por CC utilizando una mezcla hexano/AcOEt.

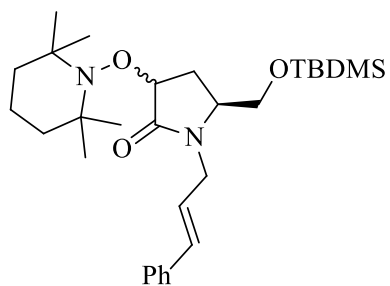
(3*S,5*S*)-5-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-1-cinamil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona 104a**

A una solución de NaH₂PO₄ (3 mmol), de NaClO₂ (1.5 mmol) y TEMPO (3 mmol) en 2 mL de THF / 7 mL de agua / 7 mL de *ter*-butanol a 0 °C, se adicionaron 0.1 g (0.3 mmol) de **104** en 1.0 mL de THF. La mezcla se agitó durante 30 min, después se detuvo adicionando 0.3 mL de NaOH(ac). Las fases se separaron con embudo de extracción haciendo lavados a la fase orgánica con salmuera (2 x 5mL) y extrayendo la fase acuosa con AcOEt (3 x 5 mL). La porción orgánica se concentró a presión reducida y se purificó por CC usando una mezcla hexano/AcOEt 19:1 como fase móvil. Las aminoxilactamas se obtuvieron en un rendimiento global del 30%.



Líquido viscoso verdoso; $[\alpha]_D^{20} = +42.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.33-7.31 (m, 2H), 7.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.21 (tt, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.10 (ddd, $J = 16.0, 8.0, 5.5$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 15.0, 5.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.58-3.55 (m, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 12.5, 8.5$ Hz, 1H), 2.10 (dt, $J = 12.5, 9.5$ Hz, 1H), 1.43-1.41 (m, 9H), 1.22 (a, 3H), 1.11 (a, 3H), 1.07 (a, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 172.5, 136.2, 133.2, 128.4, 127.6, 126.2, 124.0, 82.5, 63.3, 60.8, 58.7, 54.8, 43.2, 40.4, 40.2, 34.3, 33.3, 32.3, 25.7, 20.2, 20.0, 18.0, 17.0, -5.6, -5.6. HRMS (EI) m/z [M]⁺: 500.3432 (calc. para C₂₉H₄₈N₂O₃Si, 500.3434).

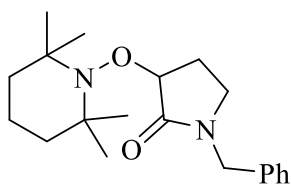
(3*R,5*S*)-5-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)-1-cinamil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona 104b**

Líquido viscoso incoloro; $[\alpha]_D^{20} = +46.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃);

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.35-7.21 (m, 5H), 6.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.15 (dt, $J = 15.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 10.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.50- 3.46 (m, 1H), 2.46 (ddd, $J =$

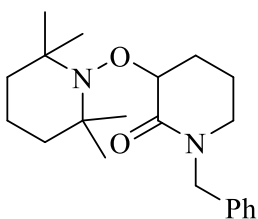
12.5, 7.0, 6.0 Hz, 1H), 1.82 (dt, $J = 12.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.47 (a, 4H), 1.43 (a, 3H), 1.31 (a, 2H), 1.24 (a, 3H), 1.16 (a, 3H), 1.10 (a, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.70 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.3, 136.3, 132.7, 128.3, 127.4, 126.2, 124.2, 82.3, 64.4, 54.9, 43.2, 40.2, 40.1, 34.3, 32.4, 31.5, 25.6, 20.1, 20.0, 18.0, 16.9, -5.5, -5.6. HRMS (EI) m/z $[\text{M}]^+$: 500.3433 (calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$, 500.3434).

1-Bencil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona 107a



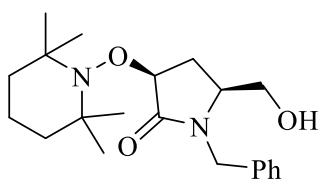
EL crudo se purificó con una mezcla hexano/AcOEt 2:1 como fase móvil. Se aislaron 0.059 g (0.18 mmol 60%) de un líquido amarillo viscoso. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.34-7.23 (m, 5H), 4.64 (dd, $J = 9.5, 8.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.13 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.00 (dt, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.46 (dt, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.00 (tt, $J = 12.5, 9.5$ Hz, 1H), 1.57 (a, 1H), 1.46 (a, 4H), 1.44 (a, 3H), 1.32 (a, 1H), 1.28 (a, 3H), 1.15 (a, 3H), 1.11 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.0, 136.0, 128.5, 128.2, 127.5, 83.1, 61.0, 59.0, 46.9, 41.9, 40.4, 40.2, 34.3, 32.4, 28.9, 20.3, 20.1, 17.11. HRMS (EI) m/z $[\text{M}]^+$: 330.2306 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$, 330.2307).

1-Bencil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 106a



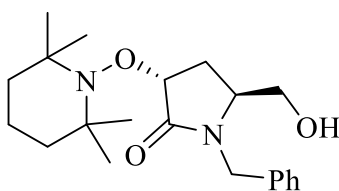
El crudo se purificó con una mezcla hexano/AcOEt 3:1 como eluyente. Se aislaron 0.087 g (0.25 mmol, 85%) de un sólido amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.24 (m, 5H), 4.76 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.29 (ddd, $J = 12.5, 6.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.11 (dt, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.48 (a, 6H), 1.25 (a, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 169.3, 137.0, 128.4, 128.1, 127.1, 80.5, 60.5, 59.7, 49.9, 45.9, 40.1, 34.1, 33.0, 27.1, 20.4, 20.1, 18.7, 17.0. HRMS (EI) m/z $[\text{M}]^+$: 344.2493 (calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$, 344.2464).

(3*S*,5*S*)-1-Bencil-5-(hidroximetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (3*S*,5*S*)-110a

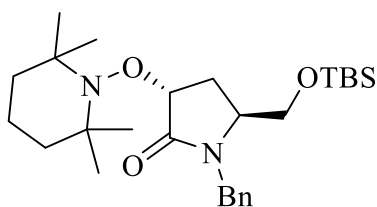


El crudo se purificó usando una mezcla hexano/AcOEt 2:1 como eluyente. Se aislaron 0.041 g (0.11 mmol, 38 %) de un cristal incoloro, p. f. = 129-131 °C; $[\alpha]_D^{20} = +12.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.26 (m, 5H), 4.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H) 4.43 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J = 12.0, 4.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.50 (ddd, $J = 12.0, 7.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.36 (ddt, $J = 4.5, 3.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.43 (ddd, $J = 13.0, 8.0, 6.5$ Hz, 1H), 2.00 (dt, $J = 13.0, 8.0$ Hz, 1H), 1.62-1.60 (m, 2H), 1.48 (a, 6H), 4.40-1.33 (m, 2H), 1.24 (a, 3H), 1.19 (a, 3H), 1.12 (a, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 173.2, 137.0, 128.8, 127.9, 127.7, 82.6, 62.1, 61.1, 59.3, 55.3, 45.3, 40.4, 34.4, 32.6, 30.9, 20.3, 20.2, 17.1. HRMS (EI) m/z $[\text{M}]^+$: 360.2418 (calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, 360.2413).

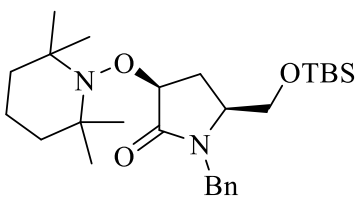
(3*R*,5*S*)-1-Bencil-5-(hidroximetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (3*R*,5*S*)-110b



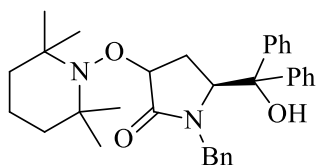
Se aislaron 0.040 g (0.11 mmol, 38 %) de un cristal incoloro; p. f. = 134-136 °C; $[\alpha]_D^{20} = +39.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.34-7.26 (m, 5H), 4.87 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 15.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 15.0, 12.0$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 2.44 (ddd, $J = 12.5, 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.89 (a, 1H), 1.71-1.58 (m, 1H), 1.46 (a, 7H), 1.32-1.27 (m, 4H), 1.14 (a, 3H), 1.11 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 173.0, 136.5, 128.7, 128.1, 127.6, 82.3, 62.6, 62.5, 61.1, 59.0, 55.1, 55.1, 45.2, 45.1, 40.4, 40.3, 34.3, 33.0, 32.3, 20.4, 20.2, 17.1. HRMS (EI) m/z $[\text{M}]^+$: 360.2408 (calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$, 360.2413).

(3R,5S)-1-bencil-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona (3R,5S)-113a

El crudo se purificó con un sistema hexano/AcOEt 19:1; se aislaron 0.056 g (0.12 mmol 40 %) de un líquido amarillo pálido; la configuración absoluta se asignó por correlación química. $[\alpha]_D^{20} = +54.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.33-7.25 (m, 5H), 4.95 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.87 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.46 (dd, $J = 11.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.38 (dt, $J = 8.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 8.0, 12.0$ Hz, 1H), 2.07 (dt, $J = 12.0, 9.0$ Hz, 1H), 1.57 (a, 2H), 1.45 (a, 7H), 1.27 (a, 3H), 1.13 (a, 3H) 1.10 (a, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.7, 136.2, 128.3, 128.0, 127.2, 82.4, 62.9, 60.7, 58.6, 54.5, 44.7, 40.3, 40.1, 34.2, 33.1, 32.2, 25.6, 20.1, 19.9, 17.9, 16.9, -5.7, -5.8. HRMS (EI) m/z $[\text{M}]^+$: 474.3247 (calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$, 474.3278).

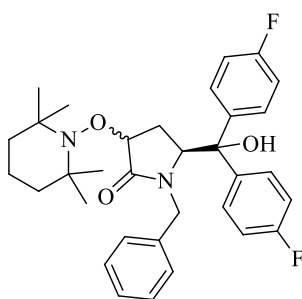
(3S,5S)-1-Bencil-5-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona 113b

Se aislaron 0.058 g (0.123 mmol 41%) de un líquido amarillo pálido. La configuración absoluta se asignó por correlación química. $[\alpha]_D^{20} = +40.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.22 (m, 5H), 4.98 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 11.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.34-3.30 (m, 1H), 2.39 (ddd, $J = 12.5, 8.0, 6.5$ Hz, 1H), 1.88 (dt, $J = 12.5, 8.5$ Hz, 1H), 1.77 (a, 1H), 1.57 (a, 1H), 1.47-1.45 (m, 7H), 1.25 (a, 3H), 1.17 (a, 3H), 1.11 (a, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.8, 136.9, 128.4, 128.0, 127.2, 82.5, 64.1, 61.0, 59.1, 54.5, 44.8, 40.3, 34.4, 32.6, 31.4, 25.8, 20.1, 18.2, 17.1, -5.4, -5.5. HRMS (EI) m/z $[\text{M}]^+$: 474.3275 (calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$, 474.3278).

(5S)-1-Bencil-5-(hidroxidifenilmetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-onas 109a + 109b

Purificado con una mezcla hexano/AcOEt 19:1 como eluyente, aislado 0.079 g (0.156 mmol, 52%) como un líquido amarillo y muy viscoso; es reportado como mezcla de diastereoisómeros; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (a, 2H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H),

7.36-7.19 (m, 23H), 7.16 (tt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.70 (dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz, 2H), 5.03 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 9.0$, 1H), 4.48 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 2.98 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 13.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.20 (dt, $J = 15.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 2H), 1.66 (a, 3H), 1.47-1.39 (m, 12H), 1.33 (a, 3H), 1.27-1.24 (m, 9H), 1.07 (a, 6H), 0.99 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.1, 173.0, 146.7, 145.0, 144.7, 144.3, 136.4, 136.1, 128.6, 128.4, 128.4, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.5, 127.4, 127.2, 126.9, 126.8, 126.0, 125.9, 125.6, 125.3, 81.9, 81.8, 80.0, 76.9, 61.9, 60.9, 60.0, 58.8, 45.7, 45.0, 40.5, 40.2, 34.3, 34.2, 32.3, 31.4, 29.6, 20.3, 20.1, 17.1, 17.0. HRMS (EI) m/z $[\text{M}]^+$: 512.3049 (calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3$, 512.3039).

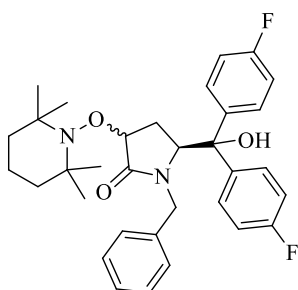
(3R*,5S)-1-Bencil-5-(bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona 111a

Aislado del crudo usando una mezcla hexano/AcOEt 7:1 como eluyente 0.053 g (0.09 mmol, 32 %) de un líquido incoloro muy viscoso; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32-7.24 (m, 7H), 6.96 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H), 6.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.98 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.01 (br, 1H),

2.42 (dd, $J = 13.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.07 (dt, $J = 12.5, 9.5$ Hz, 1H), 1.53 (a, 1H), 1.42-1.40 (m, 5H), 1.32 (a, 3H), 1.23 (a, 4H), 1.08 (a, 3H), 1.00 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 174.8, 161.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.1$ Hz), 161.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 245.7$ Hz), 140.2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.6$ Hz), 140.0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.8$ Hz), 135.6, 128.4, 127.6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.7$ Hz), 127.6 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.6$ Hz), 127.4,

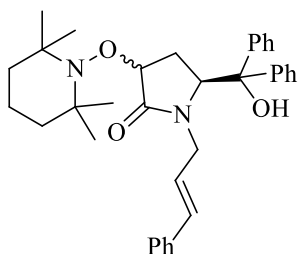
127.2, 115.2 (d, $^2J_{C-F} = 21.1$ Hz), 115.1 (d, $^2J_{C-F} = 21.1$ Hz), 81.4, 79.1, 60.8, 59.8, 58.7, 45.7, 40.2, 40.0, 34.1, 33.6, 32.2, 20.1, 20.0, 16.9. HRMS-FAB m/z $[M+H]^+$: 549.2919 (calc. para $C_{33}H_{39}F_2N_2O_3$, 549.2929).

(3S*,5S)-1-Bencil-5-(bis(4-fluorofenil)(hidroxi)metil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona 111b



Del crudo se aislaron 0.047 g (0.08 mmol, 29%) de un líquido viscoso e incoloro; $[\alpha]_D^{20} = +78.5$ ($c = 0.9$, $CHCl_3$). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.47-7.44 (m, 4H), 7.22 (br, 3H), 6.97 (dd, $J = 12.5, 7.5$ Hz, 4H), 6.71 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 4.86 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.53-4.49 (m, 2H), 4.30 (a, 1H), 2.99 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.07 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.49-1.47 (m, 8H), 1.27-1.22 (m, 4H), 1.08-1.05 (m, 3H), 0.91-0.87 (m, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 171.3, 160.2 (d, $^1J_{C-F} = 245.0$ Hz), 159.9 (d, $^1J_{C-F} = 244.8$ Hz), 141.0 (d, $^4J_{C-F} = 2.7$ Hz), 139.2 (d, $^4J_{C-F} = 2.7$ Hz), 134.5, 126.9, 126.0, 125.9, 125.8 (d, $^3J_{C-F} = 7.7$ Hz), 125.4 (d, $^3J_{C-F} = 7.7$ Hz), 113.7 (d, $^2J_{C-F} = 21.1$ Hz), 113.6 (d, $^2J_{C-F} = 21.1$ Hz), 80.2, 74.8, 60.2, 59.4, 58.6, 44.1, 38.9, 32.5, 31.5, 29.9, 18.9, 18.8, 15.4. HRMS-FAB m/z $[M+H]^+$: 549.2898 (calc. para $C_{33}H_{39}F_2N_2O_3$, 549.2929).

(3R*,5S)-1-Cinamil-5-(hidroxidifenilmetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona 102a

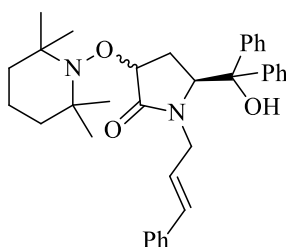


Aislado del crudo de reacción utilizando un sistema hexano/AcOEt 6:1, 0.056 g (0.105 mmol, 36%) de un líquido amarillo viscoso; $[\alpha]_D^{20} = +53.3$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.46-7.42 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 2H), 7.33-7.28 (m, 7H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.05 (dd, $J = 16.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.89 (ddd, $J = 16.0, 9.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 14.5, 4.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.55-2.50 (m, 2H), 2.16 (dt, $J = 13.0, 9.5$ Hz, 1H), 1.55-

1.36 (m, 6H), 1.32 (a, 3H), 1.22 (a, 3H), 1.05 (a, 3H), 0.99 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 174.7, 144.6, 144.3, 136.3, 133.9, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 124.4, 126.3, 125.9, 123.8, 81.9, 79.8, 60.9, 60.4, 58.8, 44.7, 40.4, 40.1, 34.2, 34.2, 32.2, 20.3, 20.1, 17.0. HRMS-EI m/z $[\text{M}]^+$: 538.3166 (calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_3$, 538.3195).

(3*S,5*S*)-1-Cinamil-5-(hidroxidifenilmetil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)pirrolidin-2-ona 102b**

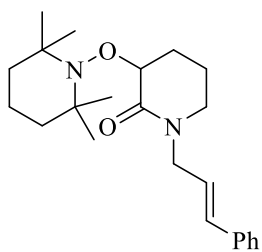
Se aislaron 0.048 g (0.09 mmol, 30%) de un líquido amarillo viscoso; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44.9$ ($c =$



0.7, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.32-7.23 (m, 8H), 7.18 (tt, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H), 5.82-5.73 (m, 2H), 4.75 (dd, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J = 7.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 14.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.03 (s, 1H), 2.78 (dd, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 1H),

2.24 (dt, $J = 14.5, 8.0$ Hz, 1H), 2.07 (dt, $J = 15.0, 3.0$ Hz, 1H), 1.45 (a, 8H), 1.23 (a, 4H), 1.05 (a, 3H), 0.88 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.8, 146.5, 145.2, 136.2, 133.6, 128.5, 128.3, 128.2, 127.7, 127.0, 126.8, 126.3, 125.7, 125.2, 123.3, 81.9, 76.9, 61.8, 61.0, 59.9, 44.3, 40.4, 33.9, 33.0, 31.5, 20.5, 20.3, 16.9. HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 539.3299 (calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_3$, 539.3274).

1-Cinamil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 114a

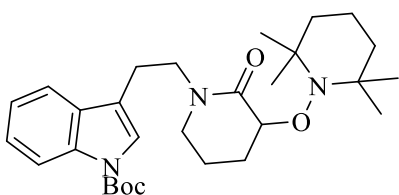


Del crudo de reacción se aislaron 0.015 g (0.042 mmol, 14%) utilizando un sistema hexano/EtOAc 10:1 como eluyente, como un aceite amarillo; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.17 (dt, $J = 16.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 5.5, 3.5$ Hz, 1H),

4.15 (ddd, $J = 14.5, 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.11 (ddd, $J = 14.5, 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.37 (ddd, $J = 12.0, 6.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J = 12.0, 6.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.77-1.70 (m, 1H), 1.47 (a, 6H), 1.25 (a, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3)

δ : 169.2, 136.5, 133.0, 128.5, 127.6, 126.3, 124.3, 80.5, 60.6, 59.8, 48.8, 46.1, 40.2, 34.2, 33.0, 27.3, 20.5, 20.2, 18.9, 17.1. HRMS (EI) m/z $[M]^+$: 370.262 (calc. para $C_{23}H_{34}N_2O_2$, 370.2620).

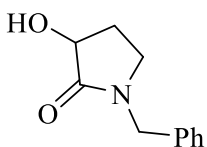
***tert*-Butil 3-(2-(2-oxo-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato 115a**



Aislado del crudo de reacción 0.116 g (0.234 mmol, 78%) como un aceite incoloro utilizando un sistema hexano/EtOAc 4:1. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.13 (a, 1H), 7.61 (d, 7.5 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.31 (ddd, $J = 8.5, 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 5.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.66 (ddd, $J = 13.0, 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.55 (ddd, $J = 13.0, 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J = 12.0, 7.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.12 (dt, $J = 12.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 4H), 1.66 (s, 9H), 1.47 (a, 4H), 1.26 (m, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 169.3, 149.6, 130.4, 124.3, 123.0, 122.4, 119.0, 118.0, 115.1, 83.3, 80.4, 60.5, 59.7, 47.9, 47.6, 40.2, 34.1, 33.0, 28.1, 27.1, 22.7, 20.5, 20.2, 18.9, 17.1. HRMS-EI m/z $[M]^+$: 497.3263 (calc. para $C_{29}H_{43}N_3O_4$, 497.3254).

***1*-Bencil-3-hidroxi-pirrolidin-2-ona 116**

A una solución de aminoxipirrolidinona 0.055 g (0.166 mmol) en ácido acético (2.0 mL)/agua (3.0 mL)/THF (2.0 mL), se incorporaron 0.261 g de Zn^0 . La suspensión se agitó y calentó suavemente (50-60 °C aprox.) durante una hora, después, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente e inmediatamente se adicionaron 3.0 mL de NaOH(ac). El componente orgánico se extrajo con AcOEt (4 x 10 mL) y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó utilizando una mezcla hexano/AcOEt 1:2 como eluyente.

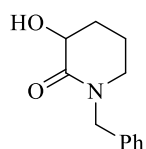


Se aislaron 0.0238 g (0.124 mmol, 75%) de un sólido incoloro, p. f. = 69-71 °C. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.35-7.22 (m, 5H), 4.50-4.42 (m, 3H), 3.25 (ddd, $J = 9.5, 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.44-2.38 (m,

1H), 1.99-1.91 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.0, 135.6, 128.7, 128.0, 127.7, 69.9, 46.9, 43.0, 27.6; El punto de fusión y los datos de ^1H RMN coinciden con los reportados.^{88,89}

1-Bencil-3-hidroxipiperidin-2-ona 117

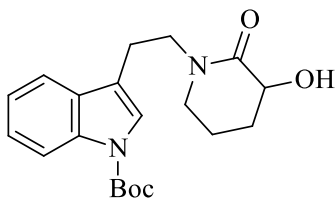
Siguiendo la metodología anterior, 0.050 g (0.138 mmol) de aminoxilactama se sometieron a remoción del fragmento tetrametilpiperidina. Ácido acético (4.5 mL)/agua (1.5 mL)/THF (1.5), 0.261 g of Zn° . La suspensión se calentó a reflujo durante 1h. Después se trató como el sustrato anterior y el crudo se purificó usando una mezcla hexano/AcOEt 1:1 como eluyente.



Se aislaron 0.207 g de un aceite incoloro (78%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35-7.23 (m, 5H), 4.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.90 (a, 1H), 3.26-3.19 (m, 2H), 2.31-2.25 (m, 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.73 (dtd, $J = 12.5, 12.0, 4$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.4, 136.3, 128.6, 128.0, 127.5, 68.0, 50.3, 47.0, 28.2, 19.8. HRMS-EI m/z $[\text{M}]^+$: 205.1087 (calc. 205.1103 para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_1\text{O}_2$).

tert-Butil 3-(2-(3-hidroxi-2-oxopiperidin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato 118

La remoción del fragmento tetrametilpiperidina se llevó a cabo como se describe arriba.



Se aislaron 0.0211 g (0.058 mmol, 70%) de un líquido incoloro utilizando un sistema hexano/EtOAc 1:1. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (a, 1H), 7.58 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (ddd, $J = 8.5, 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.28 (ddd, $J = 8.5, 8.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.72 (dt, $J = 13.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.59 (dt, $J = 13.5, 7.5$ Hz, 1H), 3.28 (td, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J = 11.0, 5.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.68 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 172.2, 149.7, 135.4, 130.3, 124.5, 123.1, 122.5,

118.9, 117.5, 115.2, 83.5, 68.0, 48.5, 47.8, 28.2, 28.1, 22.7, 20.0. HRMS-FAB m/z $[M+H]^+$: 359.1975 (calc. para $C_{20}H_{27}N_2O_4$, 359.1971).

II.7 Referencias

- ⁴⁷ Alam, N.; Choi, I. S.; Song, K. S.; Hong, J.; Lee, C. O.; Jung, J. H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 497–499.
- ⁴⁸ Rasmussen, H. B.; MacLeod, J. K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 1152–1154.
- ⁴⁹ Takayama, H.; Matsuda, Y.; Masubuchi, K.; Ishida, A.; Kitajima, M.; Aimi, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 893–900.
- ⁵⁰ a) Oliveira, D. J.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6793–6796. b) Nakamura, K.; Baker, T. J.; Goodman, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2967–2970.
- ⁵¹ a) Wang, Q. J.; Li, S. F.; Zhao, F.; Dai, H. Q.; Bao, L.; Ding, R.; Gao, H.; Zhang, L.; Wen, H. A.; Liu, H. W. *Fitoterapia* **2011**, *82*, 777–781. b) Radha Krishna, P.; Arun Kumar, P. V.; Satyanarayana Mallula, V.; Ramakrishna, K. V. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2319–2326.
- ⁵² a) Bentley, J. M.; Wadsworth, H. J.; Willis, C. L. *Chem. Commun.* **1995**, *2*, 231–232. b) Gibbs, G.; Hateley, M. J.; McLaren, L.; Welham, M.; Willis, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1069–1072.
- ⁵³ a) Ohta, T.; Hosoi, A.; Nozoe, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 329–332. b) Leeson, P. D.; Williams, B. J.; Baker, R.; Ladduwahetty, T.; Moore, K. W.; Rowley, M. *Chem. Comm.* **1990**, *22*, 1578–1580.
- ⁵⁴ Hara, O.; Takizawa, J.; Yamatake, T.; Makino, K.; Hamada, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7787–7790.
- ⁵⁵ Kim, S. C.; Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Kim, J. N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7459–7465.
- ⁵⁶ Forns, P.; Fernández, M. M.; Diez, A.; Rubiralta, M.; Cherrier, M. P.; Bonin, M.; Quirion, J. C. *Synthesis* **1999**, *2*, 258–263.
- ⁵⁷ a) Kim, S.C.; Gowrisankar, S.; Kim, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3463–3466. 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.
- ⁵⁸ Heinz, L. J.; Lunn, W. H. W.; Murff, R. E.; Paschal, J. W.; Spangle, L. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4838–4841.
- ⁵⁹ Amri, H.; El Gaied, M. M.; Ben Ayed, T.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7345–7346.
- ⁶⁰ Galeazzi, R.; Martelli, G.; Mobbili, G.; Orena, M.; Rinaldi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3249–3256.
- ⁶¹ Huang, P. Q.; Liu, L. J.; Wei, B. G.; Ruan, Y. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927–1929.

- ⁶² a) Feng, C. G.; Chen, J.; Ye, J. L.; Ruan, Y. P.; Zheng, J.; Huang, P. Q. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7459–7465.
- ⁶³ Prasad, A. S. B.; Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4623–4628.
- ⁶⁴ Huang, P. Q.; Chen, G.; Zheng, X. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 499–500.
- ⁶⁵ Sheehan, J. C.; Tulis, R. W. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2264–2267.
- ⁶⁶ a) Yoshifuji, S.; Tanaka, K.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5515–5521. b) Yoshifuji, S.; Tanaka, K.; Kawai, T.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3873–3878. c) Tanaka, K.; Yoshifuji, S.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3879–3884.
- ⁶⁷ Zhang, X.; Schmitt, A. C.; Jiang, W. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5335–5338.
- ⁶⁸ a) Katoh, M.; Matsune, R.; Nagase, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221–6223. b) Wood, J. Furkert, D. P.; Brimble, M. A. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 1926–1929.
- ⁶⁹ Mun, C.; Cantrel, L.; Madic, C. *Literature Review on Ruthenium Behaviour in Nuclear Power Plant Severe Accidents.* **2007**, <https://hal-irsn.archives-ouvertes.fr/irsn-00177621>.
- ⁷⁰ Dinca, E.; Hartmann, P.; Smrcek, J.; Dix, I.; Jones, P. G.; Jahn, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4461–4482.
- ⁷¹ Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sarrillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515–5524.
- ⁷² a) Nicolaou, K. C.; Chen, J. S. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2993–3009. b) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D., *Nature Chem.* **2010**, *2*, 1167–1178.
- ⁷³ a) Rosenblatt, D. H.; Hayes Jr, A. J.; Harrison, B. L.; Streaty, R. A.; Moore, K. A. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2790. b) Rosenblatt, D. H.; Hull, L. A.; De Luca, D. C.; Davis, G.T.; Weglein, R. C.; Williams, H. K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1158. c) Hull, L. A.; Davis, G.T.; Weglein, R. C.; Rosenblatt, D. H.; Williams, H. K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1163.
- ⁷⁴ Shimizu, M.; Morita, A.; Kaga, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8401–8405.
- ⁷⁵ Kirdant, A. S.; Shankarwar, S. G.; Chondhekar, T. K. *Int. J. Chem. Sci.* **2010**, *8*, 279–289.
- ⁷⁶ Coseri, S.; Ingold, K. U. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1641–1643.
- ⁷⁷ a) Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6732–6734. b) Lambert, K. M.; Bobbitt, J. M.; Eldirany, S. A.; Wiberg, K. B.; Bailey, W. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6484–6487.
- ⁷⁸ Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschäen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564–2566.
- ⁷⁹ a) Bobbitt, J. M.; Bruckner, C.; Merbouh, N. *Org. React.* **2009**, *74*, 103. b) xxix en Capítulo I.
- ⁸⁰ Ver referencia 20 en Capítulo I
- ⁸¹ a) Pradhan, P. P.; Bobbitt, J.M.; Bailey, W. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5485–5487. b) Bobbitt, J. M.; Bartelson, A. L.; Bailey, W. F.; Hamlin, T. A.; Kelly, C. B. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1055–1067.

-
- ⁸² a) Schämamm, M.; Schäfer, H. J. *Electrochim. Acta* **2005**, *50*, 4956. b) Kano, T.; Mii, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6788–6791.
- ⁸³ Studer, A.; Tebben, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5034–5068.
- ⁸⁴ Laabs, S.; Münch, W.; Bats, J. B.; Nubbemeyer, U. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1317–1334.
- ⁸⁵ Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Shibuya, M.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236–3240.
- ⁸⁶ Li, L.; Zhou, H.; Weng, J.; Wang, M.; Ge, C.; Tua, W. *Synlett* **2014**, *25*, 805–808.
- ⁸⁷ Emayavaramban, B.; Roy, M.; Sundararaju B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3952–3955.
- ⁸⁸ Kamal, A.; Ramana, K. V.; Ramana, A. V.; Babu, A. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2587–2594.
- ⁸⁹ Southwick, P. L.; Previc, E. P.; Casanova, J.; Carlson, E. H. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1087–1095.

Capítulo III

Oxidación catalítica modulada para la transformación selectiva de piperazinas y morfolinas a 2,3-dicetopiperazinas y 2-aminoximorfolin-3-onas.

III.1 Introducción

Los heterocícllos de piperazina y morfolina se encuentran en una amplia variedad de compuestos de aplicación farmacológica: como supresores del apetito,⁹⁰ antiinflamatorios, vasodilatadores, antidepresivos y anticancerígenos.⁹¹ De igual manera, una variedad de compuestos con potencial actividad biológica posee el fragmento 2,5-dicetopiperazina.

Por otra parte, las 2,3-dicetopiperazinas no son tan abundantes en la naturaleza como las 2,5-dicetopiperazinas o las 2-cetopiperazinas, las cuales tienen aplicaciones en la química farmacéutica. No obstante, existen algunos reportes de compuestos naturales heterocíclicos 2,3-dicetopiperazina, por ejemplo la **Hunanamicina A** (*Figura 9*) cuya fuente natural, *Bacillus hunanensis*, es una bacteria marina que fue reportada en el año 2011.⁹² Esta **Hunanamicina A** fue aislada (0.8 mg) de un cultivo a gran escala de *Bacillus hunanensis* (120 L), como un metabolito secundario. Después del análisis espectroscópico detallado se determinó la composición y estructura molecular como se presenta en la *Figura 10*. Esta estructura molecular es similar al inhibidor sintético de riboflavin sintasa **121** y, al igual que éste, mostró actividad contra *Salmonella* entérica.⁹³ En el año 2013 Reddy⁹⁴ confirmó la estructura y la configuración absoluta de este metabolito secundario a través de su síntesis total.

Otro ejemplo de moléculas con estructura 2,3-dicetopiperazina son las **Oricofraginas A, B y C**. Estos compuestos 2,3-dicarbonílicos fueron reportados en el año 2018⁹⁵ y se aislaron de la *Orychophragmus violaceus*, una planta distribuida principalmente en el norte de China. Estas oricofraginas se diferencian entre ellas porque mientras las **Oricofragina B y C** son bicícllos fusionados de 2-cetopiperazina y 2,4-dicetotriazina, la **Oricofragina A** es un solo ciclo de 2,3-dicetopiperazina, aunque los tres compuestos parecen tener un precursor común y se ha propuesto su origen biológico a partir de la *L-Serina*. Finalmente, las **Oricofraginas**

A, **B** y **C** se probaron sobre células cancerosas de cinco tipos y la **Oricofragina A** presentó actividad citotóxica sobre las cinco líneas mientras que, en pruebas de protección a la radiación, solo la **Oricofragina C** mostró protección a una concentración de 10 μM para células HUVEC.

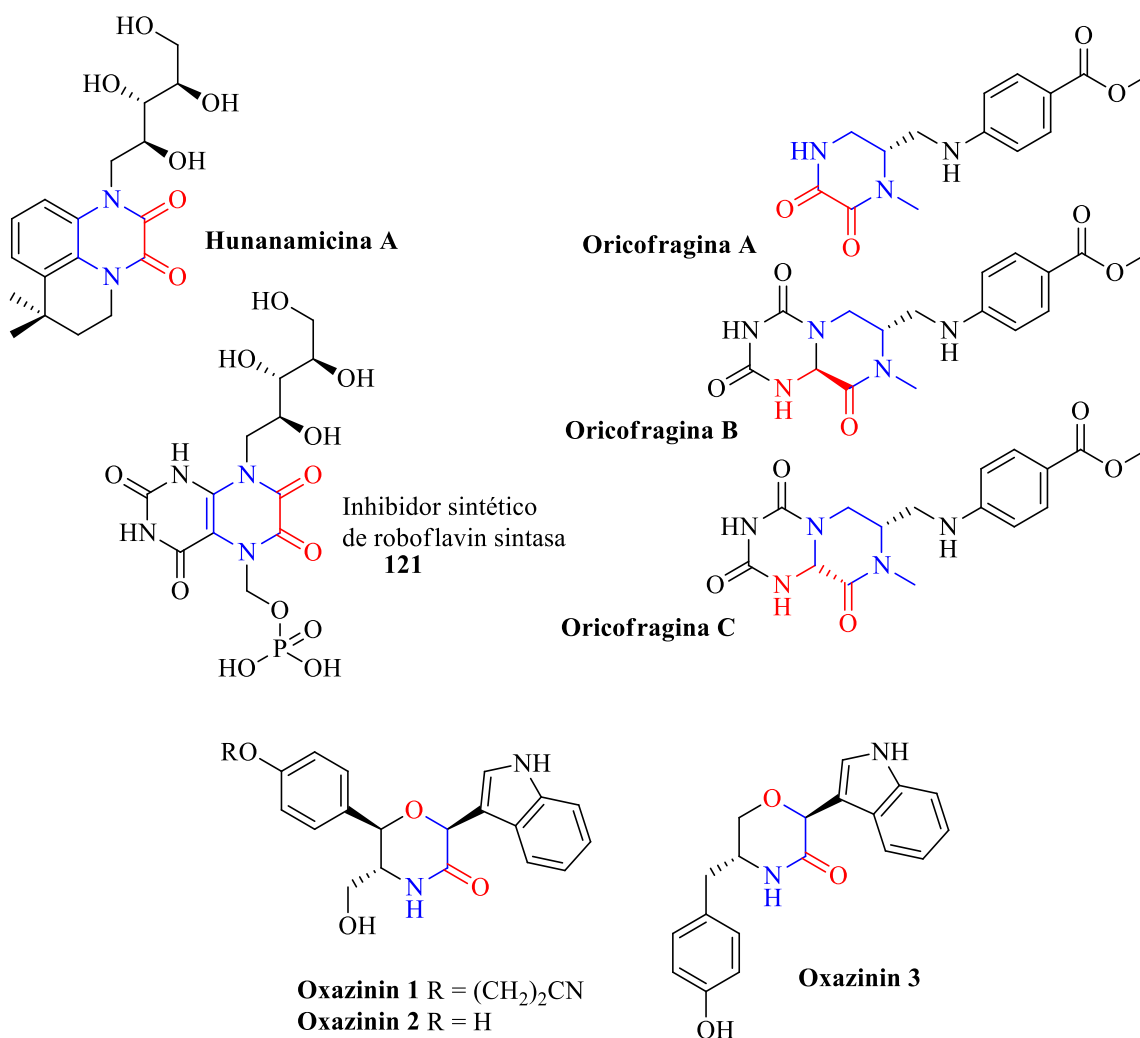


Figura 9. Metabolitos secundarios con estructura 2,3-dicetopiperazina y 3-morfolinona.

En la misma sintonía, las 3-morfolinonas son muy raras en la naturaleza, sin embargo, Fattorusso⁹⁶ reportó tres metabolitos secundarios identificados como **Oxazinín-1**, **-2** y **-3** cuya estructura básica consiste en un heterociclo 3-morfolinona enlazado a un heterociclo indólico. Estos compuestos orgánicos fueron aislados de *Mytilus galloprovincialis* mejor

conocido como mejillón mediterráneo. Su composición, estructura y configuración relativa fue establecida mediante espectrometría de masas y espectroscopía IR, UV y ^1H y ^{13}C RMN bidimensional. En pruebas citotóxicas sobre líneas celulares de fibrosarcoma y monocito/macrófagos sólo la **Oxazinín-1** presentó actividad biológica.

Un papel crucial de la química orgánica es el diseño y la síntesis de compuestos orgánicos adecuados para su aplicación en el tratamiento de diversos padecimientos y en este contexto, un gran número de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas se han sintetizado con la finalidad de hallar agentes terapéuticos interesantes.

Por ejemplo, la piperacilina **122** es una penicilina semisintética cuya estructura consta del fragmento de ampicilina y la 1-etilpiperazin-2,3-diona (**Figura 10**).

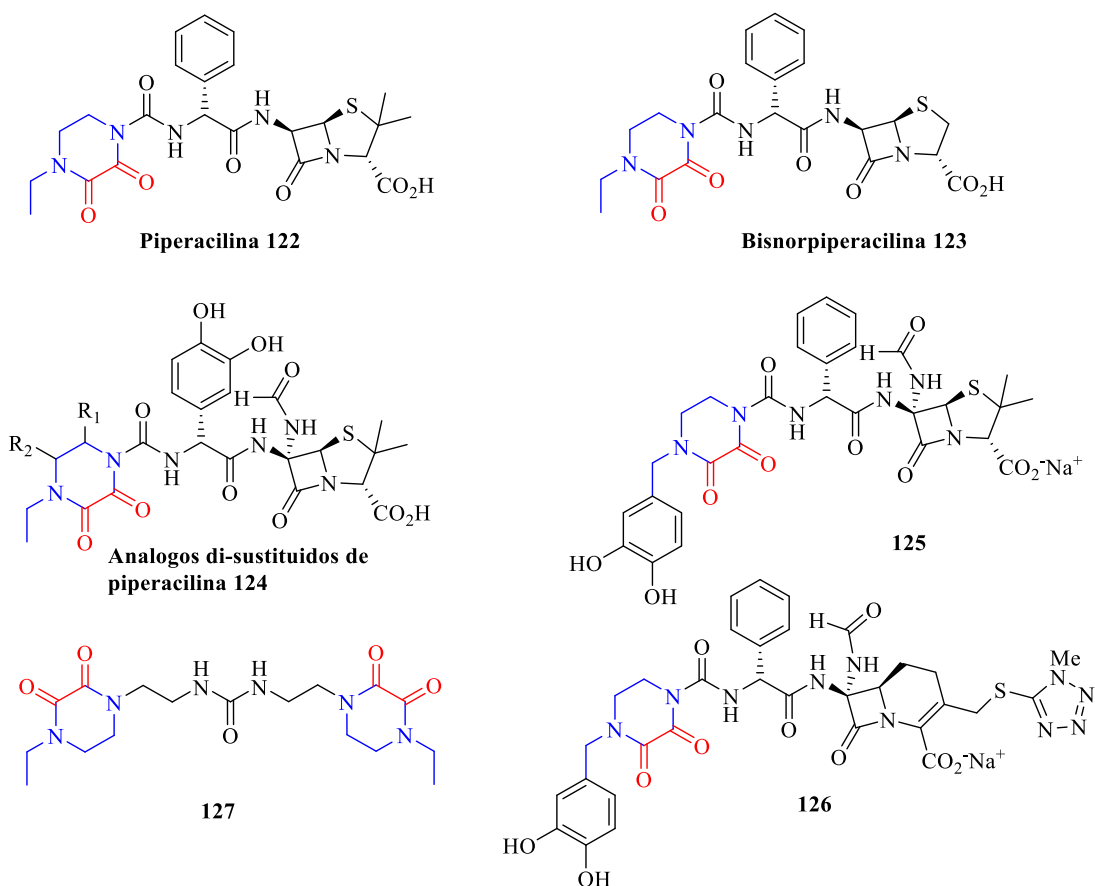


Figura 10. Sustratos semisintéticos y sintéticos con núcleo 2,3-dicetopiperazina con aplicación terapéutica.

Este fármaco fue reportado a mediados de los 70's y en estudios clínicos demostró alta eficiencia contra varios grupos de bacterias Gram positivas y negativas.⁹⁷ La efectividad de este compuesto, varias veces mayor que la ampicilina, motivó la síntesis de compuestos análogos a las penicilinas con el fragmento 1-etil-2,3-dicetopiperazina acoplado. Tal fue el caso de la bisnorpiperacilina **123**⁹⁸ (**Figura 10**) cuya efectividad fue mayor a **122** frente a bacterias Gram negativas productoras de β -lactamasa gracias a una mayor estabilidad frente a esta enzima. Los análogos **124**, reportados en la misma década por Knott y Harrington⁹⁹ en los que se acoplaron fragmentos 2,3-dicetopiperazina quirales y un sustituyente formamido en C6, llevaron a la conclusión de que la 2,3-dicetopiperazina confería mayor actividad antibacterial. Sin embargo, la sustitución en cualquier posición del anillo no mejoraba la actividad de los análogos de piperacilina. Sin embargo, la piperacilina **125** y la cefalosporina **126** a las que se adicionó un *m,p*-dihidroxibencilo en la dicetopiperazina, sí incrementaron su actividad contra bacterias Gram negativas.

Por otra parte, el fragmento 2,3-dicetopiperazina también fue identificado por Hori y colaboradores¹⁰⁰ en los productos de descomposición de una alquilnitrosourea en medio acuoso, entre esos residuos se encontró la urea simétrica bis(etil-2,3-diceto)piperazina **127** (**Figura 10**) la cual demostró actividad antitumoral contra carcinoma de Elrich.

En trabajos más recientes resalta el reporte de Giulianotti y colaboradores,¹⁰¹ del año 2014. Con una estrategia de química combinatoria, llevó a cabo la síntesis de **128** y **129**, compuestos con el núcleo bis-(2,3-diceto)piperazinaprolina (**Figura 11**), que fueron activos contra melanoma y cáncer de pulmón en grado similar a vemurafenib®, sin mostrar daño alguno a líneas celulares sanas.

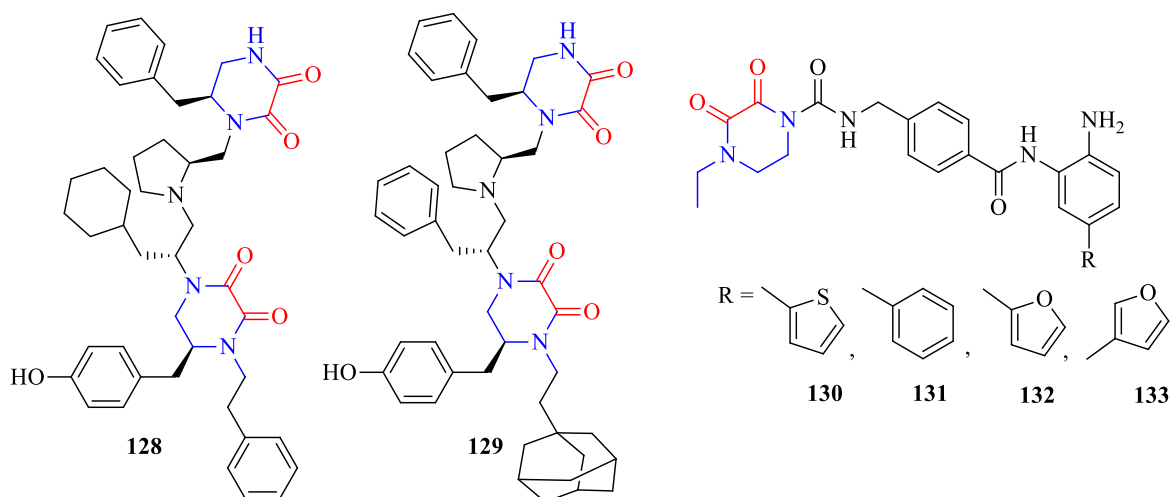


Figura 11. 2,3-Dicetopiperazinas con potencial aplicación como anticancerígenos o agentes neuroprotectores.

Todas las 2,3-dicetopiperazinas no quirales **130-133** también¹⁰² poseen actividad atenuante de muerte neuronal por isquemia, la cual está relacionada con padecimientos como el Parkinson. Estas dicetopiperazinas constan de tres fragmentos en los cuales se involucran heterociclos de furano, tiofeno y 4-etil-2,3-dicetopiperazina.

La aplicación de las 3-morfolinonas como agentes terapéuticos es un tanto más limitada que el caso de las 2,3-dicetopiperazinas, ya que su aplicación más extendida se encuentra como intermediarios en la síntesis de compuestos más complejos o más funcionalizados.¹⁰³ A pesar de ello, existe de forma comercial una oxazolidinona quiral acoplada a una 4-arilmorfolin-3-ona (**Figura 12**) conocido como Rivaroxabam **134**.¹⁰⁴ Este fármaco sintetizado y comercializado por Bayer es aplicado en la prevención y tratamiento de desórdenes tromboembólicos generados por la formación de coágulos de sangre y se ha comprobado que su efectividad es conferida por el fragmento 4-arilmorfolin-3-ona, que funciona como ligante en el sitio activo de la enzima protrombinasa. Aunque **134** es el compuesto de mayor comercialización, también Merck ha reportado otros análogos con núcleo derivado de aminoácido como EMD 503982 **135** o EMD 495235 **136** (**Figura 12**) cuya actividad es idéntica al Rivaroxaban.¹⁰⁵

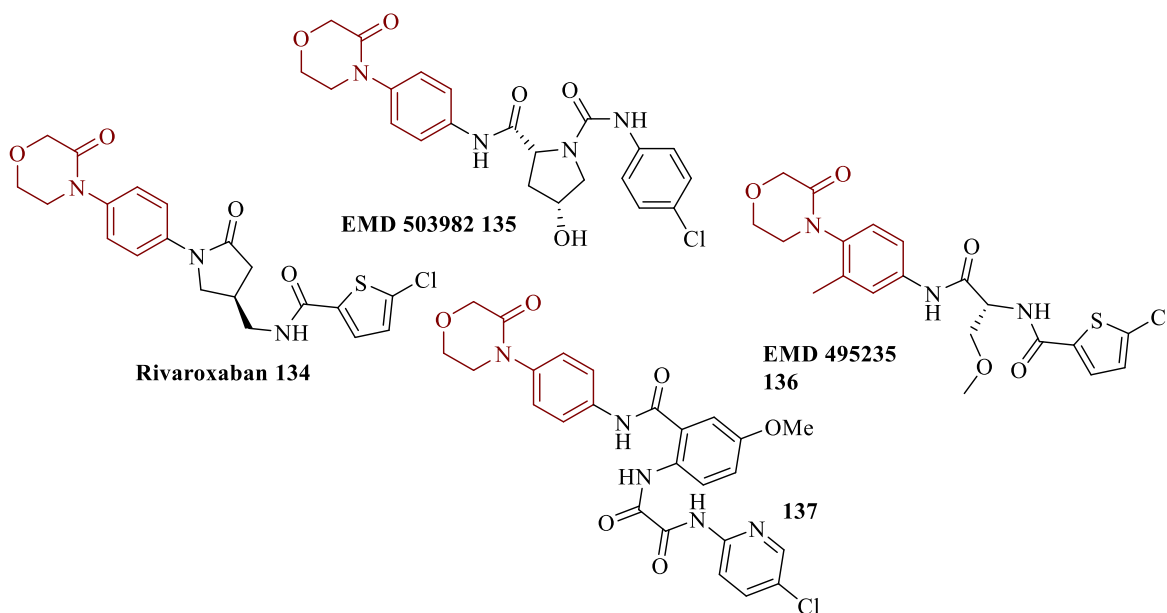


Figura 12. Rivaroxabam y morfolin-3-onas análogas inhibitoras del factor Xa.

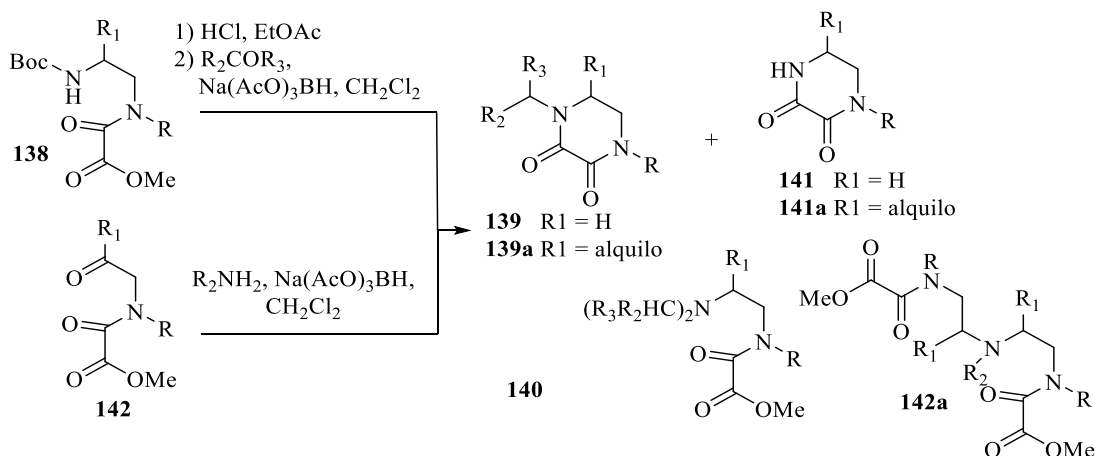
Por último, la morfolin-3-ona no quiral **137**, reportada por Zhang¹⁰⁶ en el año 2015, posee capacidad de inhibición del factor Xa con un IC_{50} (nM) = 298.

III.2 Antecedentes

III.2.1 Estrategias para la síntesis de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas.

Existe una justificada causa para diseñar estrategias cada vez más concisas y redituables para la obtención de 2,3-dicetopiperazinas. Una de las primeras estrategias reportada en el año 1948 se valió de la condensación entre oxamida y etilendiamina en medio ácido a reflujo, para obtener la 2,3-dicetopiperazina en 50% de rendimiento,¹⁰⁷ aunque la estrategia no fue explotada más allá. Posteriormente, Dinsmore y colaboradores¹⁰⁸ retomaron la síntesis de 2,3-dicetopiperazinas con la finalidad de encontrar una estrategia más general que lograra proporcionar los productos deseados con una variedad de sustituyentes en las posiciones 1 y 4. Su estrategia se enfocó en la aminación reductiva entre carbonilos y etilendiaminas con triacetoxiborohidruro de sodio $Na(AcO)_3BH$. En primera instancia se tuvo que sintetizar el metiloxamato 2-aminoprotegido **138**, someterlo a un medio ácido para remover el grupo

protector y finalmente transformar el clorhidrato, por aminación reductiva, a la 2,3-dicetopiperazina-1,4-disustituida **139** (*Esquema 42*). Esta estrategia fue eficiente con aldehídos poco reactivos y cetonas con pobre impedimento estérico ya que, en caso de aldehídos muy reactivos, se llevó a cabo la dialquilación para brindar la amina terciaria **140**. Por otro lado, sobre cetonas altamente impedidas el producto mayoritario fue la 2,3-dicetopiperazina-1-sustituida **141**. Otro inconveniente fue que cuando el fragmento etilendiamino se encontraba sustituido en C2, el rendimiento de la 2,3-dicetopiperazina-1,4,6-trisustituida **139a** decaía considerablemente y **141a** se obtenía en mayor proporción.

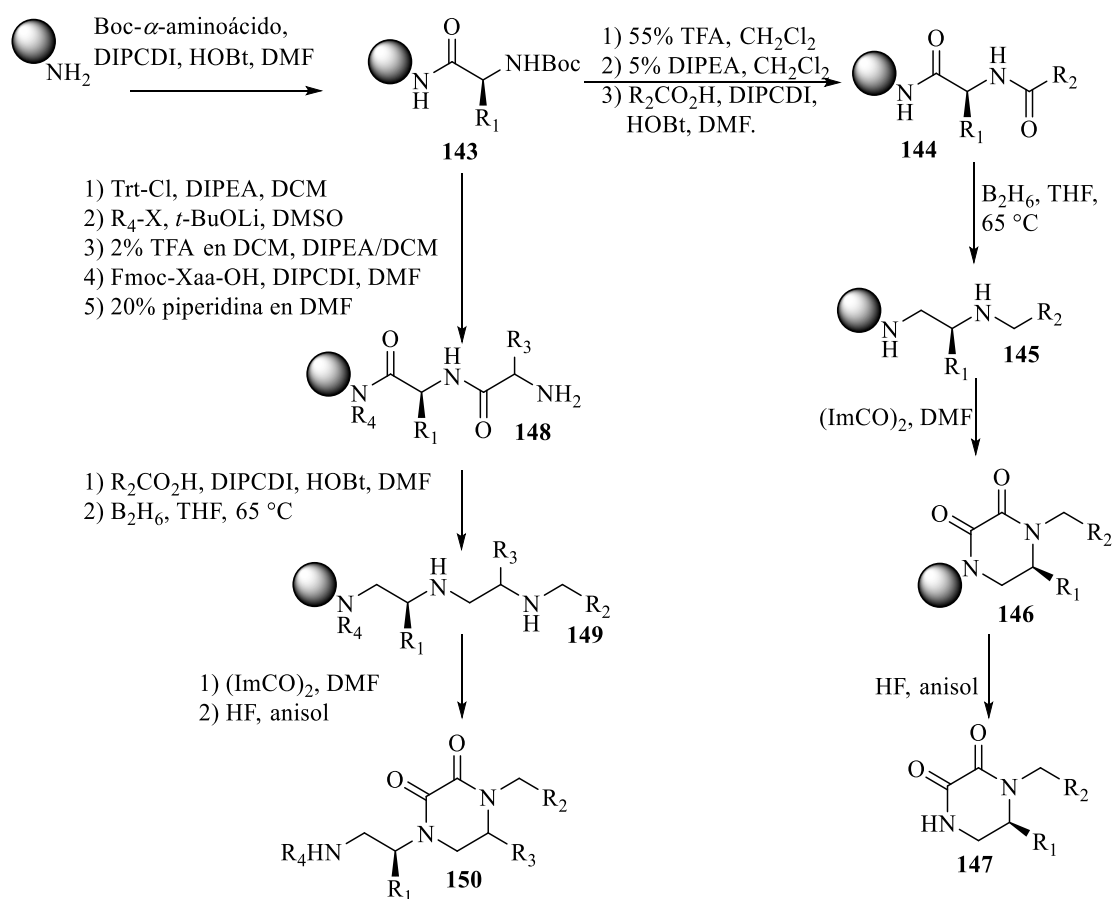


Esquema 42. Estrategia para la síntesis de 2,3-dicetopiperazinas a través de una aminación reductiva-condensación one-pot.

En una segunda versión, en lugar de utilizar etilendiaminas, prefirió realizar la aminación reductiva de la α -cetoamida **142**, utilizando varias aminas primarias. En este caso, en la aminación reductiva se obtendría una amina que con una posterior condensación proporcionaría la 2,3-dicetopiperazina-1,4,6-trisustituida **139a** (*Esquema 42*). Desafortunadamente, esta variante no evitó el producto de dialquilación **142a**, principalmente cuando la amina primaria poseía poco impedimento estérico.

De manera independiente, Houghten y colaboradores, también desarrollaron una estrategia general para la síntesis de 2,3-dicetopiperazinas quirales utilizando aminoácidos como materia prima. Apoyado en una metodología de síntesis en fase sólida, la versión más corta de su estrategia consta de seis etapas comenzando con el grupo amino enlazado a una resina,

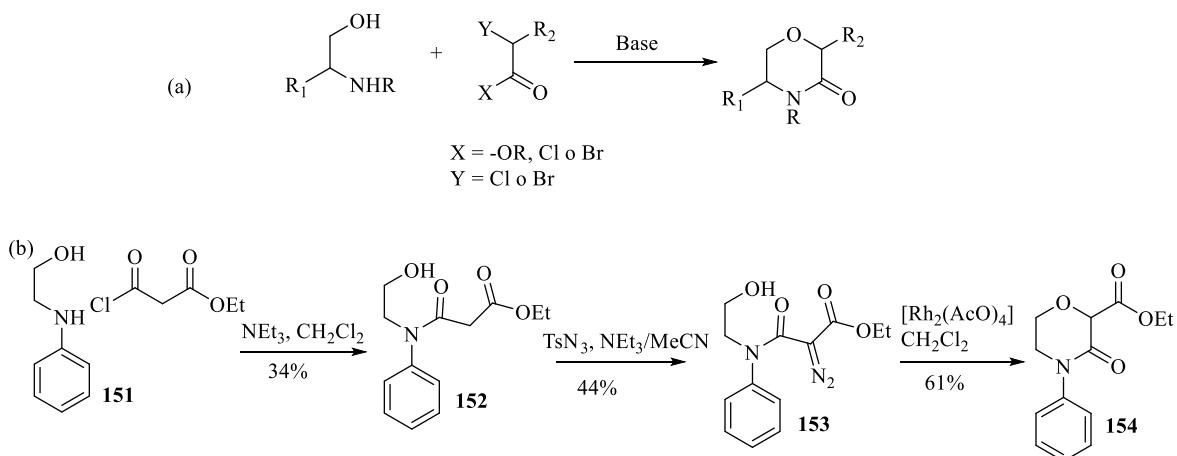
sobre la cual se realizó la siguiente serie de transformaciones: una amidación con un aminoácido *N*-protegido para generar la amida quiral **143**; una desprotección seguida de la *N*-acilación con ácidos carboxílicos comerciales, que brindó la diamida **144**, la cual fue reducida con borano para obtener la diamina **145**, para con ella realizar la reacción de amidación con oxalildiimidazol y obtener la 2,3-dicetopiperazina **146**, soportada a la resina. Finalmente, el tratamiento de la resina con fluoruro de hidrógeno (HF) proporcionó las 2,3-dicetopiperzinas 1,6-disustituidas **147** en excelente rendimiento (*Esquema 43*). Esta estrategia, con la adición de cinco reacciones, fue retomada para la síntesis de 2,3-dicetopiperzinas quirales 1,4,6-trisustituidas **150** a través de los precursores **143**, **148** y **149**. La estrategia extendida nuevamente brindó los productos de interés en excelente rendimiento y sin isomerización. Por lo tanto, fue aprovechada con la adición de dos reacciones para la síntesis de 2,3-dicetopiperzinas acopladas a distintos imidazoles.¹⁰⁹



Esquema 43. Estrategia de síntesis en fase sólida de 2,3-dicetopiperzinas quirales polisustituidas.

A pesar de que, tanto la estrategia de aminación reductiva como la amidación en fase sólida parecen atractivas por utilizar reacciones sencillas y brindar una extensa gama de 2,3-dicetopiperazinas en buenos rendimientos, el balance general tanto en el aspecto de economía de reactivos y tiempo resulta ser hasta cierto punto restrictivo.

El caso de las 3-morfolinonas es similar, la estrategia clásica para producir este heterociclo es a través de la condensación de un α -haloéster (bromo o cloroacetato de etilo) o el halogenuro de acilo α -halogenado con el aminoalcohol correspondiente¹¹⁰ (*Esquema 44* (a)). En el año 2013 Kikelj, y colaboradores^{110 c)} buscó desarrollar una estrategia distinta para acceder a las 2-carbetoximorfolin-3-onas. Esto a través de la condensación entre el aminoalcohol **151** y el 3-cloro-3-oxopropanoato de etilo. Así, la diazotación del producto de condensación **152** con 4-metilbencensulfonil azida produjo el compuesto diazo **153** que, tras una reacción de ciclación con acetato de rodio $[\text{Rh}_2(\text{AcO})_4]$ como catalizador, proporcionó la 2-carbetoximorfolin-3-ona **154** en un rendimiento global < 10% (*Esquema 44* (b)).



Esquema 44. Estrategias más aplicadas en la síntesis de 3-morfolinonas.

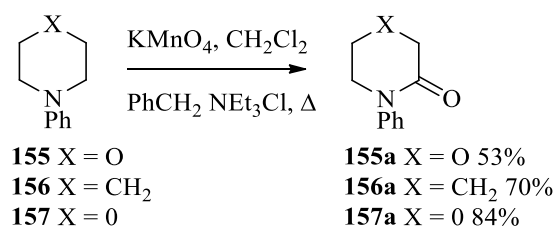
Otro inconveniente de estrategia fue que no pudo aplicarse sobre aminoalcoholes-*N*-aril desactivados, exhibiendo una limitada aplicación como método general.

III.2.2 Oxidación directa de aminas cíclicas no desactivadas para la obtención de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas.

Con este panorama, el desarrollo de nuevas metodologías, y no solo distintas estrategias, para obtener 2,3-dicetopiperazinas resulta una necesidad importante y desafiante y, aunque la oxidación directa de aminas no desactivadas ha sido siempre un reto difícil de lograr, con la consecuencia de ser considerada con poca frecuencia para la síntesis de lactamas u otras amidas cíclicas, el uso de sales metálicas o catalizadores organometálicos es una opción para superar de buena manera esta dificultad.

III.2.2.1 Uso de permanganato de potasio y tetraóxido de rutenio

Un reporte breve de Markgraf y colaboradores en el año 2000¹¹¹ fue el primero en mostrar la aplicación de sales metálicas en la oxidación selectiva de heterociclos nitrogenados no desactivados como la 4-fenilmorfolina **155** que proporcionó la 4-fenilmorfolin-3-ona **155a** en buen rendimiento, después de someterse a un tratamiento con permanganato de benciltriethylamonio, en un sistema bifásico (*Esquema 45*).



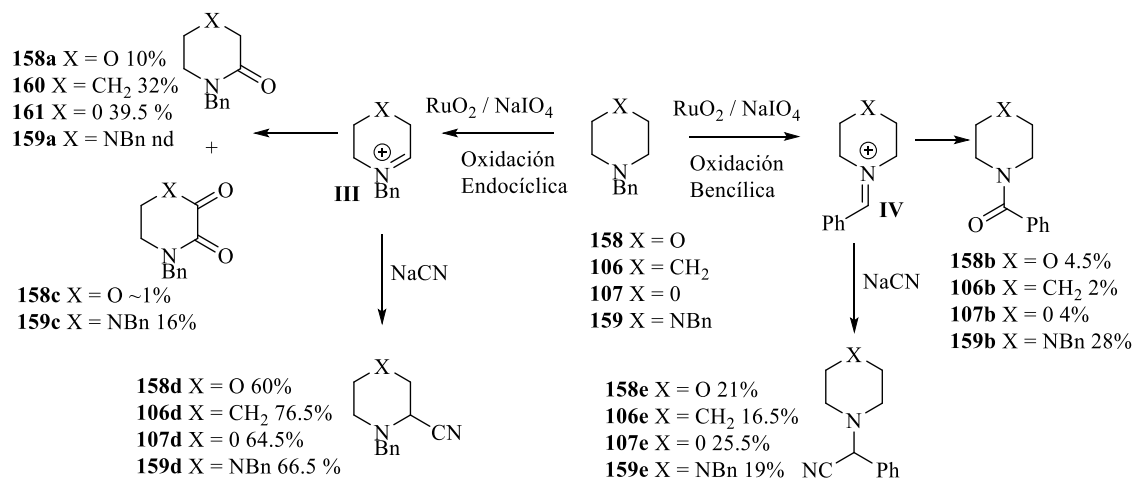
Esquema 45. Oxidación selectiva de heterociclos nitrogenados no desactivados con KMnO₄.

Ese protocolo también demostró utilidad en la transformación de otros heterociclos como la fenilpiperidina **156** y fenilpirrolidina **157** a sus correspondientes lactamas **156a** y **157a**. Sin embargo, el agente oxidante resultó ser muy inestable y por lo tanto el protocolo muy peligroso y a la postre poco explotado.

En la década de los 70's se implementó un protocolo para la oxidación de aminas cíclicas desactivadas a sus correspondientes lactamas. Éste consiste en el uso de cantidades catalíticas

de RuO₂ y NaIO₄ en un sistema bifásico (AcOEt/H₂O). En los años subsiguientes, este protocolo fue afinado para aplicarse como un método general en la oxidación C-H de aminas *N*-protegidas con grupos electroattractores,¹¹² y de esta manera se aprovechó para la obtención de intermediarios en la síntesis total de compuestos con actividad biológica.

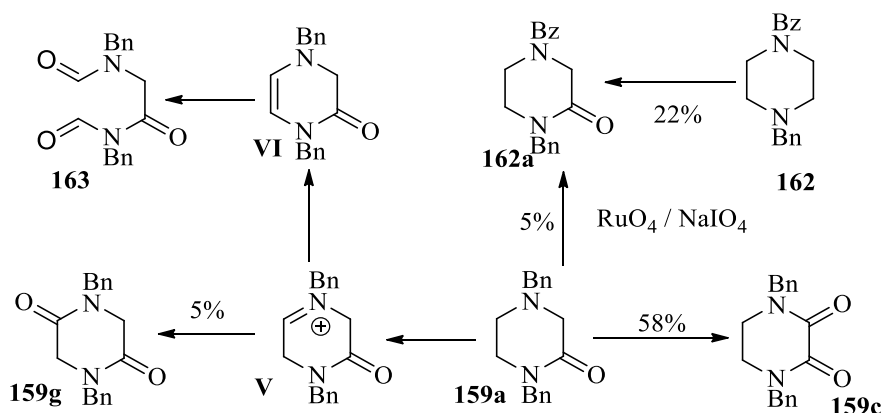
Desafortunadamente, la aplicación directa de RuO₂/NaIO₄ (disolvente orgánico/H₂O) sobre aminas no desactivadas, ha sido poco explotada debido a la alta capacidad oxidante del sistema RuO₂/NaIO₄. Aprovechando esta laguna, Petride¹¹³ realizó un amplio trabajo sobre varios heterociclos nitrogenados. Por ejemplo la morfolina **158**, la bencilpiperidina **106**, la bencilpirrolidina **107** y la 1,4-dibencilpiperazina **159** fueron oxidadas a la 4-bencilmorfolin-3-ona **158a**, las correspondientes lactamas **160** y **161** y la 1,4-dibencil-2,3-dicetopiperazina **159c** en rendimientos bajos (*Esquema 46*).



Esquema 46. *N*-Heterociclos bajo condiciones oxidantes de RuO₄ y los correspondientes productos.

Con base en los productos **158-159a** y **158-159b**, Petride intuyó que la oxidación de los heterociclos ocurriría en forma competitiva en la formación de los iones iminio **III** y **IV** (*Esquema 46*) cada cual produciría los productos de oxidación C-H_α para obtener **a** o **b**. Para probar esta hipótesis, realizó los experimentos bajo las mismas condiciones de reacción, adicionando a éstas un exceso de cianuro de sodio (NaCN). De esta manera se lograron obtener los nitrilos **158-159d** en buen rendimiento y **158-159e** en rendimientos bajos

(*Esquema 46*). Así, la presencia de ambos productos demostró que la hipótesis era acertada. Más adelante, al trabajar con aminas terciarias acíclicas, obtuvo como productos de oxidación: aminas secundarias, iminas, amidas tanto secundarias como terciarias y aldehídos, producto de una ruptura oxidativa.¹¹⁴ Con ese trabajo también logró, obtener productos de adición nucleofílica de CN^- , comprobando la formación de **III** y **IV** (*Esquema 46*). Motivado por los resultados de otros grupos de trabajo, estudió específicamente la oxidación de la cetopiperazina **159a** y la 1-benzoil-4-bencilpiperazina **162** en las condiciones ya descritas (*Esquema 47*).¹¹⁵ Nuevamente, la mezcla $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ demostró su alta capacidad oxidante produciendo varios compuestos, siendo más selectivo al producir la 1-bencil-4-benzoil-2-cetopiperazina **162a** en un rendimiento del 22% como producto mayoritario, partiendo de **162**. En contraparte, la 2,3-dicetopiperazina **159c** se logró obtener en un rendimiento del 58% a partir de **159a**.



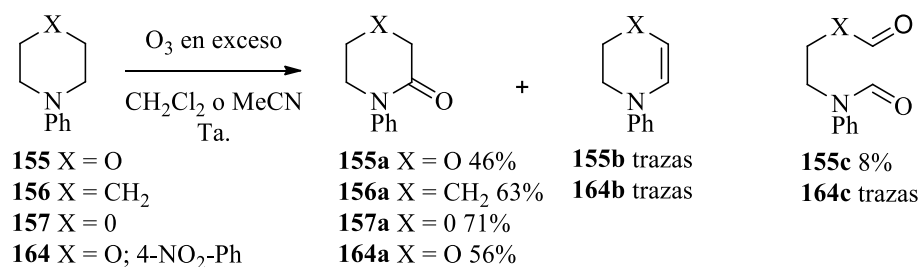
Esquema 47. Oxidación optimizada con $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ de piperzinas desactivadas.

Los resultados fueron coherentes con el mecanismo que involucra la formación de los intermediarios **III** y **IV**, mientras que el compuesto **159g** pudo provenir del iminio **V**. Finalmente, entre la variedad de productos obtenidos tanto en la oxidación de morfolinás como piperzinas, Petride identificó formamidas alifáticas, producto de ruptura oxidativa endocíclica y la explicación de estos productos es gracias a la isomerización de **I** o **III** a una enamina **VI** la cual puede oxidarse vía una dihidroxilación, similar a la dihidroxilación de olefinas, y posterior transformación a la diformamida **163**. Características adicionales de este

protocolo son su baja selectividad sobre metilenos exocíclicos contra endocíclicos, los rendimientos van de buenos a pobres y la formación de *N*-óxidos es inevitable.

III.2.2.2 Protocolos oxidantes en ausencia de metales de transición.

Una metodología ideada con la finalidad de eliminar los metales de transición en la oxidación de aminas cíclicas, para obtener lactamas, se encuentra en un breve reporte de Bruschi y colaboradores.¹¹⁶ Su trabajo intentó aprovechar el ozono como oxidante selectivo, ya que habría observado que éste producía *N*-óxidos a partir de aminas terciarias alifáticas. Bajo estas condiciones la morfolina **155** produjo la morfolinona **155a** en bajo rendimiento, junto a otros productos de ruptura oxidativa. Después de una optimización, el mejor rendimiento de **155a** fue de 46% y el producto de ruptura oxidativa del 8%. Bajo esas condiciones y realizando análisis por espectrometría de masas, propuso la formación de la enamina **155b**, sin embargo, ésta solo fue detectada en trazas al utilizar CH₂Cl₂ como disolvente (*Esquema 48*).

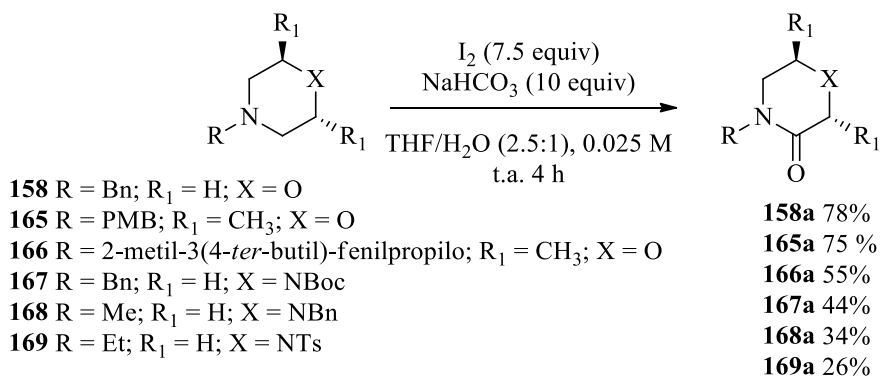


Esquema 48. Oxidación de anilinas cíclicas promovida por ozono.

Como ya se mencionó, el principal atractivo de este protocolo es la ausencia de metales de transición y la ausencia de *N*-óxidos, desafortunadamente, los subproductos de ruptura oxidativa y otras oxidaciones competitivas mermaron el rendimiento y el protocolo quedó limitado a la transformación de anilinas cíclicas.

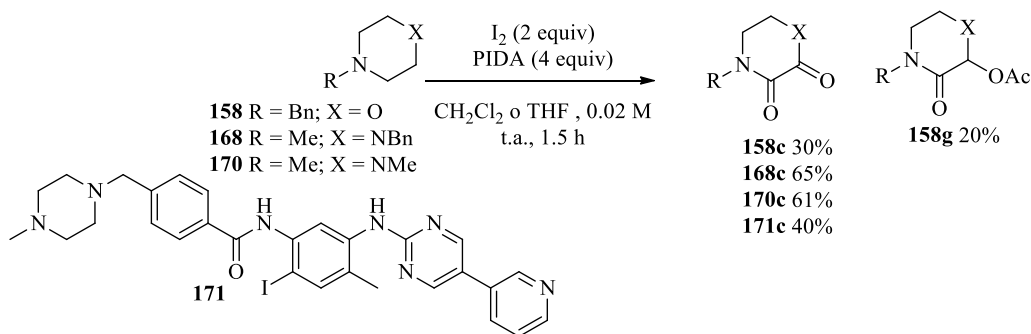
Finalmente, dos trabajos independientes reportados en los años 2017 y 2018 parecen más atractivos y completos por evitar el uso de metales de transición, hacer uso de reactivos de bajo costo y la gama de sustratos que logran transformar. Así, Talbot y colaboradores¹¹⁷ se

enfocaron en la oxidación selectiva de aminas cíclicas utilizando una fuente de halógeno, en este caso, yodo molecular, una base adecuada para llevar a cabo una eliminación, agua y un disolvente adecuado para captar el producto generado (*Esquema 49*). Después de realizar la optimización sobre la bencilpiperidina **106**, su metodología fue aplicada a varios heterocícllos, entre ellos las morfolinonas **158**, **165**, **166** y las piperazinas **167**, **168** y **169** que brindaron las correspondientes 3-morfolinonas **158a**, **165a**, **166a** y las 2-cetopiperazinas **167a**, **168a** y **169a** en buenos rendimientos.



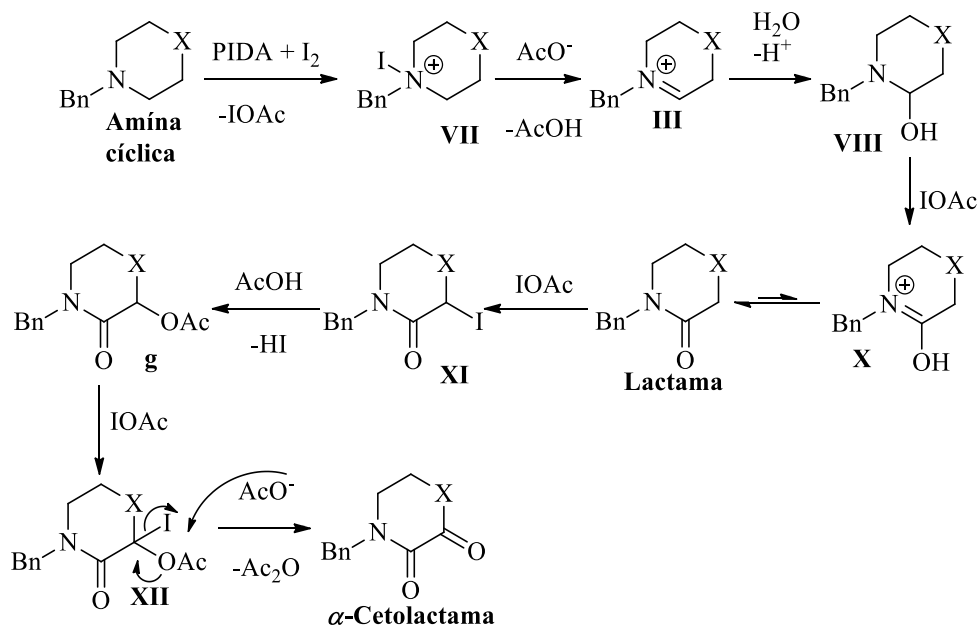
Esquema 49. Morfolinas y piperazinas tratadas bajo el protocolo de Talbot y sus correspondientes productos.

El último reporte, a cargo de Zhao,¹¹⁸ describe una metodología libre de metales de transición con yodo molecular y PIDA (Diacetoxiyodobenceno) como oxidantes y H₂O como fuente de oxígeno para lograr la transformación selectiva de aminas cíclicas a α -cetolactamas. Cuando la morfolina **158** y las piperazinas **168**, **170** y **171** se ensayaron bajo este protocolo, los productos de reacción fueron identificados como 2,3-dicetomorfolina **158c**, 2-acetoxi-3-morfolinona **158g** y las 2,3-dicetopiperazinas **168c**, **170c** y **171c** en buen rendimiento (*Esquema 50*).



Esquema 50. Doble funcionalización de morfolinás y piperazinas mediada por PIDA.

En su trabajo, Talbot propuso un mecanismo tentativo para explicar la selectividad de la reacción, donde, en la etapa inicial se da la interacción entre la amina cíclica y el **I₂**. En esta etapa el medio acuoso permite la formación de un intermediario yodoamonio **VII** y la base promueve una eliminación para formar el ion iminio **III**. El agua actúa como nucleófilo sobre **III** para formar el hemiacetal **VIII** y sobre este hemiacetal se repite el proceso para formar un ion iminio **X** y al final **X** isomerizará a la lactama deseada (**Esquema 51**).



Esquema 51. Mecanismo de reacción para la oxidación de piperazinas y morfolinás en presencia de **I₂.**

El mecanismo que propone Zhao para lograr su doble funcionalización es muy similar al propuesto por Talbot, en donde se adiciona el intermediario **XI** que es generado de la interacción entre la **lactama** y el yodo acetato (*Esquema 51*). Cuando **XI** sufre una sustitución nucleofílica por parte del acetato (AcO⁻), se producirá la acetoxilactama **g** que vuelve a reaccionar con el IOAc para brindar el intermediario **XII** el cual lleva a cabo una eliminación y dirige a la obtención de la α -cetolactama (*Esquema 51*).

Estos dos protocolos son una opción adecuada para oxidar selectivamente aminas cíclicas; mientras el protocolo de Talbot ayuda a oxidar un solo metileno del heterociclo, el protocolo de Zhao lleva hacia la α,β -funcionalización y ambos pueden ser aprovechados para acceder a una variedad de compuestos útiles en síntesis orgánica y en la química farmacéutica. Sin embargo, ambos protocolos, aunque son concisos tienen algunas desventajas: 1) el porcentaje de conversión al producto de interés es bajo, por lo tanto el rendimiento también lo es, 2) los disolventes utilizados son considerados entre los más problemáticos y dañinos al medio ambiente y 3) los tiempos de reacción son prolongados.

En este ámbito, el clorito de sodio es una sal relativamente barata y no tóxica que ha sido utilizada para la transformación de aldehídos a ácidos carboxílicos,¹¹⁹ alcoholes primarios a aldehídos¹²⁰ o ácidos carboxílicos,⁷⁸ en la obtención de epóxidos a partir de olefinas, en oxidaciones alílicas y bencílicas¹²¹ y recientemente en la oxidación tándem de aminas alílicas terciarias a las correspondientes amidas glicídicas. Este importante número de métodos sintéticos muestran la versatilidad de este reactivo en transformaciones oxidativas a varios grupos funcionales. Nuestro trabajo desarrollado hasta este punto se ha enfocado en cómo se puede acceder a compuestos *N*-heterocíclicos funcionalizados, utilizando como sustratos de partida desde las 3,4-deshidropiperidinas hasta piperidinas y pirrolidinas simples no funcionalizadas, valiéndonos de la capacidad oxidante del NaClO₂ en medio ácido. Nuestros trabajos más recientes han demostrado cómo la transformación directa de 3,4-deshidropiperidinas quirales, es bastante útil para lograr la síntesis total diastereoconvergente de fármacos de circulación comercial como la paroxetina y la síntesis total diastereoselectiva de productos naturales como la 3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermetistina. Mientras que la doble oxidación C-H $_{\alpha}$ /C-H $_{\beta}$ de aminas cíclicas no desactivadas, se aprovechó en la síntesis total

asimétrica y concisa de la estructura propuesta para el alcaloide 3-(2-fenilpropionil)piperidin-2-ona.¹²²

Este capítulo discute un nuevo protocolo directo, selectivo, sencillo y amigable con el medio ambiente para la obtención de 2,3-dicetopiperazinas, 3-morfolinonas y 2-alcoxi-amino-3-morfolinonas a partir de *N,N*-dialquil piperazinas y *N*-alquil morfolinonas.

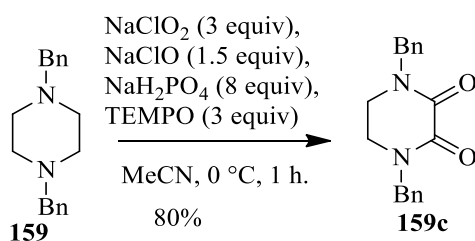
III.3 Objetivos

Diseñar una metodología poco agresiva con el medio ambiente, de bajo costo y rápida, para el acceso a 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas a partir de piperazinas y morfolinonas fácilmente accesibles.

Aprovechar la traida oxidante NaClO₂-TEMPO-NaClO para la transformación de aminas cíclicas relativamente simples a bloques de construcción más complejos. Haciendo uso de cantidades catalíticas de TEMPO.

III.4 Discusión de resultados

Con la finalidad de aprovechar la capacidad del clorito de sodio como reactivo selectivo para la oxidación de aminas terciarias, decidimos explorar los dos protocolos anteriormente mencionados sobre otros heterociclos nitrogenados, como son las piperazinas y morfolinonas. Por ello, se utilizó a la *N,N*-dibencilpiperazina **159** como sustrato y se aplicó el protocolo para la obtención de α -aminoxilactamas; sorprendentemente se obtuvo la 1,4-dibencil-2,3-dicetopiperazina **159c** en un rendimiento del 80% (*Esquema 52*).



Esquema 52. Primer ensayo de oxidación de piperazinas con NaClO₂ y TEMPO en medio ácido.

Tabla 4. Estandarización de condiciones óptimas de reacción.

	NaClO ₂	NaH ₂ PO ₄	TEMPO	NaClO	Disolvente	t de reacción	Producto y Rto.
<i>Exp.</i>							
1	3	8	3	1.5	MeCN	2 h	159c 80%
2	---	8	1.5	1	MeCN	12 h	Mp
3	3	0	1.5	1	MeCN	2 h	Mp
4	3	8	---	---	THF/H ₂ O/ -BuOH	2 h	159c 40%, Ac. Bz.
5	3	3	1.5	---	MeCN	13 h	159c 70%
6	3	3	---	0.7	MeCN	4 h	159c 70%
7	3	3	0.1	0.7	MeCN	30 min	159c 92%
8	3	3	0.05	0.7	MeCN	2 h	159c 88%
9	3	3	0.1	0.7	EtOH	Inmediato	Inteso olor a aldehído
10	3	3	0.1	.07	MeOH		
11	3	3	0.1	0.7	CH ₂ Cl ₂	2 h	mp
12	2	5	0.1	0.7	Acetona	1.5 h	159c 45% otros
13	3	0.2 equiv de Bu ₄ NHSO ₄	0.1	0.7	Acetona	1.5 h	159c 50%, mp, Benzaldehído

En vista de que el fragmento tetrametilpiperidiniloxilo no se incorporó al producto de oxidación, se pensó en la posibilidad de que el **TEMPO** y el NaClO no participaran en la formación de la 2,3-dicetopiperazina. Entonces se decidió prescindir de ellos y en nuevos experimentos se aplicó el protocolo de oxidación para obtener amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias (NaClO₂, NaH₂PO₄) y se obtuvo a **159c** en bajo rendimiento (40%) más el ácido benzoico (40%) y otros subproductos (*exp 4*). Como pruebas obligatorias también se realizaron experimentos eliminando NaClO₂ ya que NaClO es un producto generado en la desproporción de NaClO₂ en medio ácido y quizá éste podría por sí solo transformar a **159** en **159c**, sin embargo no ocurrió (*exp 2*). El buffer ácido de fosfatos también se eliminó debido a que existen protocolos donde el sistema NaClO₂ + NaClO en medio ligeramente básico es buen oxidante. Sin embargo, no se obtuvo el compuesto deseado (*exp 3*). Cuando se ensayó la oxidación eliminando solo el hipoclorito de sodio, la reacción procedió muy lentamente brindando, también, ácido benzoico (*exp 5*). Eliminando el **TEMPO** y manejando 1 equivalente de hipoclorito de sodio, se obtuvo a **159c** con muchas

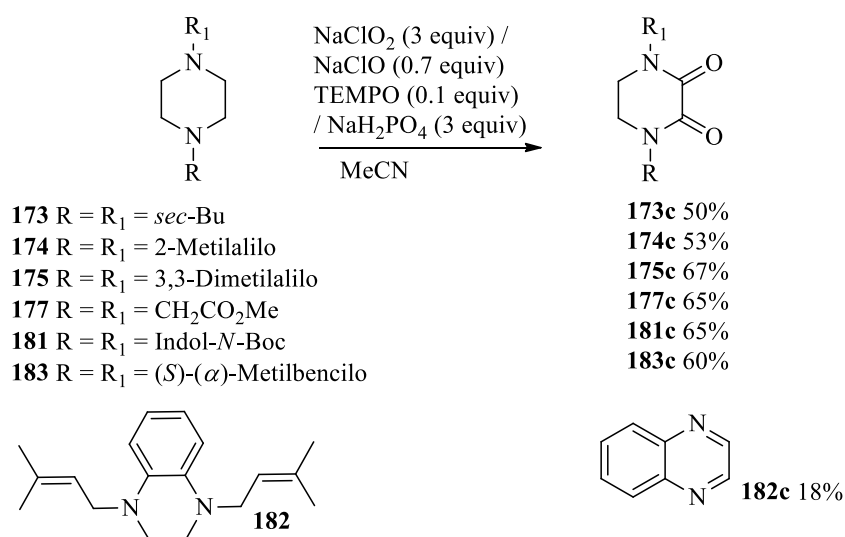
impurezas (*exp 6*), la adición de 10% de **TEMPO** aceleró la reacción y se requirió sólo de 30 minutos para obtener el producto deseado en un rendimiento de 92% (*exp 7*). La disminución de **TEMPO** a 5% disminuyó la velocidad de reacción aumentando el tiempo de reacción a 2 h, para proporcionar a **159c** en 88%, sin impurezas considerables (*exp 8*). Estos experimentos nos ayudaron a establecer una metodología catalítica para la transformación directa de piperazinas a 2,3-dicetopiperazinas aprovechando reactivos poco agresivos con el medio ambiente.

Debido a que el acetonitrilo no está clasificado como un disolvente verde (no agresivo con el medio ambiente ni riesgoso en su manipulación), aunque tampoco es un disolvente peligroso, decidimos hallar un sustituto entre los disolventes más comunes y clasificados como recomendables.¹²³ Los disolventes dentro de esta clasificación son en su mayoría alcoholes primarios y secundarios de bajo peso molecular (EtOH, *i*-PrOH, etc.). Sin embargo, los protocolos de Anelli,¹¹⁹ Epp y Zhao¹²⁰ implican la transformación de alcoholes primarios a aldehídos o ácidos carboxílicos, por lo que el uso de alcoholes como disolventes, debería quedar descartado para nuestros propósitos. A pesar de eso, se realizaron experimentos con la esperanza de que la formación de la 2,3-dicetopiperazina fuese preferida en lugar de la obtención del aldehído; desafortunadamente se comprobó que la oxidación del alcohol fue cinéticamente preferida en lugar de la piperazina (*exp 9 y 10*). La acetona tampoco fue un disolvente adecuado para la oxidación selectiva de la piperazina, sí se observó la formación de producto, pero los rendimientos fueron bajos (*exp 12 y 13*).

Con estos ensayos se concluyó que las condiciones óptimas de reacción son aquellas que utilizan 3 equivalentes de fosfato monobásico de sodio, 3 equivalentes de clorito de sodio, 0.7 equivalentes de NaClO(ac) y 0.1 equivalentes de **TEMPO** en 5 mL de acetonitrilo para 0.3 mmol de piperazina. Siempre procurando que la temperatura de reacción sea de 0 °C al inicio y dependiendo de la CCF alcanzar o no la temperatura ambiente.

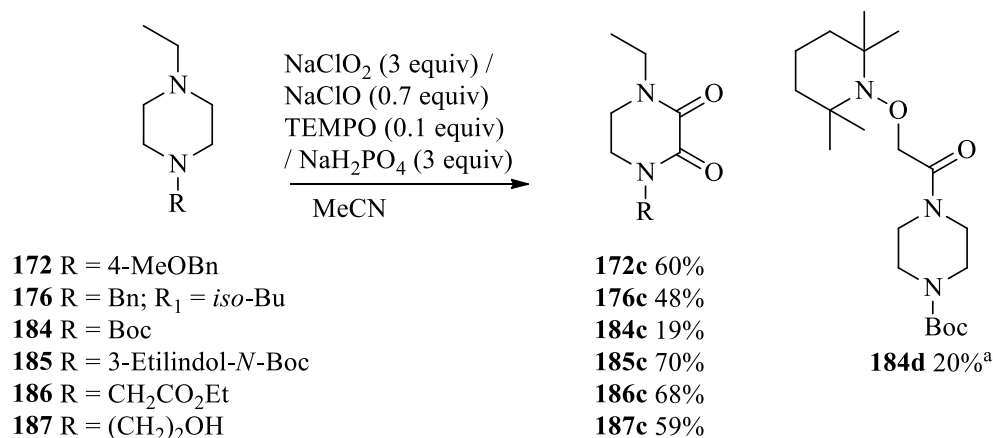
III.4.1 Diversificación del protocolo

Para determinar el alcance de la nueva metodología, se prepararon las piperazinas simétricas 1,4-disustituidas **173**, **174**, **175**, **177**, **181**, **182** y **183** las cuales, en condiciones estandarizadas de oxidación, produjeron a las 2,3-dicetopiperazinas en buenos rendimientos, aunque, la deshidroquinoxalina **182** proporcionó a la quinoxalina **182c** en bajo rendimiento junto a otros subproductos no identificables (*Esquema 53*). La formación de la quinoxalina en lugar de la 2,3-dicetoquinoxalina se debe quizá a la alta estabilidad del intermediario aromático, generado en la secuencia oxidante.



Esquema 53. Transformación de las piperazinas simétricas 1,4-disustituidas a sus correspondientes 2,3-dicetopiperazinas.

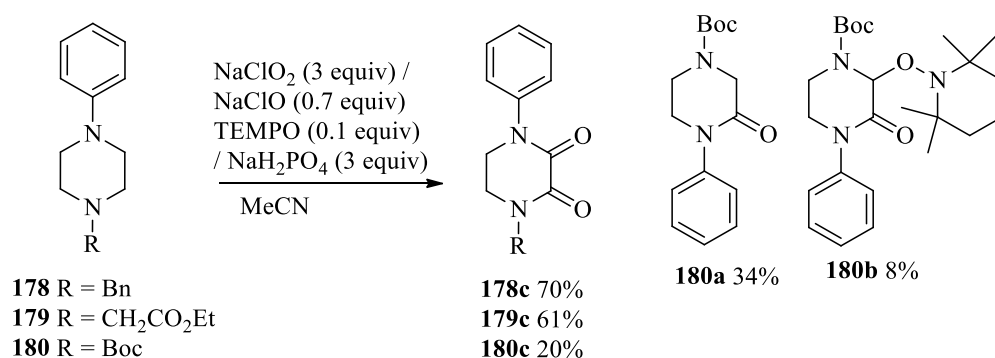
También se prepararon las piperazinas no simétricas **172**, **176**, **184**, **185**, **186** y **187** a partir de la 1-etilpiperazina, el cual es un fragmento muy común en sustratos de interés farmacéutico al igual que su forma 1-etil-2,3-dicetopiperazina. En este grupo, los rendimientos de 2,3-dicetopiperazinas fueron de buenos a moderados, aunque la piperazina **184** sólo se transformó al compuesto de interés en un rendimiento de 19% y brindó la piperazina **184d** en rendimiento del 20% cuando se adicionó un exceso de **TEMPO** (*Esquema 54*).



Esquema 54. Piperazinas no simétricas tratadas en condiciones estandares de oxidación catalítica ^aDespués de completar un 100% de TEMPO.

En algunos casos se mejoró el rendimiento de las 2,3-dicetopiperazinas, al generar el oxidante en primera instancia y adicionar gota a gota una solución de piperazina en MeCN (**176c** y **177c**).

Las piperazinas desactivadas no simétricas **178**, **179** y **180** se prepararon a partir de la 1-fenilpiperazina cuyo nucleo también es muy recurrente en el diseño de fármacos. El rendimiento de los productos de interés fue variable, pues mientras **178c** y **179c** se obtuvieron en buen rendimiento, **180c** se obtuvo en pobre rendimiento y estuvo acompañado del producto de oxidación parcial **180a** y la 3-alcoxi-amino-2-cetopiperazina **180b** (*Esquema 55*).

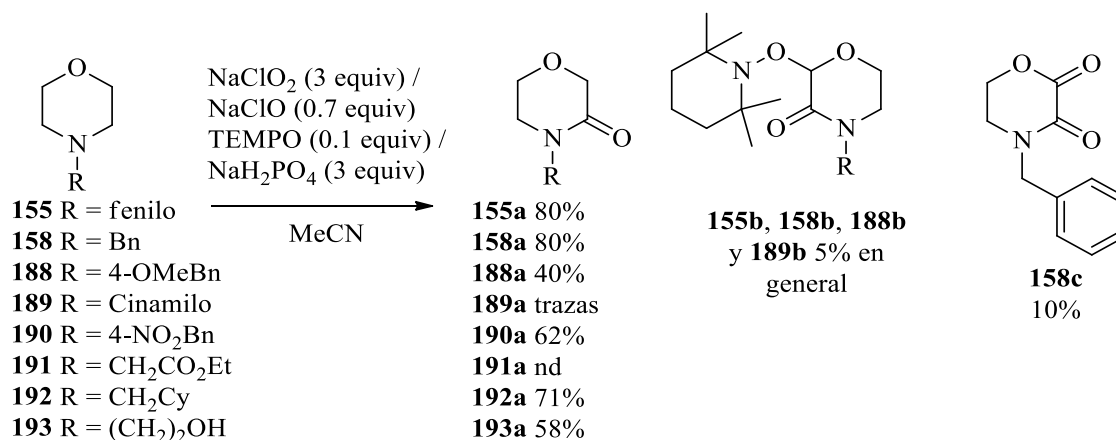


Esquema 55. Productos de oxidación al someter piperazinas desactivadas a condiciones estándar de oxidación catalítica.

También con estas dicetopiperazinas se observó un subproducto muy difícil de separar por técnicas cromatográficas o por recristalización en mezcla de disolventes, por lo que se tuvo que utilizar 2-metil-2-buteno en el medio de reacción para evitar la formación de ese subproducto.

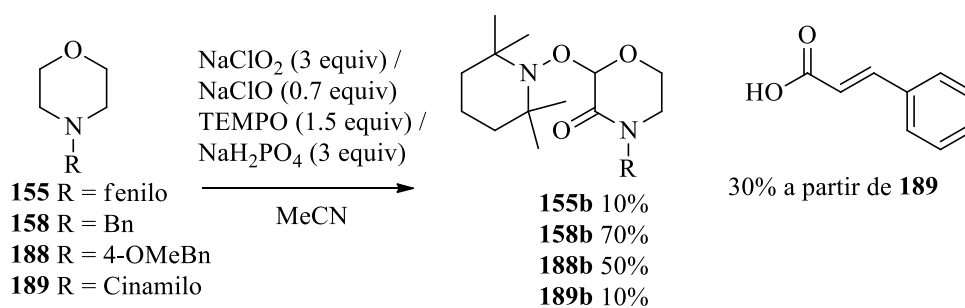
En un análisis general pudimos concluir que, los sustituyentes alilo y bencilo activados son susceptibles de ruptura oxidativa ofreciendo el ácido carboxílico correspondiente, una mezcla compleja de subproductos y la 2,3-dicetopiperazina en rendimientos moderados (**172c**, **174c**, y **183c**). La presencia del Boc- sobre uno de los nitrógenos (**180** y **184**) mermó la efectividad de la reacción produciendo solamente 20% de **180c** y **184c** e incluso interrumpió la secuencia de oxidación para rendir los compuestos **180a**, **180b** y **184d** en bajo rendimiento.

Para ampliar la aplicación de esta nueva metodología, ensayamos la oxidación de las morfolininas **158**, **188-193** que fueron sintetizadas por simple alquilación de morfolina con el correspondiente halogenuro de alquilo. Considerando que las piperazinas desactivadas **180** y **184** interrumpieron la secuencia de doble oxidación y debido al carácter electronegativo del átomo de oxígeno, esperábamos obtener la 3-morfolinona en buenos rendimientos y un porcentaje de la 2,3-dicetomorfolina. Agradablemente, la metodología brindó las 3-morfolinonas **155a** (a partir de **155** obtenida comercialmente), **158a**, **188a** y **189a** en rendimientos que van de buenos a moderados (*Esquema 56*). Desafortunadamente, la 2,3-dicetomorfolina **158c** solo fue aislada en la oxidación de **158**. Las 3-morfolinonas **188a** y **189a** se obtuvieron en bajo rendimiento y trazas, respectivamente, remarcando el efecto negativo de tener grupos sustituyentes con metilenos activados sobre el átomo de nitrógeno ya que incluso la morfolina **191** sufrió una oxidación exocíclica y no endocíclica produciendo el α -amidoester **191d**. Las 2-alcoxi-amino-3-morfolinonas **155b**, **158b**, **188b** y **189b** se observaron en trazas para los cuatro sustratos (*Esquema 56*).



Esquema 56. Síntesis de 3-morfolinonas a partir de N-alkilmorfolinonas en condiciones libres de metales de transición.

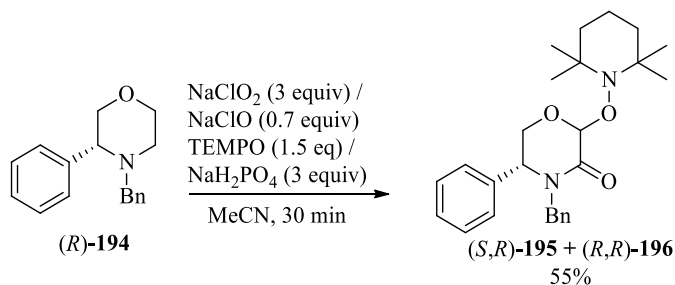
Racionalizando que **155b** y **158b** se obtenían en trazas por la baja cantidad de **TEMPO** en el medio, nos atrevimos a plantear que cuando las morfolinonas se trataran en condiciones de doble oxidación con cantidades equimolares de **TEMPO** (1.5 equiv), entonces podríamos generar a sus alcoxiaminomorfolinonas en mejores rendimientos. Efectivamente, cuando **155**, **158**, **188** y **189** se oxidaron con cantidades equimolares de **TEMPO**, obtuvimos resultados satisfactorios con 70% de rendimiento de **158b** y 50% para **188b**, aunque, para **155b** y **189b** sólo se logró mejorar el rendimiento al 10% y se observaron varios subproductos de ruptura oxidativa como el ácido cinámico (*Esquema 57*).



Esquema 57. Oxidación de morfolinonas con cantidades equimolares de **TEMPO**.

Con los buenos resultados en la síntesis de **158b**, visualizamos que la aplicación de TEMPO-NaClO₂-NaClO (1.5, 3.0, 1.0) sobre morfolinonas quirales N-benciladas podría aprovecharse

para obtener las 2-alcoxi-amino-3-morfolinonas de forma diastereoselectiva y éstas a su vez transformarse estereoselectivamente a sustratos de alto valor sintético. Por lo tanto, se sintetizó la morfolina quiral (*R*)-**194** por métodos conocidos a partir de (*R*)-fenilglicinol. La transformación de (*R*)-**194** en condiciones óptimas, transcurrió rápidamente (30 min) brindando las dos aminoximorfolinonas (*S,R*)-**195** y (*R,R*)-**196** en rendimiento global de 55% con una relación diastereoisomérica ~1:1 (*Esquema 58*).



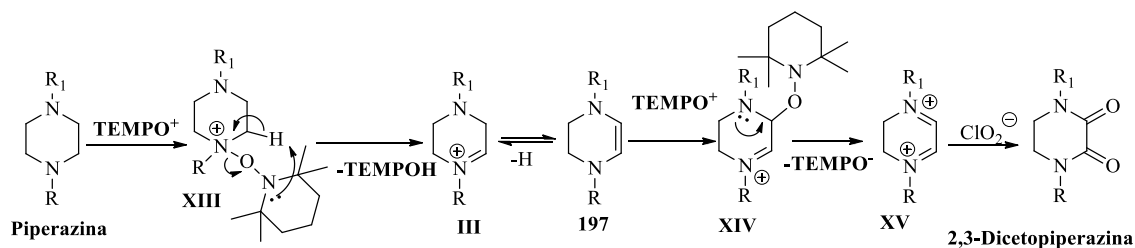
Esquema 58. Doble oxidación selectiva de morfolinas quirales para la síntesis diastereoselectiva de 2-aminoximorfolin-3-onas.

Este resultado, a pesar de no favorecer la obtención diastereoselectiva de las 2-alcoxi-aminomorfolin-3-onas, favoreció la oxidación C-H sobre el extremo menos sustituido de la molécula. Estos nuevos sustratos se pueden aprovechar en la síntesis estereoselectiva de moléculas de interés biológico.

III.4.2 Mecanismo de Reacción

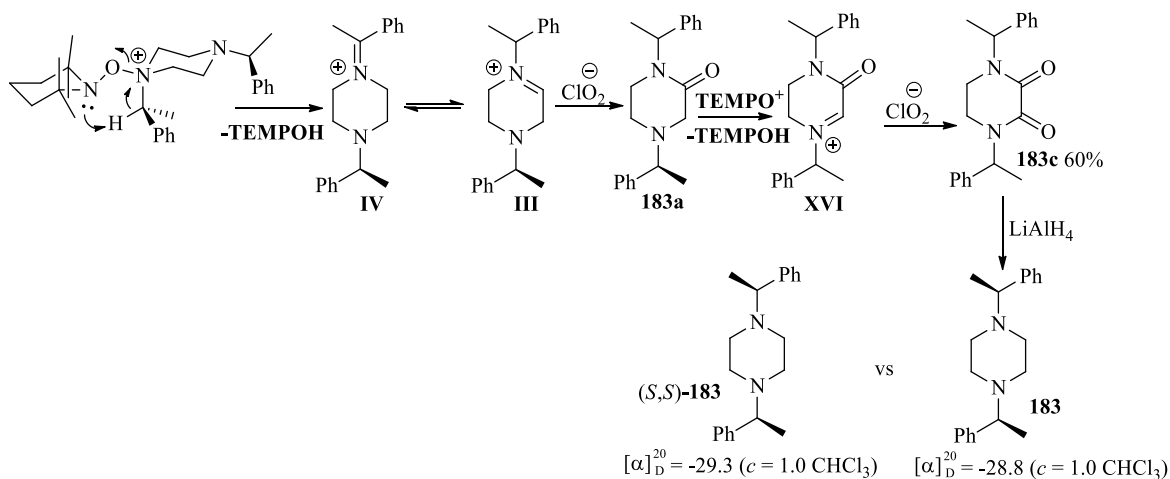
El trabajo desarrollado previamente sobre pirrolidinas y piperidinas¹²⁴ planteó la base para asumir que esta doble oxidación procede a través de una secuencia muy similar en la obtención de α -aminoxilactamas donde: la amina realiza un ataque nucleofílico sobre la sal de oxoamonio (**TEMPO**⁺) para producir el aducto **XIII** que sufre una reacción de eliminación para producir el iminio **III** liberando **TEMPOH**. El iminio generado se isomeriza a la enamina **197**, la cual ataca nucleofílicamente a **TEMPO**⁺, que es regenerado por la oxidación de **TEMPOH** en presencia de NaClO, lo que produce un nuevo aducto **XIV** que debería transformarse a la 3-alcoxi-amino-2-cetopiperazina. Aunque, la presencia de un

átomo de nitrógeno en 4 puede llevar a la eliminación de **TEMPO**[•] promovido por su par electrónico, formando de esta manera un ion diiminio **XV** que es oxidado a la 2,3-dicetopiperazina por NaClO₂ (*Esquema 59*).



Esquema 59. Mecanismo de reacción en la doble oxidación mediada por TEMPO y NaClO₂.

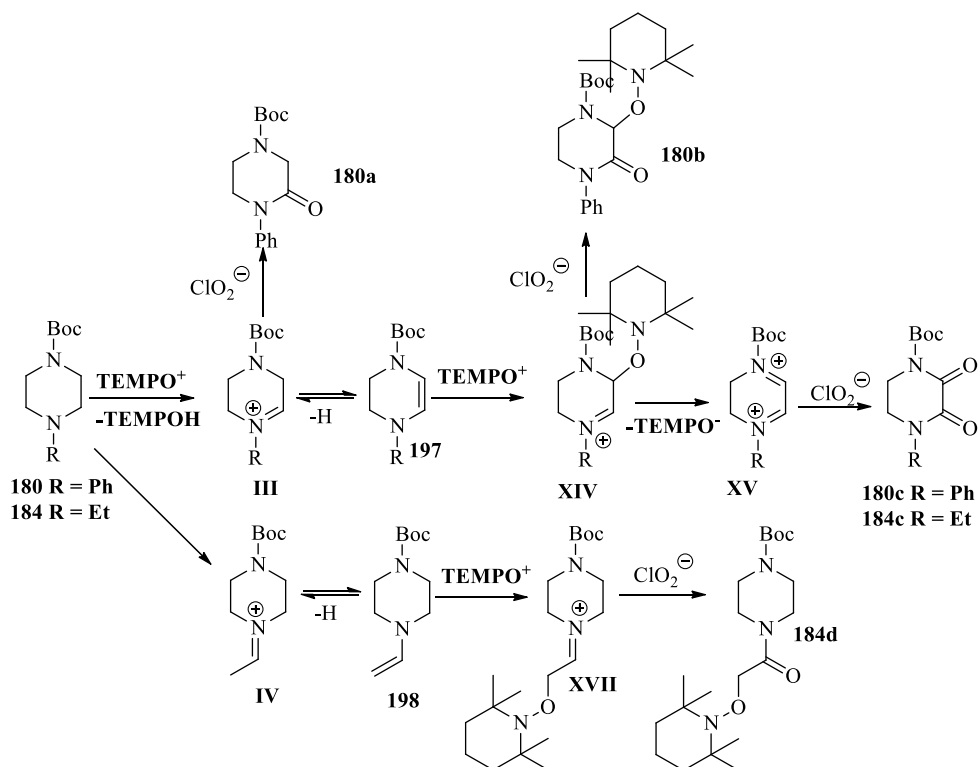
Con este mecanismo se justifican los productos obtenidos bajo condiciones catalítico-oxidantes. Sin embargo, ¿cómo comprobar que es **III** y no el ion iminio **IV** propuesto por Petride el que se genera preferencialmente? Si **IV** fuese formado en primera instancia y este isomerizara¹²⁵ hacia **III** entonces también podría llevarse a cabo la oxidación para formar la cetopiperazina **183a** que repetiría el proceso sobre el grupo amino restante y de esa forma lograría oxidarse a la 2,3-dicetopiperazina (*Esquema 60*).



*Esquema 60. Oxidación de piperazina quiral para probar la formación del iminio endocíclico **III** en lugar de **IV**.*

Por lo tanto, la piperazina quiral (*S,S*)-**183** fue sintetizada y sometida a oxidación con fines mecanísticos. Si la conclusión de Petride es cierta y nuestro protocolo sigue esa secuencia, entonces podemos esperar la formación de **III** a expensas de **IV** o compitiendo contra éste, y entonces se debería obtener **183c** que al regenerarse al compuesto de partida presentaría un deterioro en su pureza óptica. De lo contrario, si nuestro mecanismo propuesto es acertado, entonces cuando **183c** se regenere a la materia de partida, ésta no debe deteriorar su pureza óptica (*Esquema 60*). El resultado de la oxidación fue la obtención de la dicetopiperazina **183c** en rendimiento del 60%, sin observar otro subproducto. Al realizar la reducción con LiAlH_4 se obtuvo la piperazina **183** con una rotación óptica de -28.8° mientras que (*S,S*)-**183** posee un valor de -29.3° a una concentración de 1.0 en CHCl_3 , de esta manera podemos apoyar el mecanismo propuesto en el *Esquema 59*.

Retomando los resultados sobre las piperazinas no simétricas **180** y **184** inferimos que cuando el par electrónico del nitrógeno de la piperazina está deslocalizado, la interacción de la piperazina con TEMPO^+ es preferentemente sobre el átomo de nitrógeno no desactivado, para producir el iminio **III** y que la isomerización a la enamina puede ser lo suficientemente lenta para dar la oportunidad al NaClO_2 de oxidar a **III** y producir **180a** (*Esquema 59*). Por otro lado, la otra porción que isomeriza a la enamina ataca al TEMPO^+ para formar el aducto **XIV**. Sin embargo, el átomo de nitrógeno en 4 tiene su par comprometido por lo que es más difícil que lleve a cabo la eliminación de TEMPO^\cdot y por lo tanto el medio permite la transformación de **180** a la 3-alcoxiamino-2-cetopiperazina **180b**. En cambio, cuando el nitrógeno desactivado logra eliminar el TEMPO^\cdot del aducto **XIV**, se obtiene el diiminio **XV** que es oxidado por NaClO_2 produciendo la dicetopiperazina **180c** pero en bajo rendimiento (*Esquema 61*).



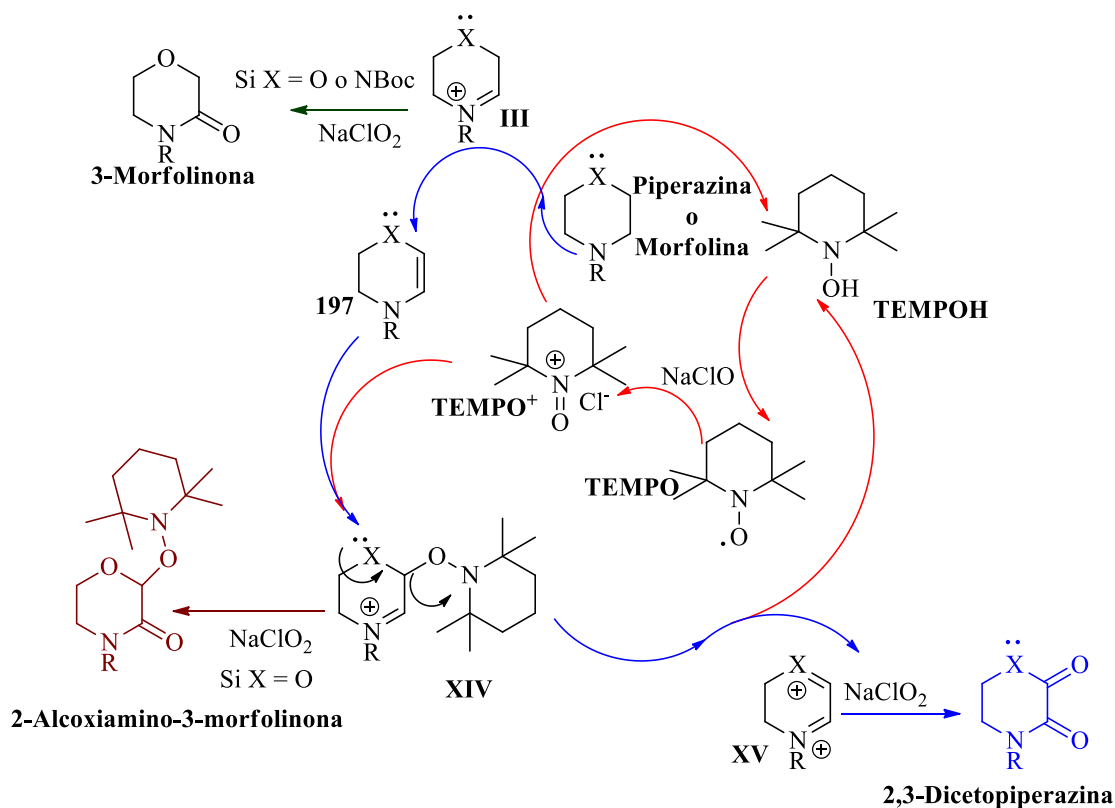
Esquema 61. Efecto de un grupo electroattractor en un átomo de nitrógeno de la piperazina.

En el caso de **184**, posiblemente sí se formó el iminio **IV**, isomerizó a la enamina **198** y ésta sufrió el ataque electrofílico de **TEMPO**⁺ produciendo el aducto **XVII** que tras ser oxidado por NaClO₂ proporcionó la alcoxiaminoamida **184d** y debido a esta reacción competitiva, la formación de **184c** no es eficiente (*Esquema 61*).

Tal como se hipotetizó, el átomo de oxígeno en las morfolinonas actuó de la misma forma que un átomo de nitrógeno desactivado o incluso como un metileno y por lo tanto fue posible controlar la reacción para obtener 3-morfolinonas o 2-alcóxiamino-3-morfolinonas dependiendo del porcentaje de **TEMPO** en el medio de reacción.

Finalmente, se plantea un ciclo catalítico en el cual la sal de **TEMPO**⁺, resultante de la oxidación del **TEMPO** con NaClO, lleva a cabo la activación de la piperazina o morfolina para ser transformada al iminio **III** y se libera **TEMPOH** que, en presencia de NaClO deberá ser oxidado hasta **TEMPO**⁺, teniendo así la primera regeneración del oxidante primario. En caso de que **III** posea un átomo de oxígeno o un átomo de nitrógeno desactivado entonces

puede ocurrir la oxidación para rendir la **3-morfolinona** o la **2-cetopiperazina** (*Esquema 62*). Si en cambio **III** isomeriza a la enamina **197**, ésta sufre una reacción de adición electrofílica de **TEMPO⁺** obteniendo el aducto **XIV** que será oxidado por el clorito de sodio para formar la **2-alcoxi-amino-3-morfolinona** (*Esquema 62*). Cuando **III** tiene en la posición 4 un átomo de nitrógeno no desactivado, el par electrónico de éste promoverá la eliminación de **TEMPO[•]** y producirá el ion diiminio **XV** que finalmente es oxidado por NaClO₂ a la 2,3-diceto piperazina, mientras que el **TEMPO[•]** se transforma a **TEMPOH** que nuevamente es oxidado por NaClO a **TEMPO⁺** para reincorporarse al ciclo catalítico (*Esquema 62*).



Esquema 62. Ciclo catalítico para la oxidación de piperazinas y morfolinas mediada por TEMPO-NaClO₂-NaClO en medio ácido.

III.5 Conclusiones

Se diseñó una nueva metodología *tándem* catalítica para obtener 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas, a través de una oxidación directa de piperazinas y morfolinas.

El incremento de **TEMPO** en cantidades equimolares es un factor adecuado para obtener 2-alcoxiamino-3-morfolinonas en las mismas condiciones de reacción.

La nueva metodología es rápida, económica y amigable con el medio ambiente pues hace uso de reactivos comúnmente utilizados en la desinfección de agua para consumo humano y también utiliza disolventes no clasificados como peligrosos o agresivos a la salud.

A diferencia de las metodologías más utilizadas, nuestra metodología evita el uso de organocatalizador o sales metálicas y el rango de sustratos que pueden ser transformados es amplio.

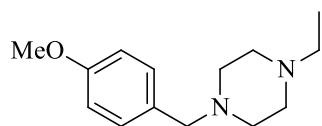
Se obtuvo suficiente información para establecer el mecanismo general de esta oxidación selectiva y la propuesta de un ciclo catalítico.

III.6 Sección experimental

III.6.1 Procedimiento general para alquilación.

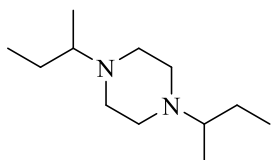
A una suspensión de piperazina o morfolina y carbonato de sodio en acetonitrilo anhidro se adicionó a temperatura ambiente y gota a gota el halogenuro de alquilo. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente o reflujo y se monitoreó por CCF hasta observar el total consumo de la amina, después de lo cual se removió el disolvente a presión reducida y los sólidos resultantes se lavaron con acetato de etilo (5 x 10 mL). Finalmente, el crudo de reacción se concentró en rotavapor a presión reducida y se purificó por CC utilizando como fase móvil mezclas de Hexanos/AcOEt.

4-Etil-1(4-metoxibencil)piperazina 172

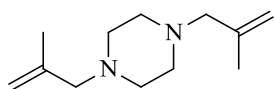


Siguiendo el método general de alquilación; 1-etilpiperazina (1.27 mL, 1.14g, 10.0 mmol), Na₂CO₃ (1.589 g, 15.0 mmol) y cloruro de *p*-metoxibencilo (1.40 mL, 1.566 g, 10.0 mmol) en MeCN anhidro (20 mL) se calentaron a reflujo durante 5 h. Sistema (Hexano/EtOAc, 1:1), aislado (1.586 g, 68%) como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.22 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 2.48 (a, 8H), 2.40 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.07 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 158.7, 130.5, 130.1, 113.6, 62.5, 55.3, 53.0, 52.8, 52.4, 12.1.¹²⁶

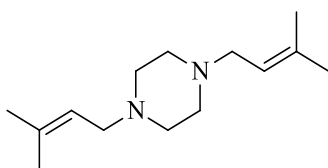
1,4-Bis(*sec*-butil)piperazina 173



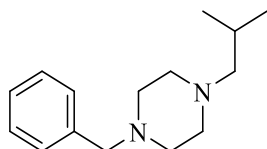
Siguiendo el método general de alquilación; piperazina (0.178 g, 2.0 mmol), K₂CO₃ (0.698, 5.0 mmol) y bromuro de *sec*-butilo (0.487 mL, 0.615 g, 4.4 mmol) en MeCN (10 mL) se agitaron a reflujo durante 8 h. Sistema (Hexano/EtOAc, 2:1), aislado (0.257 g, 1.3 mmol, 65 %) como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.58 (m, 8H), 2.43 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 60.7, 48.5, 25.9, 14.0, 11.3.¹²⁷

1,4-Bis(2-metil-2-propen-1-il)piperazina 174

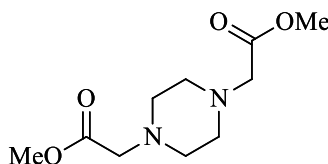
Eluyente (EtOAc/Hexano, 2:1), aislado (90%) como un líquido viscoso incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.86 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.40 (a, 8H), 1.74 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 142.8, 113.0, 65.5, 53.3, 21.1. HRMS-EI m/z $[\text{M}]^+$: 194.1789 (calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2$, 194.1783).

1,4-Bis(3-metilbut-2-en-1-il)piperazina 175

Eluyente (Hexano/EtOAc, 5:1), aislado (78%) como un líquido incoloro viscoso. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.25 (app. t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.43 (a, 8H), 1.72 (s, 6H), 1.63 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 135.5, 120.8, 56.0, 53.1, 26.0, 18.1. HRMS-EI m/z $[\text{M}]^+$: 222.2099 (calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2$, 222.2096).

1-Bencil-4-iso-propilpiperazina 176

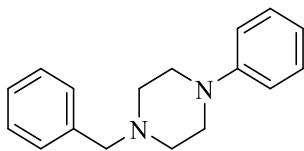
Siguiendo el método general de alquilación; piperazina (0.20 g, 2.3 mmol), Na_2CO_3 (0.402 g, 3.8 mmol) y bromuro de *iso*-butilo (0.2 ml, 0.263 g, 1.92 mmol) en MeCN anhidro (15 mL) se agitó a reflujo durante 4h, entonces se adicionó bromuro de bencilo (0.33 g, 1.93 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Sistema (Hexano/EtOAc, 5:1), aislado (0.160 g, 0.68 mmol, 30%) como un líquido incoloro y viscoso. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.47 (m, 8H), 2.07 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.76 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 138.3, 129.4, 128.3, 127.0, 63.3, 53.6, 53.3, 53.2, 25.4, 21.1.¹²⁸

Dimetil 2,2'-(piperazin-1,4-diil)diacetato 177

Siguiendo el procedimiento general de alquilación; piperazina (0.420 g, 5.0 mmol), Na_2CO_3 (1.32 g, 12.5 mmol) y bromoacetato de metilo (1.04 mL, 1.68 g, 11.0 mmol) se agitaron a temperatura ambiente toda la noche. Sistema (Hexano/EtOAc, 1:1), aislado (0.690 g, 60%) como un sólido incoloro; p. f. = 59-61 °C. ^1H RMN (500 MHz,

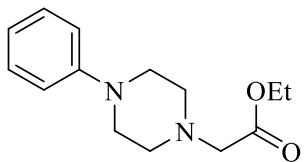
CDCl_3 δ : 3.72 (s, 4H), 3.23 (s, 4H), 2.66 (a, 8H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.5, 59.2, 52.6, 51.6. HRMS-FAB m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 231.1341 (calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$, 231.1345).

4-Bencil-1-fenilpiperazina 178



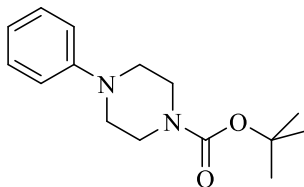
Siguiendo el procedimiento general de alquilación; 4-fenilpiperazina (0.811 g, 5.0 mmol), Na_2CO_3 (0.794 g, 7.5 mmol) y bromuro de bencilo (0.712 mL, 1.026 g, 6.0 mmol) en MeCN (15 mL) se agitaron toda la noche a temperatura ambiente. Sistema (Hexano/EtOAc, 5:1), aislado (1.06 g, 84 %) como sólido blanco; p. f. = 47-49 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (m, 4H), 7.26 (m, 3H), 6.92 (m, 2H), 6.84 (app. tt, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.20 (app. t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 2.61 (app. t, $J = 5.0$ Hz, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 151.5, 138.0, 129.3, 129.2, 128.4, 127.2, 119.7, 116.1, 63.2, 53.2, 49.2.¹²⁹

2-(4-Fenilpiperazin-1-il)acetato de etilo 179

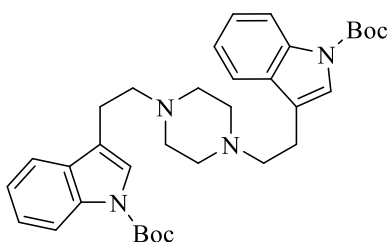


Aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 (dd, $J = 8.5, 7.0$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.21 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.26 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.75 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.3, 151.2, 129.2, 119.9, 116.2, 60.8, 59.6, 53.1, 49.0, 14.3.¹³⁰ HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 249.1598 (calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, 249.1603).

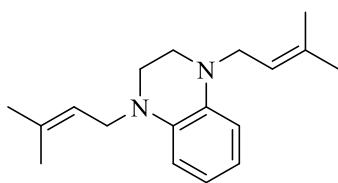
1-ter-Butoxicarbonil-4-fenilpiperazina 180



Sólido blanco; p. f. = 69-71 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (s, 9H), 3.13 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.58 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 6.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.28 (td, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 28.6, 43.1, 44.2, 49.6, 80.0, 116.8, 120.4, 129.3, 151.4, 154.9.¹³¹

di-ter-Butil 3,3'-(piperazin-1,4-diilbis(etan-2,1-diil))bis(1H-indol-1-carboxilato) 181

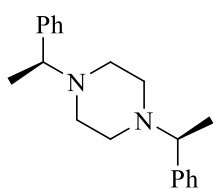
Seguendo el método general de alquilación; piperazina (0.10 g, 1.16 mmol), *N*-Boc-2-bromoetilindol (0.82 g, 2.55 mmol) y K_2CO_3 (0.48 g, 3.48 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) se agitaron a reflujo durante 6 h. Sistema (Hexano/EtOAc, 1:5), aislado (0.54 g, 81%) como un sólido amarillo pálido; p. f. = 131-133 °C. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.12 (a, 2H), 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.31 (ddd, $J = 8.5, 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.24 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.74 (app. t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 2.68 (a, 8H), 1.67 (s, 18H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 149.9, 135.5, 130.8, 124.4, 122.8, 122.5, 119.0, 119.0, 115.4, 83.5, 58.4, 53.4, 28.4, 22.8. HRMS-FAB m/z $[M + H]^+$: 573.3436 (calc. para $C_{34}H_{45}N_4O_4$, 573.3441).

1,4-bis(3,3-Dimetilalil)-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalina 182

A una solución de *o*-fenilendiamina (0.50 g, 4.6 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se adicionó glyoxal (0.630 mL, 40% sol. En H_2O , 5.5 mmol). La mezcla se agitó durante 2h y entonces el disolvente se removió por rotavapor a presión reducida. El crudo de reacción se trató en THF (5 mL) anhidro at 0 °C con $LiAlH_4$ (0.512 g, 13.5 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente, entonces, se agregó una solución de salmuera (5 mL) las fases se separaron haciendo lavados a la fase acuosa con CH_2Cl_2 (5 x 5 mL). Se juntaron las porciones orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para obtener (0.573 g) la tetrahidroquinoxalina como un crudo que se utilizó sin purificación para la siguiente reacción. A una mezcla de $CaCO_3$ (0.280 g, 2.8 mmol) y tetrahidroquinoxalina (0.186 g, 1.4 mmol) en MeCN (3 mL) anhidro a temperature ambiente se adicionó bromuro de 3,3-dimetilalilo (0.34 mL, 0.41 g, 2.8 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 4h a temperatura ambiente hasta el consumo total de la materia prima. Se removió el disolvente por presión reducida y los sólidos resultantes se lavaron con CH_2Cl_2 (4 x 5 ml), las porciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en rotavapor a presión reducida. El crudo se purificó por CC.

Sistema (Hexano/EtOAc, 9:1), aislado (0.64 g, 55 %) como un líquido marrón. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.63 (m, 2H), 6.56 (m, 2H), 5.26 (m, 2H), 3.80 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.30 (s, 4H), 1.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 12H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 135.9, 135.5, 117.9, 120.5, 111.5, 18.1, 49.1, 47.1, 25.8. HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 271.2179 (calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2$, 271.2174).

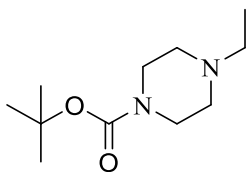
1,4-bis((S)-1-Feniletil)piperazina 183



A una mezcla de 1,4-bis((S)-1-feniletil)piperazin-2,5-diona¹³² (0.63 g, 1.95 mmol) y LiAlH_4 (0.22 g, 5.85 mmol) a 0 °C, se adicionó lentamente THF (6 mL). Después de 15 minutos, la reacción se llevó a ta. y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se llevó a 0 °C y se adicionó H_2O gota a gota hasta formar precipitado blanco. Los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc (5×5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el crudo de reacción que se purificó and por CC flash sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 3:1) para dar 0.43 g (74 %) de **183** como un sólido blanco; p. f. = 43-45 °C; $[\alpha]_D^{20} = -29.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3), $[\alpha]_D^{20} = -38.6$ ($c = 2.5$, MeOH); ref.^[133] $[\alpha]_D^{20} = -34.2$ ($c = 2.54$, MeOH). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.23 (m, 10H), 3.32 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.39 (a, 8H), 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 143.8, 128.3, 127.8, 126.9, 65.1, 50.9, 20.0. HRMS-FAB m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 295.2180 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2$, 295.2174).

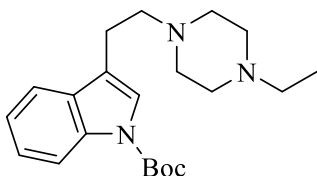
1-ter-Butoxicarbonil-4-etilpiperazina 184

A una solución de di-*ter*-butildicarbonato (1.637 g, 7.5 mmol) y DMAP (0.122 g, 1.0 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro a 0°C, se adicionó NEt_3 (1.04 mL, 1.012g, 10.0 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se adicionó 1-etilpiperazina (0.570 g, 5.0 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente, para después adicionar una solución saturada de $\text{NaHCO}_3(\text{ac})$ (5 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 5 mL), estas porciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en rotavapor a presión reducida. El crudo se purificó por CC usando una mezcla de disolventes como fase móvil.



Eluyente (Hexano/EtOAc, 2:1), aislado (1.02 g, 95%) como un líquido viscoso incoloro: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.45 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.42 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.39 (t, $J = 5.5$ Hz), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 154.5, 79.4, 52.4, 52.2, 28.2, 11.7.

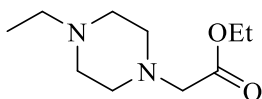
3-(2-(4-Etilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de ter-butilo 185



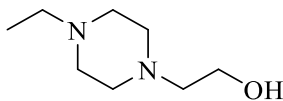
Siguiendo el procedimiento general de alquilación; a una mezcla de *N*-Boc-2-bromoetilindol (0.40 g, 1.23 mmol) y K_2CO_3 (0.25 g, 1.84 mmol) en MeCN anhidro (12 mL) se adicionó 1-etilpiperazina (0.18 mL, 1.47 mmol) y se agitó a reflujo durante 2

h. Eluyente ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 95:05), aislado (0.41 g 93%) como un aceite marrón. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (a, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 (ddd, $J = 8.5$, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.24 (ddd, $J = 8.0$, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 2.90 (app. t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.61 (a, 8H), 2.47 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 149.9, 135.5, 130.7, 124.4, 122.8, 122.5, 119.0, 119.0, 115.4, 83.5, 58.3, 53.2, 52.9, 52.5, 28.4, 22.7, 12.0. HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 358.2487 (calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$, 358.2494).

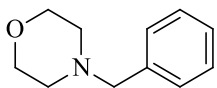
2-(4-Etilpiperazin-1-il)acetato de etilo 186



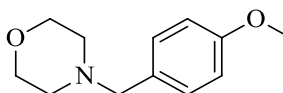
Con el procedimiento general de alquilación; 1-etilpiperazina (0.83 mL, 6.58 mmol), K_2CO_3 (1.07 g, 7.78 mmol) y bromoacetato de etilo (0.66 mL, 5.98 mmol) en MeCN (12 mL) se agitaron a ta. durante toda la noche. Eluyente (EtOAc/ MeOH, 4:1), aislado (1.11 g, 93%) como un aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.19 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.58 (a, 8H), 2.43 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.09 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 170.4, 60.7, 59.7, 53.2, 52.6, 52.3, 14.3, 12.1; HRMS-FAB m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 201.1612 (calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, 201.1603).

2-(4-Etilpiperazin-1-il)etan-1-ol 187

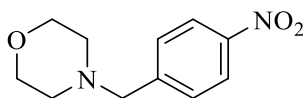
Con el método general de alquilación; 1-etilpiperazina (0.88 mL, 7.00 mmol), K_2CO_3 (1.25 g, 9.10 mmol) y 2-bromoetanol (0.54 mL, 7.69 mmol) en MeCN anhidro (10 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante toda la noche. Sistema ($CH_2Cl_2/MeOH$, 8:1), aislado (0.86 g, 78%) como un aceite incoloro. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.10 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.43 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.56 (m, 10H), 2.94 (a, 1H), 3.63 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.0, 52.4, 52.8, 52.8, 57.8, 59.4; HRMS-ESI-TOF m/z $[M + H]^+$: 159.1496 (calc. para $C_8H_{19}N_2O_1$, 159.1497).

4-Bencilmorfolina 158

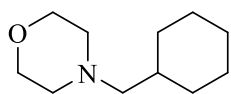
Eluyente (Hexano/EtOAc, 6:1), aislado (0.715 g, 70%) como un líquido viscoso incoloro. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.27 (m, 5H), 3.68 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.42 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 137.7, 129.4, 128.4, 127.3, 67.1, 63.6, 53.7.

4-(4-Metoxibencil)morfolina 188

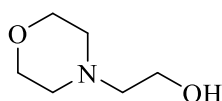
Eluyente (Hexano/EtOAc, 1:1), aislado (1.13 g, 95%) como un líquido viscoso amarillento. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.41 (a, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 158.8, 130.4, 129.7, 113.6, 67.0, 62.8, 55.2, 53.5.

4-(p-Nitrobencil)morfolina 190

Sólido amarillo; p. f. = 75-77 °C. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.19 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 4.5$ Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.47 (a, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.2, 146.0, 129.6, 123.7, 67.0, 62.6, 53.7.

4-(Ciclohexilmetil)morfolina 192

Aceite incoloro; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.70 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 2.38 (a, 4H), 2.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.19 (m, 3H), 0.87 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 67.1, 66.2, 54.3, 34.7, 32.0, 26.9, 26.2.¹³⁴

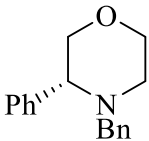
2-Morfolinoetan-1-ol 193

Seguendo el método general de alquilación; morfolina (0.50 mL, 5.73 mmol), K_2CO_3 (1.03 g, 7.45 mmol) y 2-bromoetanol (0.48 mL, 6.88 mmol) en MeCN (10 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. Fase móvil (EtOAc/MeOH, 4:1), aislado (0.56 g, 75%) como un aceite rojo palido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.78 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.64 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.99 (a, 1H), 2.55 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.52 (a, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 70.0, 60.0, 57.6, 53.4. HRMS-FAB m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 132.1033 (calc. para $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_2$, 132.1025).

(3S)-(-)-4-Bencil-3-fenilmorfolina (3S)-194

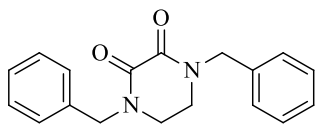
A una solución de (*R*)-(-)-fenilglicinol (0.50 g, 3.6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL) se adicionó NEt_3 (1.00 mL, 0.728 g, 7.2 mmol) a 0 °C. Inmediatamente se adicionó cloruro de cloroacetilo (0.355 mL, 0.494 g, 4.4 mmol) gota a gota, la solución se agito a reflujo durante 3 h hasta el consumo total de la material de partida. La reacción se detuvo adicionando H_2O , y las fases se separaron con embudo de extracción; la porción orgánica se lavó con salmuera (2 x 3 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). Las fracciones orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se removió a presión reucida. El crudo se sometió a la siguiente reacción de la siguiente manera: a una mezcla del crudo y NaH a 0 °C se adicionó THF anhidro (15 mL).¹³⁵ Esta mezcla se agitó a reflujo durante 2 h, entonces se agregó una solución saturada de NaHCO_3 para detener la reacción y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (4 x 5 mL) y las porciones orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. Una porción del crudo se benciló de la

siguiente manera; a una mezcla del crudo (0.300 g) y NaH (0.16 g) en THF anhidro (10 mL) a 0 °C se adicionó bromuro de bencilo (0.40 mL, 0.581 g, 3.4 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 h, después, se enfrió a 0 °C y se adicionó rápidamente LiAlH₄ (0.136 g, 3.4 mmol). La reacción se llevó a reflujo nuevamente durante 2 h, después, se adicionó H₂O para detener la reacción y las fases se separaron con embudo de extracción. La porción acuosa se lavo con AcOEt (3 x 5 mL), y las porciones orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se removió por rotavapor a presión reducida y el crudo se purificó por CC.

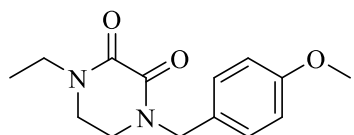
 Eluyente (20:1, Hexano/AcOEt), aislado (0.354 g, 84%) como un cristal blanco; p. f. = 98-100 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (b, 2H), 7.36 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.29 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.77 (ddd, *J* = 10.5, 2.5, 1.0 Hz, 1H), 3.70 (td, *J* = 11.5, 2.5 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 10.0, 2.5 Hz, 1H), 2.89 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.77 (dt, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 2.28 (td, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 139.7, 138.5, 128.9, 128.7, 128.2, 127.9, 127.0, 73.6, 67.6, 67.6, 59.2, 51.9. Los desplazamientos químicos de ¹³C RMN coinciden totalmente con los reportados.¹³⁶

III.6.2 Procedimiento general para obtención de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas

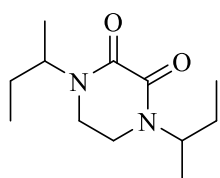
A una mezcla de NaH₂PO₄ (0.9 mmol) y TEMPO (10-20% mol) en MeCN (5 mL) a 0 °C se adicionó la piperazina o morfolina (0.3 mmol), después se agregó NaClO₂ (0.9 mmol) e inmediatamente una solución de NaClO (~3% en H₂O). La mezcla de reacción tuvo un viraje inmediato en la coloración, de naranja a vino tinto. La reacción se siguió por CCF hasta el consumo total de la materia prima, entonces, se adicionó muy lentamente una solución saturada de NaOH(ac) hasta que la coloración vino tinto cambió totalmente a naranja. Se separaron las fases con embudo de separación, la fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 3 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 3 mL). La fase orgánica se juntó, se pasó sobre Na₂SO₄ y se concentró en rotavapor a presión reducida. El crudo se purificó por CC con mezclas Hexano/AcOEt como fase móvil.

1,4-Dibencilpiperazina-2,3-diona 159c

Eluyente (EtOAc/Hexano, 3:1), aislado (0.082 g, 92%) como un sólido blanco; p. f. = 199-201 °C; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.31 (m, 10H), 4.67 (s, 4H), 3.34 (s, 4H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 157.4, 135.4, 128.9, 128.4, 128.1, 50.6, 43.4. Los datos espectroscópicos coinciden totalmente con los reportados.¹³⁷

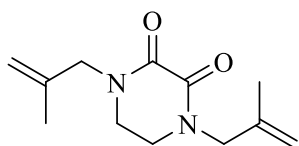
1-(p-Metoxibencil)-4-etilpiperazin-2,3-diona 172c

Eluyente Hexano/EtOAc, 1:4. Aislado (0.18 g, 70%) como un sólido incoloro; p. f. = 133-135 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.22 (a, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (a, *J* = 8.5 Hz, 2H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 4.61 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.52 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.39 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 159.3, 157.4, 157.0, 129.8, 127.5, 114.1, 55.2, 49.8, 43.7, 43.1, 42.3, 12.2. HRMS-ESI-TOF *m/z* [M + H]⁺: 263.1397 (calc. para C₁₄H₁₉N₂O₃, 263.1395).

1,4-bis(sec-Butil)piperazin-2,3-diona 173c

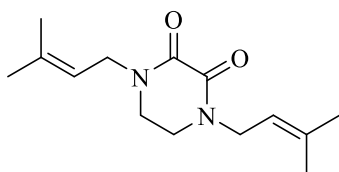
Eluyente EtOAc. Aislado (0.257 g, 1.3 mmol, 65 %) como un sólido incoloro; p. f. = 183-186 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.62 (st, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (m, 4H), 1.50 (m, 4H), 1.15 (ddd, *J* = 7.0, 2.5, 1.0 Hz, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 157.8, 50.7, 26.6, 38.4, 17.7, 11.1. HRMS-ESI-TOF *m/z* [M + H]⁺: 227.1758 (calc. para C₁₂H₂₃N₂O₂, 227.1760).

1,4-bis(2-Metilalil)piperazin-2,3-diona 174c



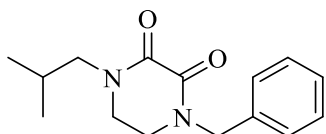
Eluyente Hexano/EtOAc/MeOH: 2:4:1. Aislado (0.046 g, 68%) como un sólido incoloro; p. f. = 111-113 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.97 (s, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.43 (s, 4H), 1.72 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.4, 139.1, 128.9, 128.1, 127.5, 51.4, 39.2, 15.4. HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 223.1440 (calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$, 223.1446).

1,4-bis(3-Metilbut-2-en-1-il)piperazin-2,3-diona 175c



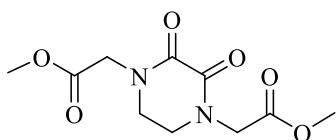
Eluyente Hexano/EtOAc: 1:4. Aislado (0.053 g, 71%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.15 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 4.08 (d, $J = 3.0$ Hz, 4H), 3.44 (s, 4H), 1.75 (s, 6H), 1.71 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.2, 138.6, 117.5, 44.3, 43.1, 25.7, 17.9. HRMS-FAB m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 251.1751 (calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$, 251.1756).

1-Bencil-4-iso-butilpiperazin-2,3-diona 176c



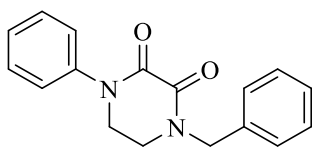
Eluyente Hexano/EtOAc, 2:1. Aislado (0.044 g, 67%) como un sólido incoloro; p. f. = 140-142 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.30 (m, 5H), 4.69 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.97 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.7, 157.5, 135.6, 129.0, 128.5, 128.2, 55.0, 50.6, 45.2, 43.5, 26.8, 20.1. HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 261.1602 (calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$, 261.1603).

Dimetil 2,2'-(2,3-dioxopiperazin-1,4-diil)diacetato 177c



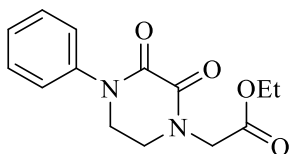
Eluyente EtOAc. Aislado (0.054 g, 70%) como un cristal incoloro; p. f. = 112-114 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.28 (s, 4H), 3.76 (s, 6H), 3.72 (s, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 168.5, 157.2, 52.6, 48.3, 45.6. HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 259.0924 (calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_6$, 259.0930).

4-Bencil-1-fenilpiperazin-2,3-diona 178c



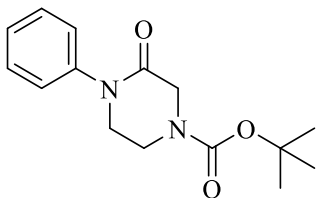
Eluyente Hexano/EtOAc, 1:2. Aislado (0.063 g, 75%) como un sólido blanco; p. f. = 131-133 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (m, 9H), 7.27 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.89 (ddd, $J = 7.5, 6.0, 4.0$ Hz, 2H), 3.57 (ddd, $J = 7.5, 5.5, 4.0$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.7, 156.7, 140.8, 135.5, 129.3, 129.1, 128.6, 128.3, 127.3, 124.6, 50.8, 47.7, 43.8.¹³⁸

2-(2,3-Diceto-4-fenilpiperazin-1-il)acetato de etilo 179c



Eluyente Hexano/EtOAc, 2:3. Aislado (0.085 g, 55%) como un líquido incoloro; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.04 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). HRMS (ESI) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 277.1178 (calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$, 277.1188).

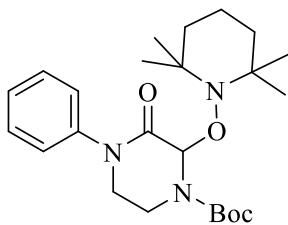
3-Oxo-(4-fenilpiperazin-1-il)carboxilato de ter-butilo 180a



Eluyente Hexano/EtOAc, 3:1. Aislado (0.047 g (27%) como un sólido amarillo pálido; p. f. = 155-157 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 4.26 (s, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 165.8,

153.9, 141.8, 129.4, 127.3, 125.7, 81.0, 49.8, 48.4, 40.5, 28.4. HRMS-FAB m/z $[M + H]^+$: 277.1549 (calc. para $C_{15}H_{21}N_2O_3$, 277.1552).

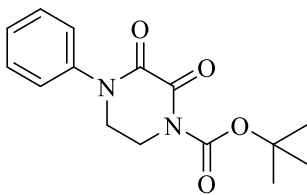
3-Oxo-4-fenil-2-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperazin-1-carboxilato de ter-butilo 180b



Eluyente Hexano/EtOAc: 9:1. Aislado (0.010 g, 4%) como un sólido amarillo pálido; p. f. = 146-148 °C. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.41 (m), 7.34 (m), 7.26 (m), 6.19 (s), 6.14 (s), 4.27 (m), 4.21 (m), 3.75 (m), 3.68 (m), 3.60 (m), 1.55 (s), 1.46 (m), 1.11 (m); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.5, 154.4, 154.1, 141.3, 141.2,

129.1, 129.0, 126.7, 126.5, 124.9, 124.9, 87.5, 87.3, 81.2, 80.8, 61.4, 61.3, 59.4, 46.5, 46.2, 42.2, 41.2, 40.6, 40.5, 40.2, 40.0, 33.5, 33.0, 32.7, 28.5, 28.3, 20.5, 20.5, 20.0, 17.2, 17.1. HRMS-FAB m/z $[M + H]^+$: 432.2861 (calc. para $C_{24}H_{38}N_3O_4$, 432.2862).

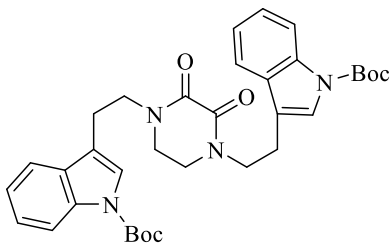
2,3-Dioxo-4-fenilpiperazin-1-carboxilato de ter-butilo 180c



Fase móvil (Hexano/EtOAc, 3:1). Aislado (0.097 g, 53%) como un sólido blanco; p. f. = 153-155 °C. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.42 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 1.57 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 156.2, 156.1,

151.1, 140.1, 129.4, 127.5, 124.3, 85.0, 47.4, 43.0, 28.0. HRMS-FAB m/z $[M + H]^+$: 291.1356 (calc. para $C_{15}H_{19}N_2O_4$, 291.1344).

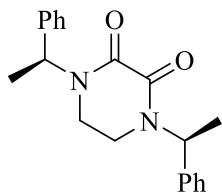
di-ter-Butil 3,3'-((2,3-dicetopiperazin-1,4-diil)bis(etan-2,1-diil))bis(1H-indol-1-carboxilato) 181c



Eluyente Hexano/EtOAc: 3:5. Aislado (0.10 g, 65%) como un ceite incoloro; 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.66 (s, 18H), 3.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 3.16 (s, 4H), 3.73 (app. t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.23 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 1.0$ Hz, 2H), 7.32 (ddd, $J = 8.5, 8.5, 1.5$ Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz,

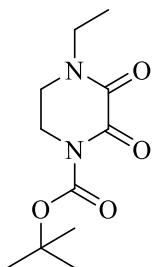
2H), 8.12 (a, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.4, 149.7, 135.6, 130.3, 124.8, 123.4, 122.8, 119.0, 117.3, 115.5, 83.9, 48.5, 45.6, 28.3, 23.2. HRMS-FAB m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 601.2899 (calc. para $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_6$, 601.2979).

1,4-bis((S)-1-Feniletil)piperazin-2,3-diona 183c



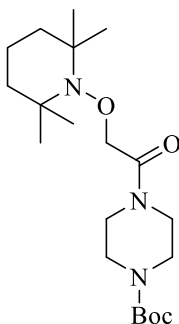
Eluyente Hexano/EtOAc, 1:2. Aislado (0.063 g, 58%) como un sólido blanco; p. f. = 252-255 °C; $[\alpha]_D^{20} = -136.2$ (c = 1.0, CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.32 (m, 10H), 6.00 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 157.3, 138.9, 128.7, 127.9, 127.3, 51.2, 39.0, 15.2. HRMS (EI) m/z $[\text{M}]^+$: 322.1689 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$, 322.1681).

1-ter-Butoxicarbonil-4-etilpiperzin-2,3-diona 184c

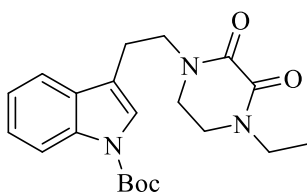


Eluyente (EtOAc), aislado (30 %) como un cristal incoloro; p. f. = 133-135 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.97 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.55 (c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 156.0, 155.9, 151.0, 84.7, 43.6, 42.5, 42.4, 27.8, 12.1.

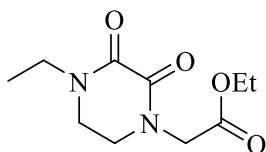
1-ter-Butoxicarbonil-4-(2-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)acetil)piperazina 184d



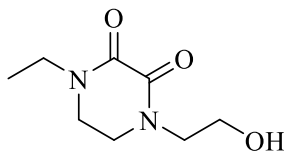
Eluyente (Hexano/EtOAc, 9:1), aislado (20 %) como un cristal incoloro; p. f. = °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 4.49 (s, 2H), 3.59-3.52 (m, 4H), 3.48-3.41 (m, 4H), 1.64 (a, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.46-1.43 (m, 4H), 1.34-1.31 (m, 1H), 1.17 (s, 6H), 1.10 (s, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 167.4, 154.5, 80.2, 77.9, 60.0, 45.3, 41.5, 39.6, 32.9, 28.3, 20.2, 16.9.

3-(2-(4-Etil-2,3-dicetopiperazin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de ter-butilo 185c

Eluyente CH₂Cl₂/ MeOH: 97:03. Aislado (0.075 g, 70%) como un sólido amarillo pálido; p. f. = 163-165 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (a, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.49 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 157.6, 149.7, 157.0, 135.6, 124.7, 130.2, 123.4, 122.8, 119.0, 117.3, 115.4, 83.9, 48.6, 45.8, 43.8, 42.4, 28.3, 23.2, 12.3. HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺: 386.2068 (calc. para C₂₁H₂₈N₃O₄, 386.2079).

2-(4-Etil-2,3-dicetopiperazin-1-il)acetato de etilo 186c

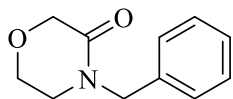
Eluyente CH₂Cl₂/EtOAc, 1:2. Aislado (0.11 g, 68%) como un sólido blanco; p. f. = 66-68 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.26 (s, 2H), 4.21 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.56 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 168.2, 157.9, 156.5, 61.8, 48.4, 45.6, 43.9, 42.4, 14.2, 12.3. HRMS-FAB *m/z* [M + H]⁺: 229.1133 (calc. para C₁₀H₁₇N₂O₄, 229.1188).

1-Etil-4-(2-hidroxietil)piperazin-2,3-diona 187c

Eluyente CH₂Cl₂/MeOH, 93:07. Aislado (0.14 g, 59%) como un sólido blanco; p. f. = 117-119 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (app. dd, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.57 (app. dd, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 2H), 3.52 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 158.2, 157.3, 60.2, 50.6, 46.2, 44.0, 42.4, 12.3; HRMS-FAB *m/z* [M + H]⁺: 187.1086 (calc. para C₈H₁₅N₂O₃, 187.1083).

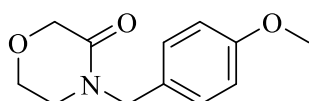
4-Bencilmorfolin-3-ona 158a

Eluyente hexano/EtOAc, 2:1. Aislado (0.091 g, 85%) como un aceite incoloro. ¹H RMN (500



MHz, CDCl₃) δ: 7.30 (m, 5H), 4.62 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.0

Hz, 2H), 3.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.8, 136.1, 128.8, 128.2, 127.7, 68.2, 63.9, 49.4, 45.5.¹³⁹

4-(*p*-Metoxibencil)morfolin-3-ona 188a

Eluyente Hexano/EtOAc, 3:1. Aislado (0.056 g, 48%) como un

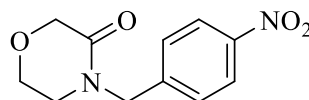
líquido incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.21 (d, *J* = 8.5

Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.83

(s, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.25 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 170.3, 160.7,

129.0, 113.6, 68.0, 63.7, 55.2, 48.7, 45.1. HRMS-FAB *m/z* [M + H]⁺: 222.1049 (calc. para

C₁₂H₁₆NO₃, 222.1053).

4-(*p*-Nitrobencil)morfolin-3-ona 190a

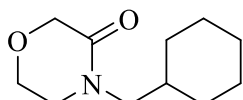
Eluyente Hexano/EtOAc, 1:2. Aislado (0.066 g, 62%) como un

sólido blanco; p. f. = 136-138 °C; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ:

8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.73 (s, 2H),

4.29 (s, 2H), 3.91 (app. t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.35 (app. t, *J* = 5.0 Hz, 2H); ¹³C RMN (125 MHz,

CDCl₃) δ: 167.2, 147.5, 143.8, 128.9, 124.1, 68.3, 63.9, 49.2, 46.2.¹⁴⁰

4-(Ciclohexilmetil)morfolin-3-ona 192a

Eluyente Hexano/EtOAc, 1:3. Aislado (0.090 g, 71%) como un aceite

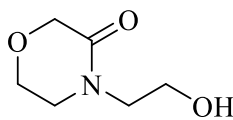
incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 4.54 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.18

(s, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.50 (m, 1H),

1.69 (m, 5H), 1.22 (m, 3H), 1.00 (m, 2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 166.8, 65.3, 53.7,

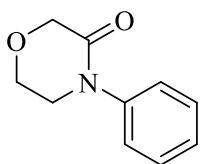
45.7, 35.6, 30.5, 29.1, 25.6, 25.4; HRMS-FAB m/z $[M + H]^+$: 198.1421 (calc. para $C_{11}H_{20}NO_2$, 198.1419).

4-(2-Hidroxietil)morfolin-3-ona 193



Eluyente Hexano/EtOAc, 1:7. Aislado (0.035 g, 58%) como un aceite incoloro. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.20 (s, 2H), 3.91 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.82 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.58 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.50 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.05 (a, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 168.6, 68.0, 63.8, 61.1, 50.2, 47.8.¹⁴¹

4-fenilmorfolin-3-ona 155a



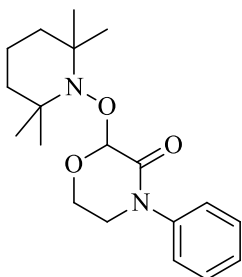
Siguiendo el procedimiento general para oxidación catalítica y selectiva pero adicionando 2-metil-2-buteno (6.5 equiv). Eluyente Hexano/EtOAc, 3:1. Aislado (0.267 g, 98%) como un sólido blanco; p. f. = 113-115 °C. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.41 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (app. t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.76 (app. t, $J = 5.0$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 166.7, 141.4, 129.4, 127.2, 125.6, 68.6, 64.2, 49.7.¹⁴²

III.6.3 Procedimiento general para síntesis de 2-alcoxiamino-3-morfolinonas

A una mezcla de NaH_2PO_4 (1.5 mmol) y TEMPO (0.45 mmol) en MeCN (5 mL) a 0 °C se adicionó la morfolina (0.3 mmol) e inmediatamente se adicionó $NaClO_2$ (0.9 mmol) seguido de la adición gota a gota de $NaClO$ (3% en H_2O). El curso de la reacción se siguió por CCF hasta observar el consume total de la morfolina. Después, se agregó, lentamente y gota a gota, una solución saturada de $NaOH$ (0.5 mL). Se separaron las fases y la porción orgánica se lavó con salmuera (2 x 3 mL) mientras que la fase acuosa se extrajo $AcOEt$ (3 x 3 mL). Se juntaron las porciones orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión

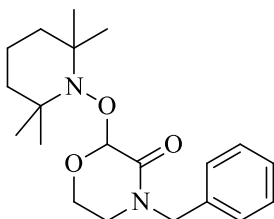
reducida. El crudo de reacción se purificó por CC usando mezclas de Hexano/AcOEt como fase móvil.

4-Fenil-2-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]morfolin-3-ona 155b



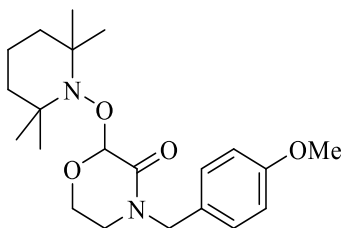
Eluyente (Hexano/EtOAc, 10:1), aislado (15%) como un sólido blanco; p. f. = 144-146 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.42-7.39 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 2H), 7.29-7.25 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.37 (ddd, $J = 11.5$, 10.0, 3.5 Hz, 1H), 3.95 (ddd, $J = 12.0$, 10.5, 4.5 Hz), 3.88 (ddd, $J = 11.5$, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J = 12.0$, 3.5, 2.5 Hz, 1H), 1.56-1.31 (m, 9H), 1.24 (a, 3H), 1.18 (a, 6H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.9, 141.2, 129.1, 126.9, 125.4, 101.1, 61.7, 59.3, 57.9, 49.0, 40.6, 40.5, 33.9, 32.4. HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 333.2187 (calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$, 333.2178).

4-Bencil-2-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]morfolin-3-ona 158b



Eluyente (Hexano/EtOAc, 1:1), aislado (0.072g, 70%) como un líquido viscoso incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.36-7.32 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.20 (td, $J = 11.5$, 3.5 Hz, 1H), 3.69 (ddd, $J = 12.0$, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.44 (td, $J = 11.5$, 4.5 Hz, 1H), 3.08 (ddd, $J = 12.0$, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 1.53 (a, 8H), 1.34-1.15 (m, 10H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 164.0, 136.0, 128.6, 128.2, 127.6, 100.6, 61.7, 59.2, 57.2, 49.8, 45.2, 40.6, 40.5, 33.9, 32.4, 20.7, 20.0, 17.0. HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 347.2330 (calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_3$, 347.2335).

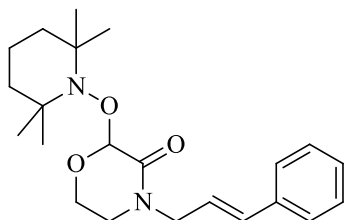
4-(4-Metoxibencil)-2-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]morfolin-3-ona 188b



Eluyente (Hexano/EtOAc, 3:1), aislado (45%) como un líquido viscoso incoloro. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.23-7.20 (m, 2H), 6.88-6.85 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.18 (td, $J = 11.5$, 3.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (ddd, $J = 12.0$, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.42 (td, $J = 12.0$, 4.5 Hz, 1H), 3.06 (ddd, $J = 12.0$, 3.5, 2.0 Hz, 1H), 1.66-1.49 (m, 8H), 1.33-1.11 (m, 10H);

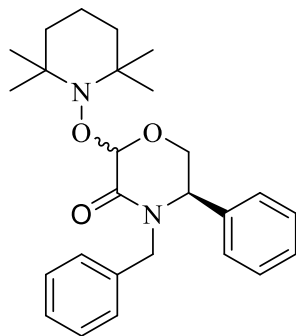
^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 164.0, 159.1, 129.7, 128.1, 114.0, 100.6, 61.7, 59.3, 57.3, 55.2, 49.2, 45.0, 40.6, 40.5, 33.9, 32.5, 20.8, 20.1, 17.0. HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 377.2444 (calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$, 377.2440).

4-Cinamil-2-[(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi]morfolin-3-ona 189b



Eluyente (Hexano/AcOEt, 9:1) aislado (10%) como un líquido verdoso. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.39-7.24 (m, 5H), 6.55 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 16.0, 6.5$ Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.22 (td, $J = 11.5, 3.5$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (ddd, $J = 12.0, 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.57 (td, $J = 12.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.18 (ddd, $J = 12.0, 3.5, 1.5$ Hz, 1H), 1.51 (a, 8H), 1.34-1.14 (m, 10H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 163.9, 136.1, 133.9, 128.5, 127.8, 126.4, 123.2, 100.5, 61.7, 59.3, 57.3, 48.6, 45.3, 40.6, 40.5, 33.9, 32.4, 29.6, 20.8, 20.1, 17.0.

(5R)-4-Bencil-5-fenil-2-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)morfolin-3-ona (2S*,5R)-195



Eluyente (Hexano/EtOAc, 99:1), aislado (0.069 g, 55%) como un cristal blanco; p. f. = 128-131 °C; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (m, 6H), 7.20 (m, 4H), 5.58 (s, 1H), 5.53 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.62 (dt, $J = 12.0, 0.5$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 1.59 (a, 5H), 1.51 (a, 3H), 1.29 (m, 4H), 1.16 (a, 3H), 1.13 (a, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 164.6, 138.3, 136.4, 128.9, 128.8, 128.4, 128.4, 127.7, 127.2, 100.4, 63.4, 62.0, 59.5, 58.3, 47.2, 40.8, 34.1, 32.6, 20.9, 17.2, 20.2. HRMS-ESI-TOF m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: 423.643 (calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$, 423.648). La estereoquímica en C2 no está determinada.

III.7 Referencias

⁹⁰ Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Stribling, D. J. *Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1987**, *1*, 547–551.

- ⁹¹ a) Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A. *Nature Rev.* **2002**, *1*, 493–502. b) Loran, O. B.; Ströberg, P.; Lee, S. W.; Park, N. C.; Kim, S. W.; Tseng, L. J.; Collins, S.; Stecher, p. *J. J. Sex. Med.* **2009**, *6*, 2826–2835.
- ⁹² Chen, Y. G.; Hao, D. F.; Chen, Q. H.; Zhang, Y. Q.; Liu, J. B.; He, J. W.; Tang, S. K.; Li, W. J. *Antonie van Leeuwenhoek* **2011**, *99*, 481–488.
- ⁹³ Hu, Y.; Wang, K.; MacMillan, J. B. *Org., Lett.* **2013**, *15*, 390–393.
- ⁹⁴ Shingare, R. D.; Velayudham, R.; Gawade, J. R.; Reddy, D. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4556–4559.
- ⁹⁵ Zhang, G. J.; Li, B.; Cui, H. M.; Chen, L.; Tian, Y.; Liu, S. J.; Li, B. W.; Li, M.; Xia, Z. M.; Chen, X. X.; Hou, Y.; Dong, J. X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 656–659.
- ⁹⁶ Ciminiello, P.; Dell’Aversano, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Magno, S.; Ianaro, A.; Di Rosa, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 49–53.
- ⁹⁷ Kuck, N. A. y Redin, G. S. *J. Antibiotics* **1978**, *31*, 1175–1182.
- ⁹⁸ Driver, M. J.; Bentley, P. H.; Dixon, R. A.; Edmondson, R. A.; Kaura, A. C.; Taylor, A. W. *J. Antibiotics* **1984**, *37*, 297–299.
- ⁹⁹ a) Davies, T.; Harrington, F. P.; Knott, S. J.; Southgate, R. *J. Antibiotics* **1989**, *42*, 367–373. b) Basker, M. J.; Frydrych, C. H.; Harrington, F. P.; Milner, P. H. *J. Antibiotics* **1989**, 1328–1330. c) Harrington, P.; Knott, S. J.; Q’Hanlon, P. J.; Southgate, R. *J. Antibiotics* **1989**, *42*, 1241–1247. d) Best, D. J.; Burton, G.; Davies, D. T.; Elder, J. S.; Smale, T. C.; Southgate, R.; Stachulski, A. V.; Basker, M. J.; Knott, S. *J. Antibiotics* **1990**, *43*, 574–577.
- ¹⁰⁰ Hori, T.; Yoshida, C.; Murakami, S.; Kiba, Y.; Takeno, R.; Nakano, J.; Tsuda, H.; Saikawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 386–389.
- ¹⁰¹ Onwuha-Ekpete, L.; Tack, L.; Knapinska, A.; Smith, L.; Kaushik, G.; LaVoi, T.; Giulianotti, M.; Houghten, R. A.; Fields, G. B.; Minond, D. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1599–1608.
- ¹⁰² Hirata, Y.; Sasaki, T.; Kanki, H.; Choong, C. J.; Nishiyama, K.; Kubo, G.; Hotei, A.; Taniguchi, M.; Mochizuki, H.; Uesato, S. *Scientific Reports* **2018**, *8*, 1–10.
- ¹⁰³ a) Norman, B. H. y Kroin, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4151–4154. b) Boot, J.; Cases, M.; Clark, B. P.; Findlay, J.; Gallagher, P. T.; Hayhurst, L.; Man, T.; Montalbetti, C.; Rathmell, R. E.; Rudyk, H.; Walter, M. W.; Whatton, M.; Wood, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 699–703. c) Son, S. M.; Lee, H. K., *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8396–8404. d) Kita, Y.; Numajiri, Y.; Okamoto, N.; Stoltz, B. M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6349–6353.
- ¹⁰⁴ Bauersachs, R.; Berkowitz, S. D.; Brenner, B.; Buller, H. R.; Decousus, H.; Gallus, A. S.; Lensing, A. W.; Misselwitz, F.; Prins, M. H.; Raskob, G. E.; Segers, A.; Verhamme, P.; Wells, P.; Agnelli, G.; Bounameaux, H.; Cohen, H.; Davidson, B. L.; Piovella, F.; Schellong, S. *N. Engl. J. Med.* **2010**, *363*, 2499–2510.

- ¹⁰⁵ Mederski, W. W. K. R.; Peter Ludwig-Wendel, P.; Woissyk, M. *Heterocycles* **2007**, *74*, 437–445.
- ¹⁰⁶ Xing, J.; Yang, L.; Li, H.; Li, Q.; Zhao, L.; Wang, X.; Zhang, Y.; Zhou, M.; Zhou, J.; Zhang, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *95*, 388–399.
- ¹⁰⁷ Goulding, C. E.; Pollard C. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1948, *70*, 1967–1968.
- ¹⁰⁸ a) Dinsmore, C. J.; Bergman, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4131–4134. b) Beshore, D. C.; Dinsmore, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8735–8739.
- ¹⁰⁹ a) Nefzi, A.; Giulianotti, M. A.; Houghten, R. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 8539–8542. b) Nefzi, A.; Giulianotti, M. A.; Houghten, R. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3319–3326. c) Acharya, A. N.; Ostresh, J. M.; Houghten, R. A. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 612–623.
- ¹¹⁰ a) Alexander, R.; Balasundaram, A.; Batchelor, M.; Brookings, D.; Crépy, K.; Crabbe, T.; Deltent, M. F.; Driessens, F.; Gill, A.; Harris, S.; Hutchinson, G.; Kulisa, C.; Merriman, M.; Mistry, P.; Parton, T.; Turner, J.; Whitcombe, I.; Wright, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4316–4320. b) Thumar, N. M.; Kaneria, A. A.; Vadodaria, M.; Ladva, K. *J. Chem. Pharm. Res.* **2017**, *9*, 340–347. c) Trstenjak, U.; Ilas, T.; Kikelj, D. *Helv. Chim. Acta* **2013**, *96*, 2160–2172.
- ¹¹¹ Markgraf, J. H. y Stickney, C. A. *J. Heterocyclic Chem.* **2000**, *37*, 109–110.
- ¹¹² Tanaka, K. I.; Yoshiofujii, S.; Nitta, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 3125–3129.
- ¹¹³ Petride, H.; Drăghici, C.; Florea, C.; Petride, A. *Central Eur. J. Chem.* **2004**, *2*, 302–322.
- ¹¹⁴ Petride, H.; Costan, O.; Drăghici, C.; Florea, C.; Petride, A. *ARKIVOC* **2005**, *10*, 18–32.
- ¹¹⁵ Petride, H.; Drăghici, C.; Florea, C.; Petride, A. *Central Eur. J. Chem.* **2006**, *4*, 674–694.
- ¹¹⁶ a) Suarez-Bertoa, R.; Saliu, F.; Bruschi, M.; Rindone, B. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8267–8275. b) Saliu, F.; Orlandi, M.; Bruschi, M. *ISRN Org. Chem.* **2012**, 1–5.
- ¹¹⁷ Griffiths, R. J.; Burley, J. A.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 870–873.
- ¹¹⁸ Zhu, Y.; Shao, L. D.; Deng, Z. T.; Bao, Y.; Shi, X.; Zhao, Q. S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10166–10174.
- ¹¹⁹ Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091–2096.
- ¹²⁰ Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559–2562.
- ¹²¹ Silvestre, S. M.; Salvador, J. A. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2439–2445.
- ¹²² Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synthesis* **2018**, *50*, 2878–2886.
- ¹²³ a) Prat, D.; Hayler, J.; Wells, A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 4546–4551. b) Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H. W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1517–1525.

- ¹²⁴ Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625–8632.
- ¹²⁵ Das, D.; Seidel, D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4358–4361.
- ¹²⁶ Murty, M. S. R.; Jyothirmai, B.; Radha-Krishna, P.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2483–2486.
- ¹²⁷ Marsella, J. A., *J. Organomet. Chem.* **1991**, *407*, 97–105.
- ¹²⁸ Graham Edward Morris Sibley, et. al. Patent WO2009130481 (A1) — 2009-10-29.
- ¹²⁹ Muruges, V.; Bruneau, C.; Achard, M.; Sahoo, A. R.; Sharma, G. V. M.; Suresh, S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 10448–10451.
- ¹³⁰ Brown, D. A.; Kharkar, S. K.; Parrigton, I.; Reith, M. E. A.; Dutta, A. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7806–7819.
- ¹³¹ Varala, R.; Nuvula, S.; Adapa, S. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8283–8286.
- ¹³² Cho, S. D.; Song, S. Y.; Kim, K.-H.; Zhao, B. X.; Ahn, C.; Joo, W. H.; Yoon, Y. J.; Falck, J. R.; Shin, D. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 415–416.
- ¹³³ Aliev, D. A.; Tiurina, P. E.; Koschevnik, Y. A.; Alieva, L. S.; Krentsel, A. B. *Eur. Polym. J.* **1980**, *16*, 679–688.
- ¹³⁴ Tillack, A.; Rudloff, I.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 523–528.
- ¹³⁵ Alexander, R.; Balasundaram, A.; Batchelor, M.; Brookings, D.; Crépy, K.; Crabbe, T.; Deltent, M. F.; Driessens, F.; Gill, A.; Harris, S.; Hutchinson, G.; Kulisa, C.; Merriman, M.; Mistry, P.; Parton, T.; Turner, J.; Whitcombe, I.; Wright, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4316–4320.
- ¹³⁶ Bagnoli, L.; Scarponi, C.; Rossi, M. G.; Testaferri, L.; Tiecco, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 993–999.
- ¹³⁷ Petride, H.; Drăghici, C.; Florea, C.; Petride, A. *Central Eur. J. Chem.* **2006**, *4*, 674–694.
- ¹³⁸ Beshore, D. C.; Dinsmore, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8735–8739.
- ¹³⁹ Griffiths, J. R.; Burley, A. G.; Talbot, P. A. E. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 870–873.
- ¹⁴⁰ Surrey, R. A.; Winthrop, O. S.; Rukwind, K. M.; Tullar, F. B. **1955**, *77*, 633–636.
- ¹⁴¹ Gore, J.; Kasum, B.; Holman, M. A.; Scharfbillig, I. M.; Ward, A. D. *Aust. J. Chem.* **1996**, *49*, 1235–1242.
- ¹⁴² Yuan, J.; Liu, K.; Li, L.; Yuan, Y.; Liu, X.; Li, Y. *Molecules* **2014**, *19*, 14999–15004.