



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Posgrado en Ciencias Químicas

Centro de Química-Instituto de Ciencias

Funcionalizaciones selectivas de enlaces $C(sp^3)$ -H y $C=C$ de piperidinas, piperazinas y morfolinás en condiciones libres de metales de transición

Tesis

para obtener el grado de

Doctorado en Ciencias Químicas

en el área de Química Orgánica

Presenta

M.C. Delfino Chamorro Arenas

Director de Tesis: Dr. Fernando Sartillo Piscil

Facultad de Ciencias Químicas

H. Puebla de Zaragoza, diciembre 2022



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Centro de Química-Instituto de Ciencias

Posgrado en Ciencias Químicas



Funcionalizaciones selectivas de enlaces $C(sp^3)-H$ y $C=C$ de piperidinas, piperazinas y morfolinás en condiciones libres de metales de transición

Tesis

para obtener el grado de

Doctorado en Ciencias Químicas

en el área de Química Orgánica

Presenta

M.C. Delfino Chamorro Arenas

Director de Tesis

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Facultad de Ciencias Químicas

H. Puebla de Zaragoza

Diciembre 2022



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por la Dra. Rosa Luisa Meza León, Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dr. Alejandro Cordero Vargas, Dra. Lilia Fuentes Morales y el Dr. Silvano Cruz Gregorio, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada "Funcionalizaciones selectivas de enlaces C(sp³)-H y C=C de piperidinas, piperazinas y morfolinás en condiciones libres de metales de transición", que presenta el alumno M.C. Delfino Chamorro Arenas para obtener el grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los nueve días del mes de noviembre del año dos mil veintidós.

ATENTAMENTE

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Dra. Lilia Fuentes Morales

Dr. Silvano Cruz Gregorio

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica 101 de la **Facultad de Ciencias Químicas** de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del **Dr. Fernando Sartillo Piscil**.

La presente tesis se realizó con el apoyo económico de CONACyT mediante el programa 000536-Doctorado en Ciencias Químicas.

La participación en el Fourth Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry (SIBEAQO-IV) contó con el apoyo otorgado por el CONCYTEP y CONACyT.

De este trabajo se generaron las siguientes publicaciones:

- Chamorro-Arenas, D., Osorio-Nieto, U., Quintero, L., Hernández-García, L., & Sartillo-Piscil, F. (2018). Selective, Catalytic, and Dual C (sp³)–H Oxidation of Piperazines and Morpholines under Transition-Metal-Free Conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, 83(24), 15333-15346.
- Chamorro-Arenas, D., Nolasco-Hernández, A. A., Fuentes, L., Quintero, L., & Sartillo-Piscil, F. (2020). Transition-Metal-Free Multiple Functionalization of Piperidines to 4-Substituted and 3, 4-Disubstituted 2-Piperidinones. *Chemistry–A European Journal*, 26(21), 4671-4676.

Este trabajo fue Frontispiece en la revista: Chamorro-Arenas, D., Nolasco-Hernández, A. A., Fuentes, L., Quintero, L., & Sartillo-Piscil, F. (2020). Frontispiece: Transition-Metal-Free Multiple Functionalization of Piperidines to 4-Substituted and 3, 4-Disubstituted 2-Piperidinones. *Chemistry–A European Journal*, 26(21).

- Chamorro-Arenas, D., Salgado-Moreno, G., Martinez-Mendieta, L., Quintero, L., Godínez-Chaparro, B., & Sartillo-Piscil, F. (2021). Stereoselective Synthesis and Antiallodynic Activity of 3-Hydroxylated Paroxetines. *ChemMedChem*, 16(3), 472-476.
- Hernández-Arrambide, E.; Carrasco-Carballo, A.; Parra, I.; Chamorro-Arenas, D.; Martínez, I.; Luna, F.; Sartillo-Piscil, F.; Tizabi, Y.; Mendieta, L. (2022). Antidepressant and Neuroprotective Effects of an Analog of Paroxetine in Rats. En revisión.

Los resultados de este trabajo se presentaron en:

- 1) 54° Congreso Mexicano de Química y 38° Congreso Nacional de Educación Química, realizado del 30 de septiembre al 3 de octubre del 2019, en el Complejo Cultural Universitario, BUAP, en Puebla, México. Trabajo profesional en modalidad oral titulado: “Triple activación selectiva C(sp³)-H de piperidinas a piperidonas α,β -insaturadas libre de metales de transición”
- 2) Fourth Iberoamerican Symposium on Organic Chemistry (SIBEAQO-IV) realizado del 4 de diciembre al 8 de diciembre del 2019 en Cayo Santa María Cuba. Trabajo profesional en modalidad de poster titulado: “Transition-Metal free Triple C-H Functionalization of Piperidines: Straightforward Synthesis of Pharmaceutical Piperidine Alkaloids”

Agradezco a la comisión revisora por sus valiosos comentarios y sugerencias:

- ❖ Dra. Rosa Luisa Meza León (FCQ-BUAP)
- ❖ Dra. Lilia Fuentes Morales (Proquina-Bayer)
- ❖ Dr. Alejandro Cordero Vargas (IQ-UNAM)
- ❖ Dr. Joel Luis Terán Vázquez (ICUAP-BUAP)
- ❖ Dr. Silvano Cruz Gregorio (FCQ-BUAP)

Agradezco a los siguientes colaboradores por el tiempo dedicado para lograr este trabajo:

- ❖ Dr. Urbano Osorio Nieto
- ❖ M.C. Ángel Alejandro Nolasco Hernández
- ❖ Lic. Raúl Dolores Santos

“No importa lo lento que vayas, siempre y cuando no te detengas”. - Confucio

A Dios gracias porque siempre me has acompañado a donde sea que vaya y nunca has soltado mi mano.

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que me topé en esta aventura y que depositaron su confianza en mí para verme llegar a mi meta:

Gracias mamá y papá por todo su apoyo, amor y confianza.

Gracias Nely y Will por creer siempre en mí, por apoyarme en los buenos y malos ratos.

Gracias Dra. Lety por mostrarme lo sorprendente que es la química orgánica. También agradezco sus valiosos consejos y su constante apoyo.

Gracias Dra. Rosy por introducirme a la química orgánica experimental.

Gracias Fer por enseñarme a ser mejor persona e investigador día a día.

Gracias Lili por brindarme tu confianza y apoyo siempre.

Gracias Chabe y Julio por su generosidad y humildad.

Gracias Dulce, Leo, Lore, Are, Vicky, Aldo, Alejandro, Ale, Adri y Abi por los buenos ratos dentro y fuera del laboratorio.

Gracias Dr. Silvano por las pláticas que me hicieron reflexionar bastante.

Gracias Dra. Adri y Dra. Luz por alentarme a luchar por lo que quiero.

*“A la persona más perseverante y
valiente que he conocido: yo”*

ÍNDICE

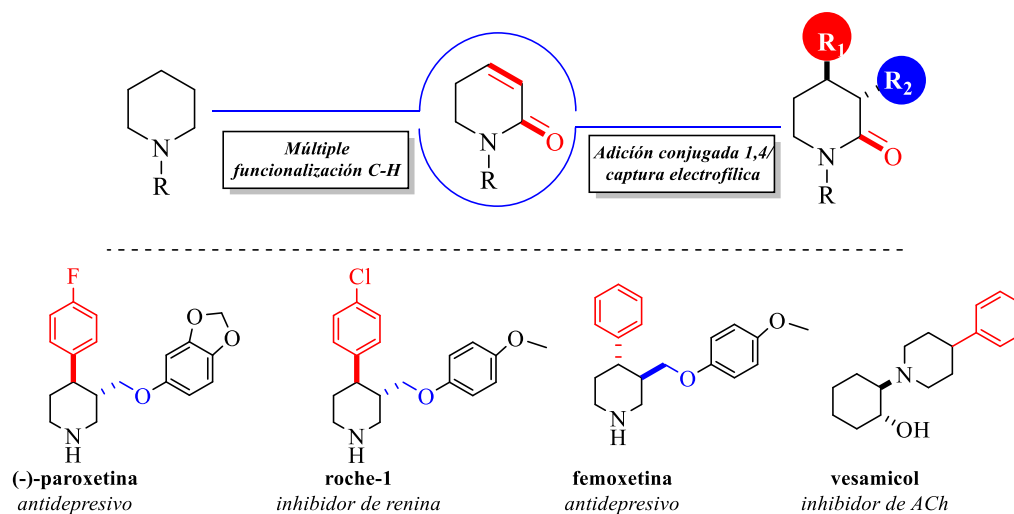
Resumen	13
Summary	16
Índice de compuestos del Capítulo I	19
Índice de compuestos del Capítulo II	21
Índice de compuestos del Capítulo III	22
Abreviaturas	25
Prólogo	27
Capítulo I <i>Funcionalización selectiva múltiple C(sp³)-H de piperidinas a piperidonas 4-sustituidas y 3,4-disustituidas en ausencia de metales de transición</i>	40
1.1 Introducción	40
1.2 Antecedentes	41
1.3 Objetivos	46
1.3.1 Objetivo general	46
1.3.2 Objetivos particulares	46
1.4 Discusión y resultados	47
1.4.1 Comprobación del mecanismo de reacción	53
1.4.2 Síntesis de piperidonas 4-sustituidas y 3,4-disustituidas	54
1.4.3 Síntesis de alcaloides no naturales farmacéuticamente activos	59
1.5 Conclusiones	62
1.6 Generalidades	63
1.7 Sección experimental	64
Capítulo II <i>Síntesis estereoselectiva de nuevos análogos de la (-)-paroxetina</i>	81
2.1 Introducción	81
2.2 Antecedentes	85
2.2.1 Paroxetina: el ISRS que exhibe notables propiedades farmacológicas	85
2.2.2 Estrategia sintética para la preparación de nuevos análogos de la paroxetina	87
2.3 Objetivos	93
2.3.1 Objetivo general	93
2.3.2 Objetivos particulares	93
2.4 Discusión y resultados	94
2.4.1 Obtención de las (R,R)-3HPX y (R,S)-3HPX	99
2.4.2 Obtención de las (S,S)-3HPX y (S,R)-3HPX	100
2.4.3 Estudio biológico antialodínico de las 3HXP	102
2.5 Conclusiones	104
2.6 Generalidades	105
2.7 Sección experimental	106
Capítulo III <i>Oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H de piperazinas y morfolinonas en ausencia de metales de transición</i>	121
3.1 Introducción	121
3.1.1 2,3-Dicetopiperazinas	121
3.1.2 3-Morfolinonas	125

3.2	Antecedentes	128
3.2.1	Métodos de ciclación intramolecular o intermolecular para la preparación de 2,3- dicetopiperazinas y 3-morfolinonas	129
3.2.2	Métodos de funcionalización directa C-H del heterociclo mediante el uso de metales de transición o agentes oxidantes fuertes	132
3.3	Objetivos	138
3.3.1	Objetivo general	138
3.3.2	Objetivos particulares	138
3.4	Discusión y resultados	139
3.4.1	Estudio del mecanismo de reacción	147
3.5	Conclusiones	151
3.6	Generalidades	152
3.7	Sección experimental	153
4.0	Anexos	174

RESUMEN

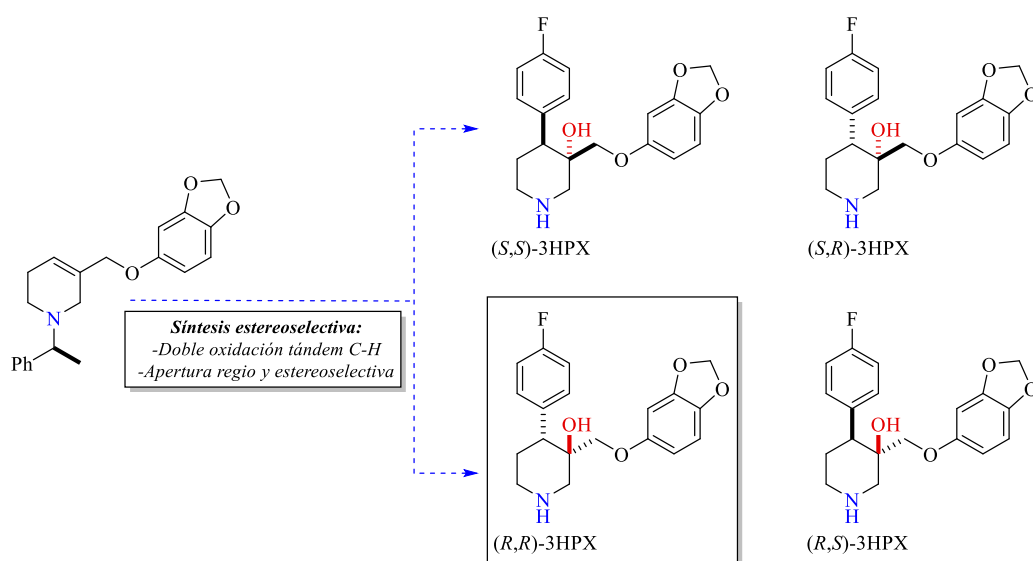
Este trabajo presenta tres nuevas estrategias de funcionalización selectiva de enlaces C(sp³)-H y C=C de *N*-heterociclos libre de metales de transición, las cuales se exponen en 3 capítulos.

El primer capítulo presenta un protocolo de dos etapas que permite la funcionalización selectiva múltiple C(sp³)-H de piperidinas a sus correspondientes piperidonas 4-sustituidas y *trans*-3,4-disustituidas mediante el uso de la triada oxidante NaClO₂/TEMPO/NaClO. En la primera etapa se hace uso de la reactividad dual del TEMPO, ya que bajo condiciones oxidativas y térmicas oscila entre catión y radical persistente, y que resultó en un proceso de triple funcionalización C(sp³)-H de piperidinas a piperidonas α,β -insaturadas. En la segunda etapa se prepararon piperidonas 4-sustituidas y *trans*-3,4-disustituidas mediante una reacción consecutiva de adición conjugada 1,4/captura electrofílica sobre piperidonas α,β -insaturadas. La baja reactividad de las piperidonas α,β -insaturadas frente a las reacciones de adición 1,4 con reactivos de Grignard se resolvió empleando al TMSCl como ácido de Lewis. La utilidad de este protocolo se demostró en la preparación de alcaloides no naturales biológicamente activos (Esquema I).



Esquema I

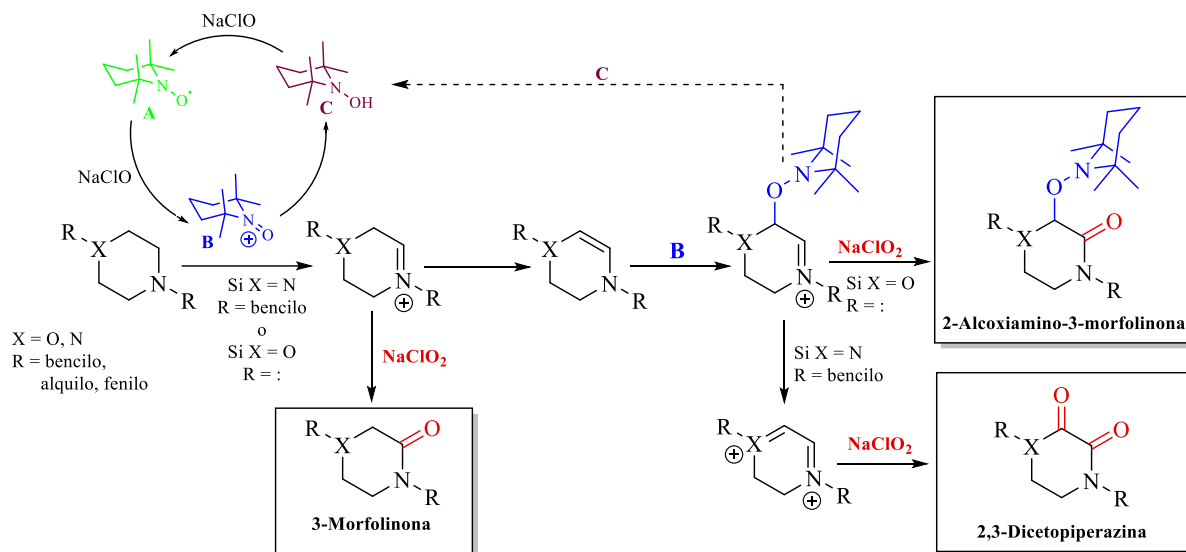
El segundo capítulo reporta el empleo de una variante del protocolo de oxidación tándem de aminas alílicas terciarias a amidas glicídicas con NaClO_2 en la síntesis estereoselectiva de 3-hidroxi-paroxetinas (**3HPXs**), las cuales se prepararon a partir de la estrategia metodológica de apertura regio- y estereoselectiva del epóxido de amidas glicídicas diastereoisómericas, con el correspondiente reactivo de Grignard y una sal de cobre. Este protocolo facilitó la síntesis de 4 nuevos análogos de la paroxetina, los cuales se sometieron a un estudio antialodínico en ratas. Los resultados demostraron que el análogo (*R,R*)-**3HPX** es 2.5 veces más bioactivo que la (-)-paroxetina (Esquema II).



Esquema II

El tercer capítulo presenta una nueva estrategia de oxidación catalítica selectiva $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ de piperazinas *N,N*-disustituidas y morfolinonas *N*-sustituidas a sus correspondientes 2,3-dicetopiperazinas *N,N*-disustituidas y 3-morfolinonas *N*-sustituidas mediante el uso de reactivos baratos e inocuos con el medio ambiente como el NaClO_2 , NaClO y TEMPO. A través de esta estrategia sintética se preparó una variedad de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas que, ciertamente, son importantes intermediarios sintéticos en el diseño de nuevos fármacos. Es importante señalar que esta reacción involucra un proceso catalítico del

TEMPO, en el cual al emplear cantidades equimolares se obtuvieron 2-alcoxiamino-3-morfolinonas a partir de derivados de la morfolina (Esquema III).

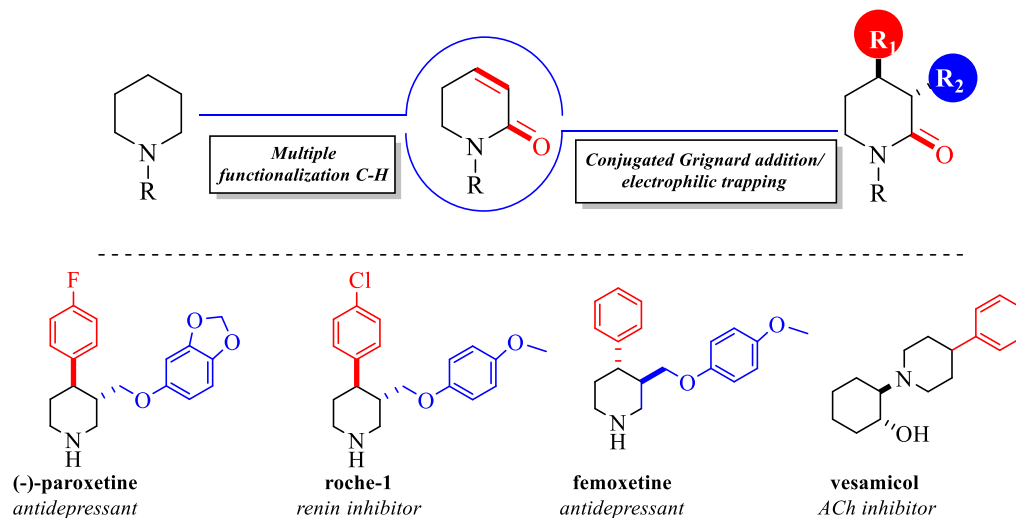


Esquema III

SUMMARY

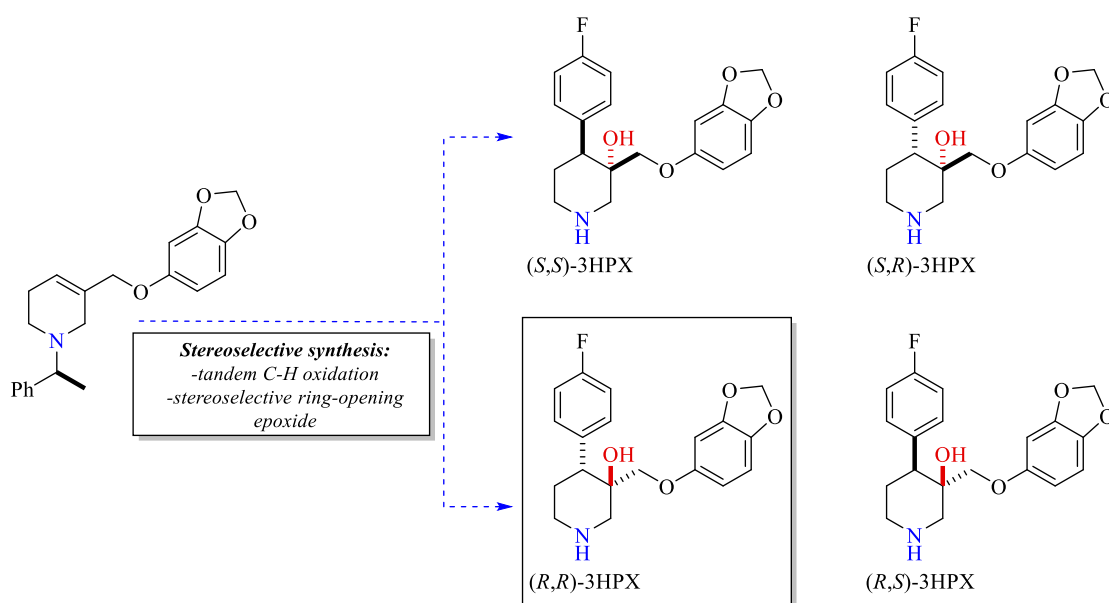
This work presents three new transition-metal-free strategies for selective C(sp³)-H and C=C functionalization of *N*-heterocycles, which are disclosed in 3 chapters.

The first chapter presents a two-step protocol that allows the multiple functionalization of piperidines to their corresponding 4-substituted and *trans*-3,4-disubstituted piperidones by using three oxidizing reagents NaClO₂/TEMPO/NaClO. In the first stage, by exploiting the duality of TEMPO reactivity, which under oxidative and thermal conditions fluctuates between cationic and persistent-radical, resulted in a triple C(sp³)-H functionalization of piperidines to α,β -unsaturated piperidones. In the second stage, 4-substituted and *trans*-3,4-disubstituted piperidones were prepared by a consecutive 1,4-conjugated addition/ electrophilic trapping reaction on α,β -unsaturated piperidones. The low reactivity of the piperidone α,β -unsaturated piperidones against 1,4-addition reactions with Grignard reagents was by employing TMSCl as Lewis acid. The usefulness of this protocol was demonstrated in the preparation of pharmaceutical alkaloids (Scheme I).



Scheme I

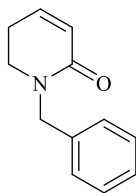
The second chapter reports the use of a variant of the tandem oxidation protocol of tertiary allylic amine to glycidic amides with NaClO_2 in the stereoselective synthesis of 3-hydroxyparoxetine (3-HPXs), which were prepared by the regioselective and stereoselective ring-opening epoxide protocol of diastereoisomeric glycidic amides, with the corresponding Grignard reagent and a copper salt. This protocol facilitated the synthesis of 4 new paroxetine analogs, which were subjected to an anti-allodynic study in rats, in which the results showed that the (*R,R*)-3HPX analog is 2.5 times more bioactive than (-)-paroxetine (Scheme II).



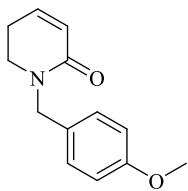
The third chapter presents a new strategy for selective and catalytic oxidation $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ of *N,N*-disubstituted piperazines and *N*-substituted morpholines to their corresponding *N,N*-disubstituted 2,3-diketopiperazines and *N*-substituted 3-morpholinones by using inexpensive and environmentally friendly reagents such as NaClO_2 , NaClO and TEMPO. Through this synthetic strategy, a variety of 2,3-diketopiperazines and 3-morpholinones were prepared, which are certainly important synthetic intermediates in the design of new drugs. It is important to note that this reaction involves a TEMPO catalytic process, in which by employing equimolar amounts 2-alkoxyamino-3-morpholinones were obtained from morpholine derivatives (Scheme III).



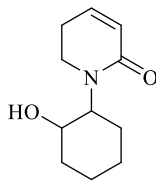
Índice de compuestos del Capítulo I



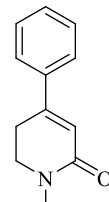
15



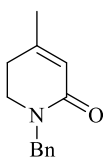
16a



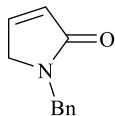
17a



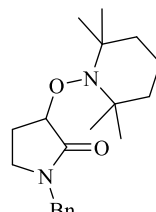
18a



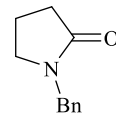
19a



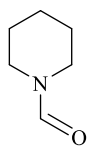
20a



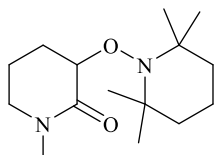
20b



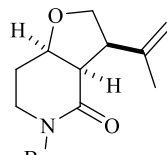
20c



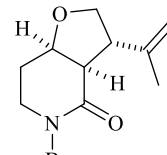
21a



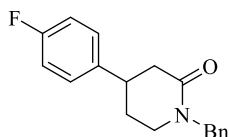
21b



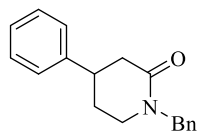
24a



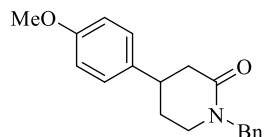
24b



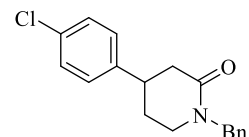
25



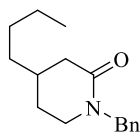
27



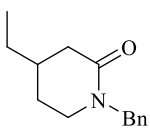
28



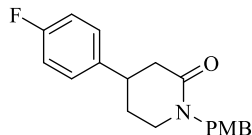
29



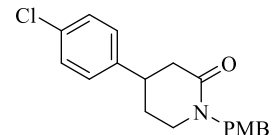
30



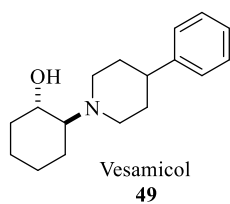
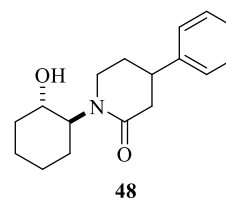
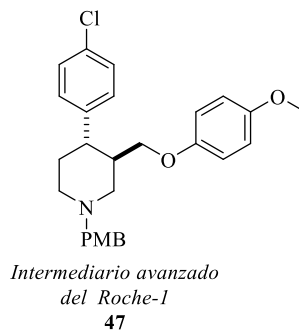
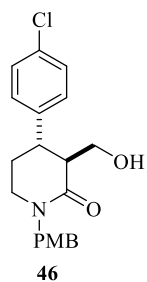
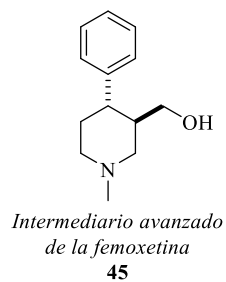
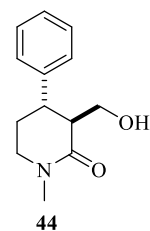
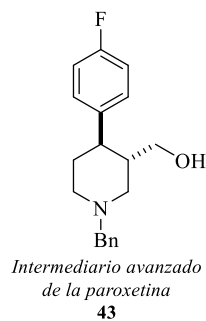
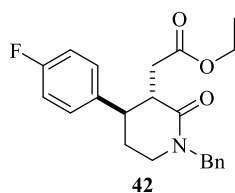
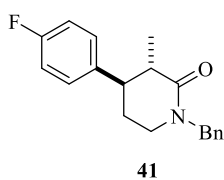
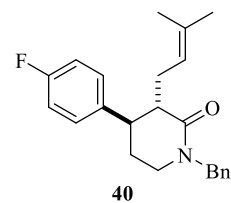
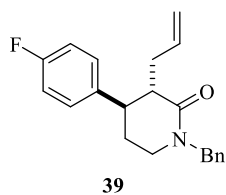
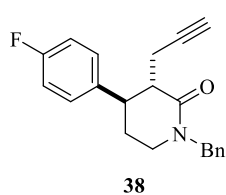
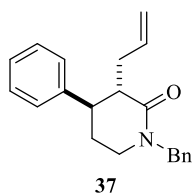
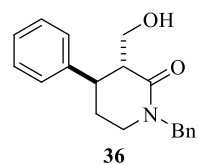
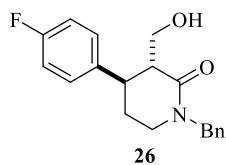
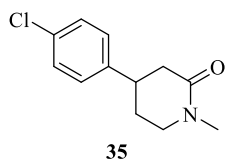
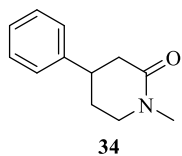
31



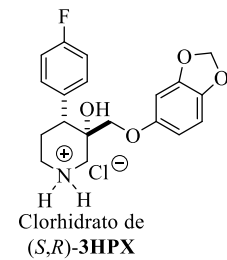
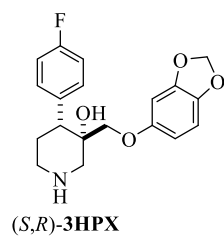
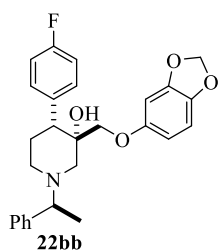
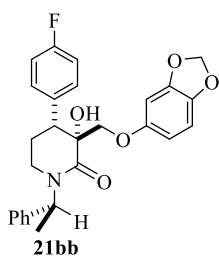
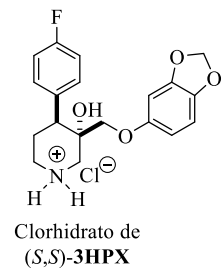
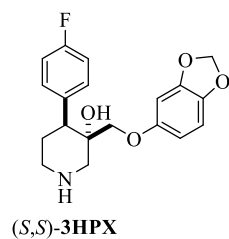
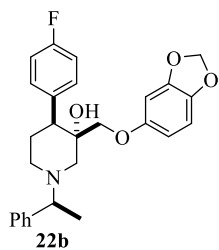
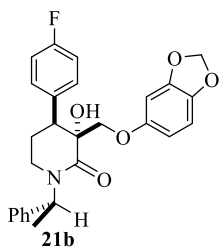
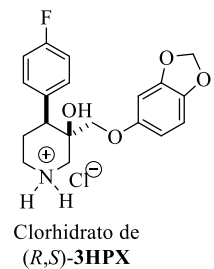
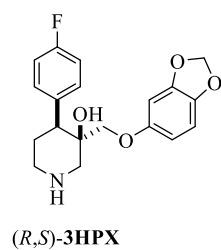
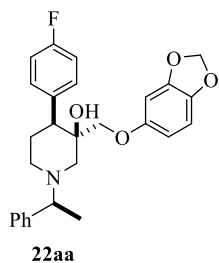
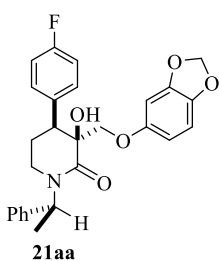
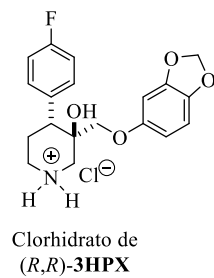
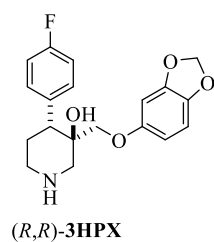
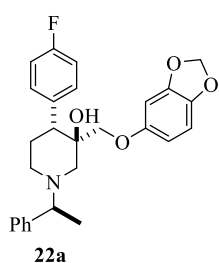
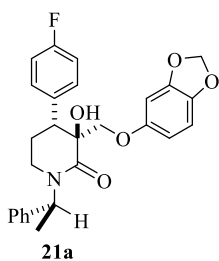
32



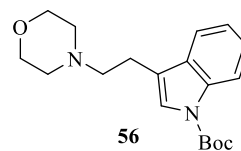
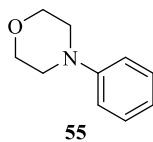
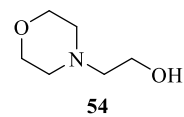
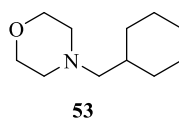
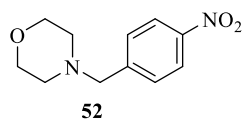
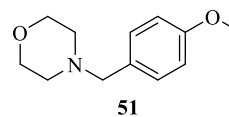
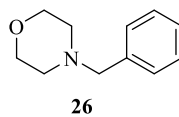
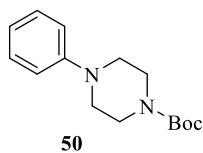
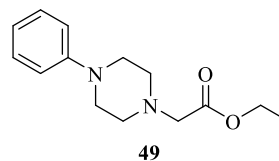
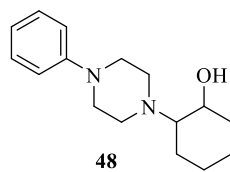
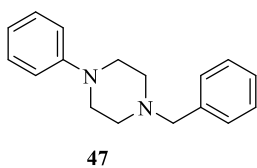
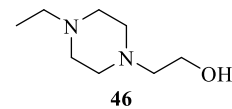
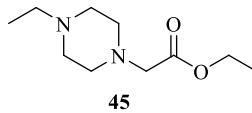
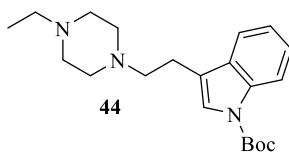
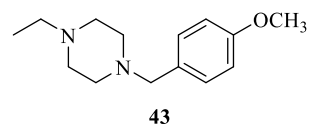
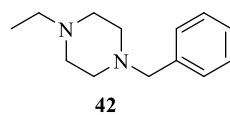
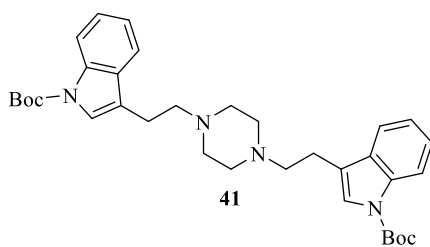
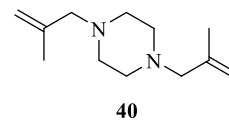
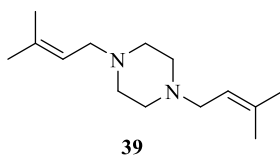
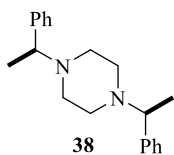
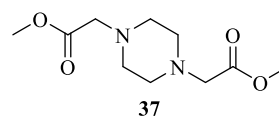
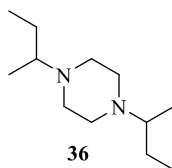
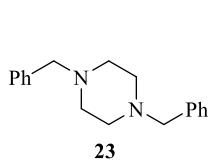
33

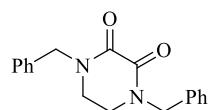


Índice de compuestos del Capítulo II

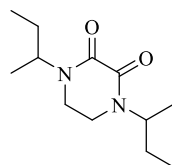


Índice de compuestos del Capítulo III

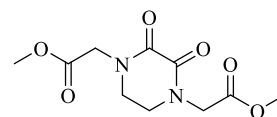




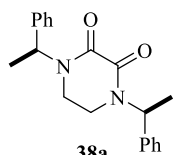
23a



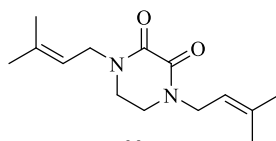
36a



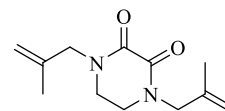
37a



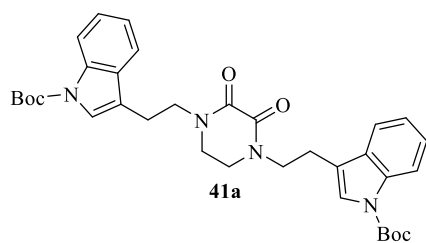
38a



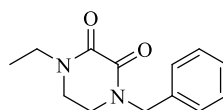
39a



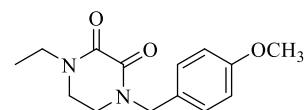
40a



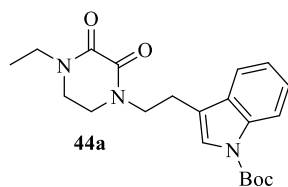
41a



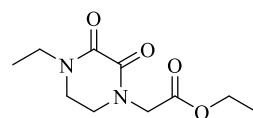
42a



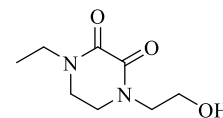
43a



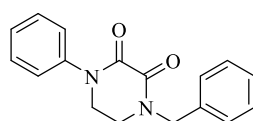
44a



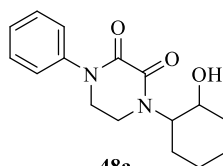
45a



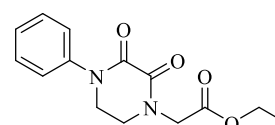
46a



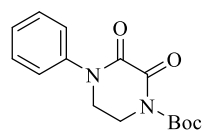
47a



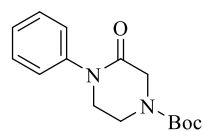
48a



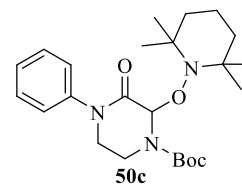
49a



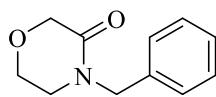
50a



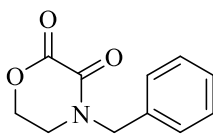
50b



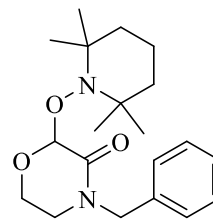
50c



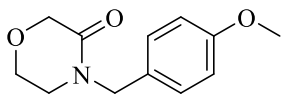
26a



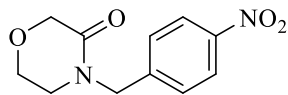
26e



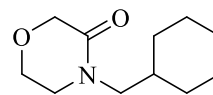
26g



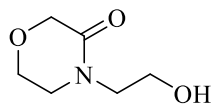
51a



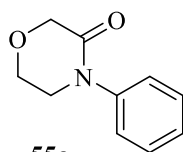
52a



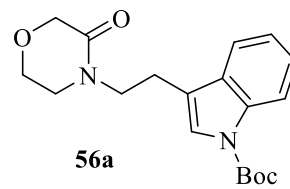
53a



54a



55a



56a

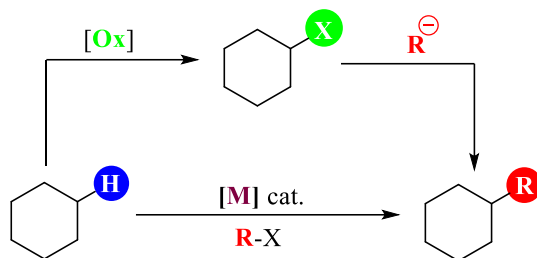
ABREVIATURAS

3HPX	3-Hidroxiparoxetina
ACCN	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
ADAM17	Desintegrina y metaloproteasa 17
AQ	Aminoquinolina
Ar	Arilo
Cbz	Carboxibencilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CYP2D6	Citocromo P450 2D6
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
DAC	Dialil carbonato
DIB	(Diacetoxiyodo)benceno
DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDC	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Et	Etilo
h	Hora
HOBt	Hidroxibenzotriazol
hSERT	Transportador de serotonina humana
IC ₅₀	Mitad de la concentración inhibitoria máxima
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propilo
IR	Infrarrojo
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
Kg	Kilogramo
M	Molaridad
MDM2-P53	Doble minuto murino, supresor tumoral p53
mg	Miligramos
MHz	Megahercio
mL	Mililitros
[M]	Metal de transición
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butilo
Ref.	Referencia
RMN	Resonancia magnética nuclear
<i>s</i> Bu	<i>sec</i> -butilo
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
SNL	Ligadura del nervio espinal
SRAA	<i>Sistema renina-angiotensina-aldosterona</i>
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio

TBSCl	Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsilano
TCDI	1,1'-Tiocarbonildiimidazol
TEA	Trietanolamina
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
TEMPOH	<i>N</i> -Hidroxitetrametilpiperidina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMEDA	Tetrametiletilendiamina
TMS	Tetrametilsilano
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano
UV	Ultravioleta
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
W	<i>Watt</i>

~PRÓLOGO~

El campo de la *funcionalización C(sp³)-H* es una de las áreas de investigación más activas de la síntesis orgánica, con un incremento considerable de nuevos métodos de funcionalización C(sp³)-H aplicados en la síntesis total de productos naturales y de fármacos.¹ A diferencia del enfoque tradicional de la síntesis orgánica, el cual consiste en la introducción de grupos funcionales a través de múltiples transformaciones (Esquema 1), la funcionalización C(sp³)-H convierte de manera directa un enlace C(sp³)-H en un nuevo enlace C-C, C-O, C-N o C-X (X= Cl, Br, I) (Esquema 1). Este método está en armonía con el principio de la economía atómica, ya que no se requieren prefuncionalizaciones y por ende se minimiza la generación de desechos tóxicos. Visualizar al enlace C(sp³)-H como grupo funcional ha revolucionado el desarrollo de ingeniosas rutas sintéticas a partir de sustratos de partida simples.



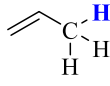
Esquema 1 Estrategia de funcionalización C-H frente al enfoque clásico tradicional que implica una secuencia de reacciones

Se sabe que los enlaces C(sp³)-H son químicamente inactivos, con energías de disociación de enlace superiores a sus contrapartes halogenadas C-X (ver Tabla 1),² por lo tanto, funcionalizarlos es un desafío.

¹(a) Gutekunst, W. R.; Baran, P. S. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1976-1991 (b) Chen, K.; Lei, X. *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2018**, 11, 9-14

²(a) McMillen, D.F.; Golden, D. M. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1982**, 33, 493-532 (b) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255-263

Tabla 1 Energías de disociación de enlace de los enlaces $C(sp^3)$ -H y $C(sp^3)$ -X

Energía de disociación de enlace (kcal/mol)				
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	
105.1	101.0	99.0	97.0	86.3
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{F} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Cl} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{Br} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{C}-\text{I} \\ \\ \text{H} \end{array}$	
109.9	84.6	70.9	57.2	

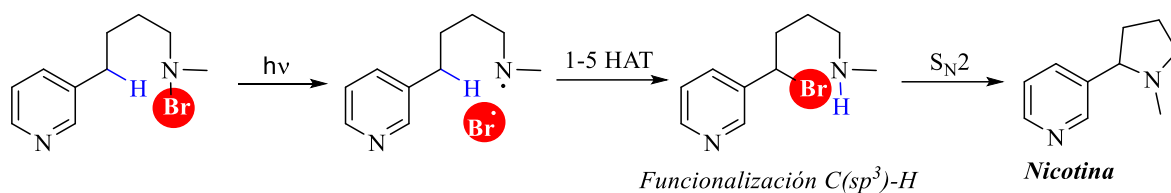
Por esta razón, los métodos más comunes de funcionalización $C(sp^3)$ -H emplean catalizadores de metales de transición cuya reactividad ha sido altamente selectiva en la transformación directa de enlaces C-H a enlaces C-C, C-O y C-N. Otros de los desafíos importantes en la funcionalización $C(sp^3)$ -H son la quimioselectividad y regioselectividad. Cada uno de los siguientes métodos de funcionalización $C(sp^3)$ -H abarcan de manera diferente los principales desafíos.

(1) La transferencia de átomos de hidrógeno (*1-n HAT*, por sus siglas en inglés), es el primer método de funcionalización $C(sp^3)$ -H que se desarrolló,³ el cual opera a través de intermediarios radicalarios, donde un átomo de hidrógeno es transferido desde el centro de un carbono hacia una especie radical altamente reactiva. La fuerza motriz de esta transferencia es la formación de un enlace X-H más fuerte que el enlace C-H que se rompe. El radical alquilo resultante del enlace C-H puede ser capturado con otro radical, y de esta manera se incorpora un grupo funcional en el enlace C-H original (Esquema 2). Los radicales que son capaces de extraer un átomo de hidrógeno de un enlace $C(sp^3)$ -H no activado son radicales oxígeno, nitrógeno y radicales arilo o vinilo. Las fuerzas relativas de los enlaces $C(sp^3)$ -H controlan la selectividad.⁴ Un referente de este enfoque es la síntesis de la nicotina por Löffle y Kober, considerada como el primer ejemplo de funcionalización directa $C(sp^3)$ -H en síntesis total⁵ (Esquema 2).

³Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2640-2641

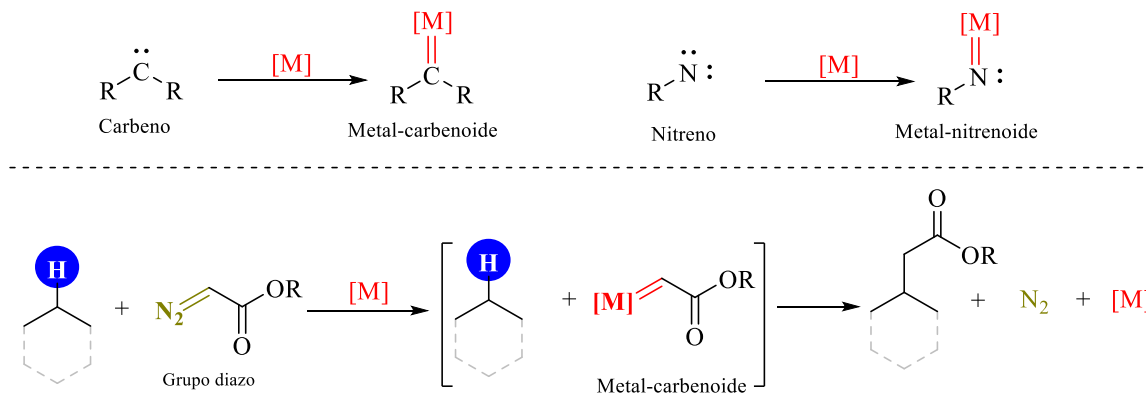
⁴(a) Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, 63, 55-64. (b) Qin, Q.; Yu, S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 1894-1897

⁵(a) Hoffman, A. W. *Ber.* **1883**, 16, 558-569 (b) Löffler, K.; Kober, S. *Ber.* **1909**, 42, 3431-3438



Esquema 2 Transferencia de átomos de hidrógeno en la síntesis de la nicotina

(2) La *transferencia de carbeno/nitreno catalizada por metales de transición*. Como los carbenos y nitrenos son especies con seis electrones en su capa de valencia, por la falta del octeto los convierte en especies altamente reactivas capaces de romper enlaces C(sp³)-H no activados. Este método se basa en reacciones inter- o intramoleculares catalizadas con metales de transición para la generación de especies reactivas metal-carbenoides/nitrenoides (Esquema 3). La interacción entre estas especies y los catalizadores de metales de transición permite controlar la selectividad.⁶ Generalmente los catalizadores de rodio (Rh) son los más usados.⁷ Un compuesto diazo es un precursor típico de un metal-carbenoide⁸ mientras que una sulfamida o carbamato son precursores comunes de metal-nitrenoides.⁹



Esquema 3 Formación de metal carbenoides/nitrenoides

(3) El método de *activación C(sp³)-H* catalizado por metales de transición, es el método dominante en la *funcionalización C(sp³)-H*. Los avances en esta área se deben a la

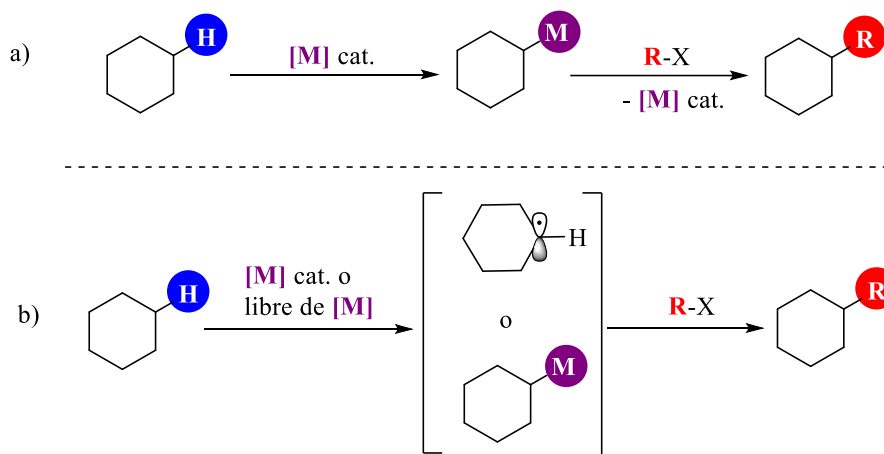
⁶Davies, H. M. L.; Manning, J. R. *Nature* **2008**, 451, 417-424

⁷Roizen, J.; Harvey, M. E.; Du Bois, J. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 911-922

⁸Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKerver, M. A. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9981-10080

⁹Breslow, R.; Gellman, S. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1400-1401

eficiencia en la activación de los enlaces $C(sp^3)\text{-H}$ a través de metales como Pd, Ru, Rh, Fe, Co, Ni y Cu.¹⁰ Es importante diferenciar que el término *activación $C(sp^3)\text{-H}$* es empleado para referirse a la ruptura de un enlace $C(sp^3)\text{-H}$ por la interacción con un metal de transición, donde el resultado es un nuevo enlace carbono-metal $[C\text{-M}]$ ¹¹ (Esquema 4a), mientras que la *funcionalización $C(sp^3)\text{-H}$* se refiere a la sustitución de un enlace $C\text{-H}$ por otro elemento o grupo funcional, principalmente a través de procesos radicalarios o de la inserción de carbenoides/nitrenoides metálicos, sin embargo, la funcionalización suele ir precedida por una reacción de activación $C\text{-H}$ (Esquema 4b).¹²



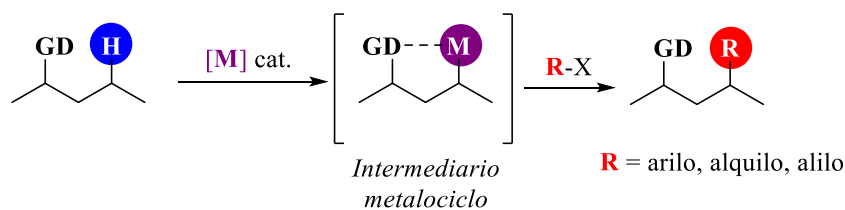
Esquema 4 Diferencia entre activación $C\text{-H}$ y funcionalización $C\text{-H}$

La alta selectividad en la activación $C\text{-H}$ se debe en gran medida a la asistencia de grupos directores (GD) inherentes o preinstalados en el sustrato de partida para funcionalizar enlaces $C\text{-H}$ específicos o lejanos (Esquema 5). Los grupos directores son grupos funcionales (bases de Lewis), como N -heterociclos, cetonas o ésteres, que se coordinan con un metal de transición para generar un intermediario metalociclo de 5 o 6 miembros (Esquema 5).

¹⁰(a) Shaikh, T. M.; Hong, F.-E. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *801*, 139-156 (b) Lewis, J. C.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1013-1025

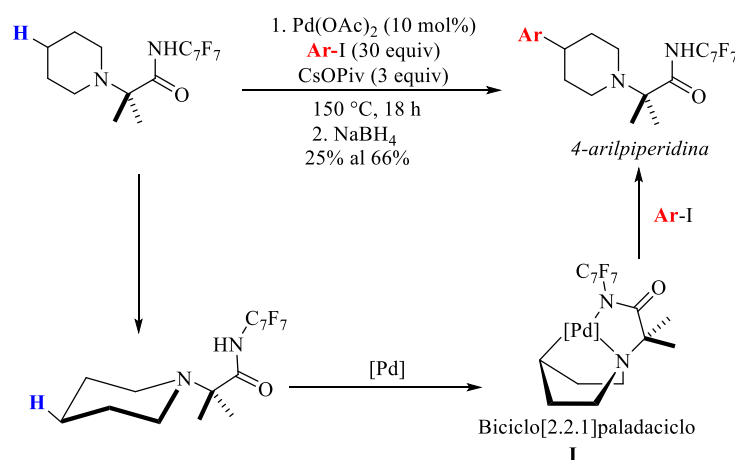
¹¹Labinger, J. A.; Bercaw, J. E. *Nature*, **2002**, *417*, 507-514

¹²Rogge, T.; Kaplaneris, N.; Chatani, N.; Kim, J.; Chang, S.; Punji, B.; Schafer, L. L.; Musaev, D. G.; Wencel-Delord, J.; Roberts, C. A.; Sarpong, R.; Wilson, Z. E.; Brimble, M. A.; Johansson, M. J.; Ackermann, L. *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *43*, 1-31



Esquema 5 Empleo de grupos directores en activación C-H

Mediante esta estrategia se pueden llevar a cabo reacciones de arilación,¹³ alilación, alquilación,¹⁴ carbonilaciones entre otras. Por ejemplo, el grupo de investigación de Sanford¹⁵ empleó esta estrategia sintética para funcionalizar posiciones lejanas (C4) en anillos de piperidinas a través de la activación transanular dirigida por el grupo funcional del tipo anilina (p -CF₃C₆F₄) y catalizada con Pd. La reacción procede a través de la coordinación del nitrógeno de piperidina con paladio para generar el biciclo[2.2.1]paladaciclo (**I**). Después de una adición oxidativa por ArI se llevó a cabo la eliminación reductora para proporcionar al producto 4-arilpiperidina (Esquema 6).



Esquema 6 Funcionalización C-H remota en piperidinas

La funcionalización dirigida C(sp³)-H catalizada con metales de transición es una opción confiable para incorporar diferentes sustituyentes selectivamente en posiciones lejanas en *N*-heterociclos, los cuales no se podrían realizar a través de métodos sintéticos

¹³Qiu, G.; Wu, J. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 169-178

¹⁴Rouquet, G.; Chatani, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2-20

¹⁵Topczewski, J. J.; Cabrera, P. J.; Saper, N. I.; Sanford, M. S. *Nature* **2016**, 531, 220-224

tradicionales. Sin embargo, este método todavía presenta algunos inconvenientes, como la incorporación del grupo director, el cual requiere de varios pasos de reacción, y no se elimina fácilmente ni se convierten en grupos funcionales más útiles. Asimismo, al emplear metales de transición no se considera un método amigable con el medio ambiente.

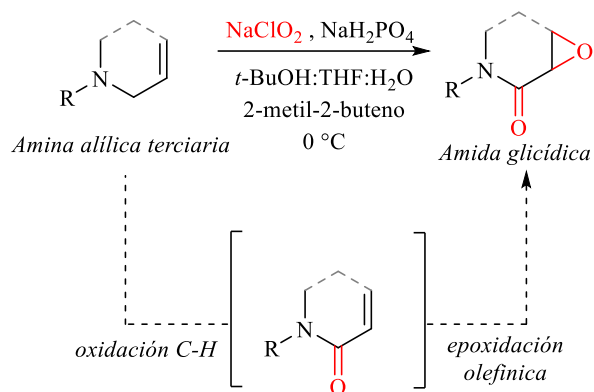
El desarrollo de nuevos métodos de funcionalización C(sp³)-H en condiciones de reacción más eficientes y amigables con el medio ambiente, son el objetivo principal de los químicos orgánicos sintéticos. Por lo tanto, es evidente que este campo de investigación se encuentra en un estado de evolución constante. Nuestro grupo de investigación ha explorado la posibilidad de funcionalizar selectivamente enlaces C(sp³)-H de *N*-heterociclos en ausencia de metales de transición, debido a la importancia de estos compuestos como núcleos estructurales en productos naturales y en fármacos. Nuestros esfuerzos se enfocaron en desarrollar métodos sintéticos de oxidación selectiva C α -H de aminas a través de reactivos económicos e inocuos con el medio ambiente como el clorito de sodio (NaClO₂). Se sabe que la reactividad del clorito de sodio le permite oxidar selectivamente aldehídos α,β -insaturados a ácidos carboxílicos α,β -insaturados (oxidación de Pinnick)¹⁶ y alcoholes primarios a aldehídos.¹⁷

En el 2012 nuestro grupo de investigación desarrolló un nuevo método de síntesis de 2,3-epoxiamidas (amidas glicídicas) a partir de aminas alílicas terciarias mediadas con NaClO₂, vía una reacción tándem de oxidación C-H/epoxidación olefínica, en la cual todo el proceso oxidativo es realizado únicamente por el NaClO₂¹⁸ (Esquema 7).

¹⁶(a) Bal, B. S.; Childers Jr, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091-2096 (b) Lindgren, B. O.; Nilson, T. *Acta. Chem. Scand.* **1973**, 27, 888-890

¹⁷Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9367-9374

¹⁸Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Hopfl, H.; Vazquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5515-5524



Esquema 7 Oxidación de aminas alílicas terciarias con NaClO_2

El alcance de la reacción se probó al someter a dehidropiperidinas quirales como **1**, proveniente del auxiliar quiral (S)-FEA, en las condiciones de oxidación, rindiendo a las correspondientes 3,4-epoxi-2-piperidonas (amidas glicídicas) **2a** y **2b** diastereoisoméricas en una relación 60:38, respectivamente (Esquema 8). Aunque esta metodología ofrece una baja diastereoselectividad, se demostró su eficiencia al emplear a diferentes amidas glicídicas como intermediarios sintéticos en la síntesis total de alcaloides naturales como la (+)-norbalasubramida,¹⁹ (-)-tedanalactama, (+)-piplaroxida,²⁰ la (-)-3,4-epoxi-5-pipermetistina²¹ y análogos de la isofagomina, los cuales son inhibidores de glicolipidos,²² así como un alcaloide no natural biológicamente activo como la (-)-paroxetina;²³ todo esto a un costo económico y ecológico bajo (ver Esquema 8).

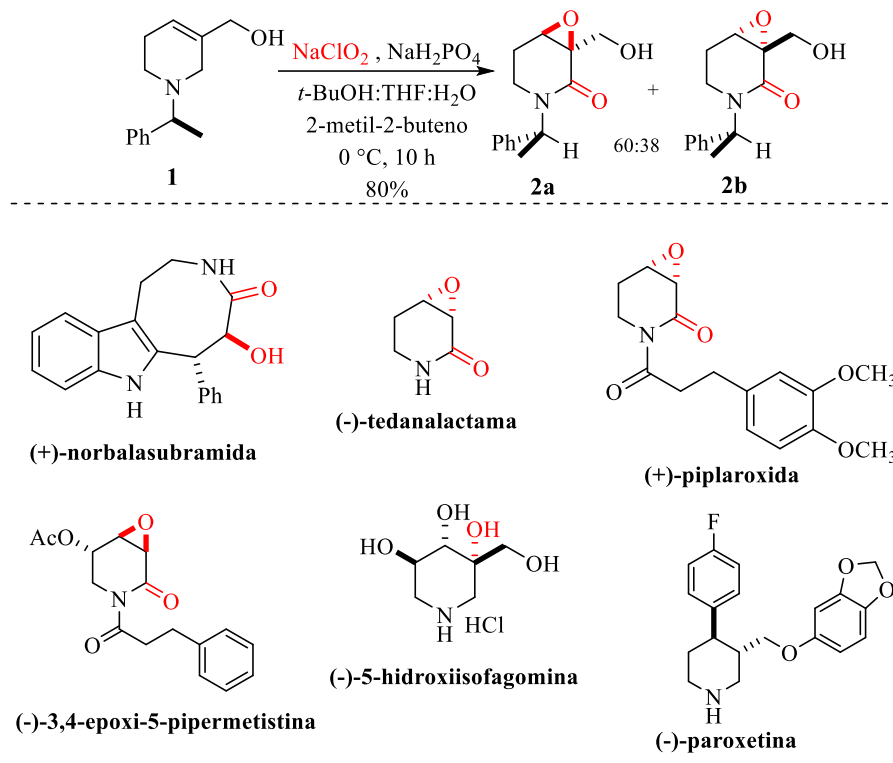
¹⁹Fuentes, L.; Hernández-Juárez, M.; Terán, J.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2013**, 24, 878-882

²⁰Romero-Ibañez, J.; Xochicale-Santana, L.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 1174-1178

²¹Osorio-Nieto, U.; Vázquez-Amaya, L. Y.; Höpfl, H.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 77-88

²²Gómez-Fosado, C. G.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5607-5609

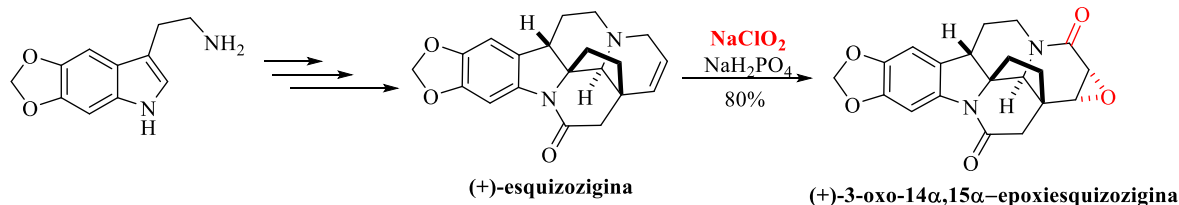
²³Chamorro-Arenas, D.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Cruz-Gregorio, S.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4104-4110



Esquema 8 Amidas glicídicas como intermediarios versátiles en la síntesis total de alcaloides biológicamente activos

Esta metodología ha sido empleada recientemente por el grupo de investigación de Zhang,²⁴ en la síntesis de alcaloides esquizoziganos. Estos alcaloides son derivados de indol-monoterpénicos cuya característica principal es un núcleo hexacíclico. Estos alcaloides presentan actividad biológica como antifúngicos y antiplasmodiales. Este grupo de investigación empleó la oxidación tándem C-H de aminas alílicas terciarias en la etapa final de la primera síntesis total de la (+)-3-oxo-14 α ,15 α -epoxiesquizozigina (Esquema 9), demostrando el potencial sintético de nuestro método.

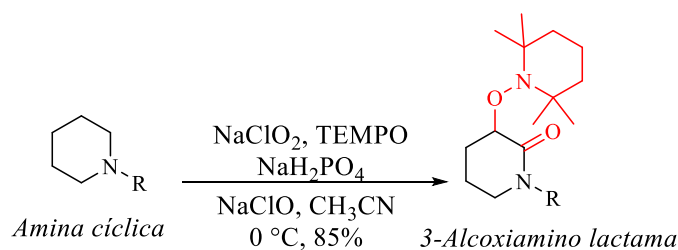
²⁴Zhou, W.; Zhou, T.; Tian, M.; Jiang, Y.; Yang, J.; Lei, S.; Wang, Q.; Zhang, C.; Qiu, H.; He, L.; Wang, Z.; Deng, J.; Zhang, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19975-19982



Esquema 9 Empleo de la reacción de oxidación *tándem* C-H de aminas alílicas en la síntesis total de la (+)-3-oxo-14 α ,15 α -epoxiesquizigina

El empleo del NaClO₂ en la funcionalización oxidativa C-H en aminas cíclicas terciarias demostró ser una opción eficiente y amigable con el medio ambiente para preparar derivados oxigenados de aminas cíclicas libre de metales de transición, así mismo, este trabajo abrió un campo de nueva reactividad y alternativas de funcionalización posteriores.

Explorando la capacidad oxidante del NaClO₂ en pirrolidinas y piperidinas se desarrolló una nueva reacción *tándem* de doble oxidación selectiva de dos átomos de C(sp³) para obtener 3-alcoxi-amino lactamas cuando se usó NaClO y TEMPO en el medio de reacción.²⁵ Este nuevo protocolo de funcionalización α,β -C(sp³)-H procede en ausencia de metales de transición (Esquema 10).

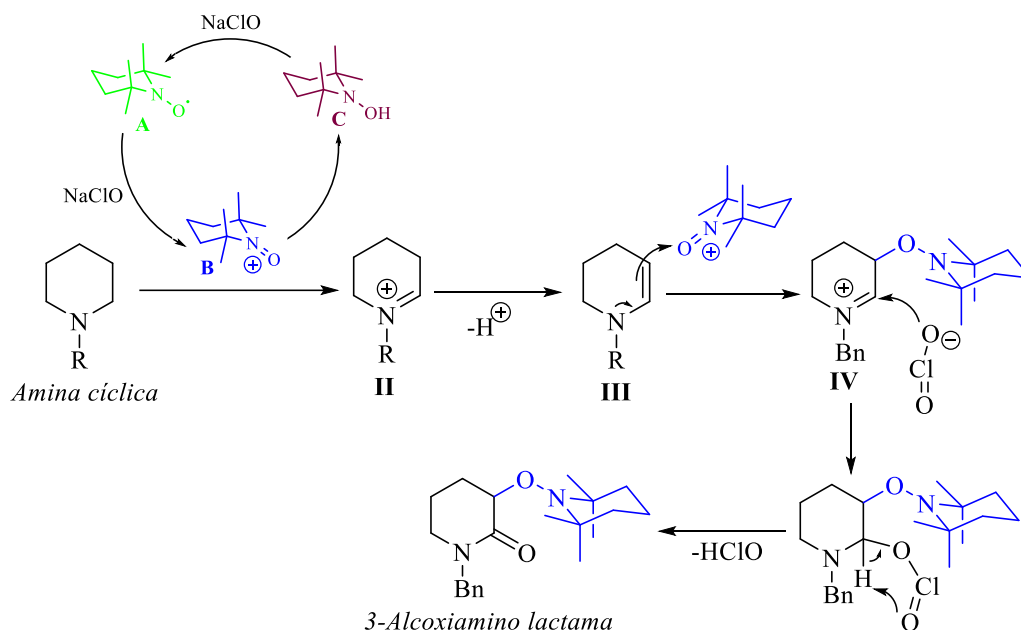


Esquema 10 Reacción *tándem* de doble oxidación C(sp³)-H de aminas cíclica en condiciones libres de metales de transición

El mecanismo de reacción sugiere la formación del intermediario ion iminio (**II**), el cual se genera por la oxidación selectiva del C α -H de la amina cíclica, mediada por el catión oxoamonio **B** formado in situ por la oxidación del TEMPO con NaClO y NaClO₂; liberando a la especie TEMPOH. El catión iminio **II** se transforma rápidamente a la enamina **III** y un ataque nucleofílico posterior por parte de la enamina al catión oxoamonio **B**, incorpora al

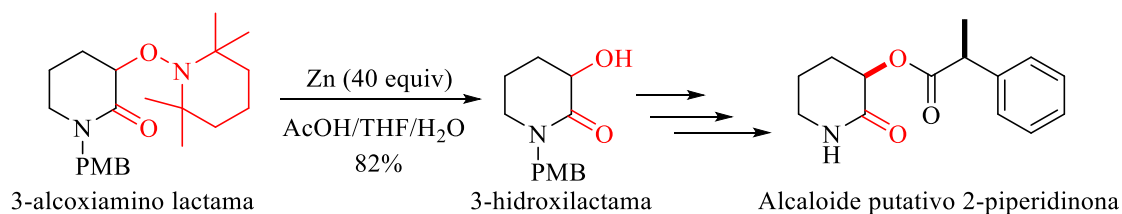
²⁵Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625-8632

fragmento TEMPO en la posición C β , a su vez se genera al ion iminio **IV**, el cual es susceptible a un ataque nucleofílico del ion clorito. Finalmente, la eliminación de HOCl da a la 3-alcoxiamino lactama (Esquema 11).



Esquema 11 Doble oxidación selectiva C(sp³)-H de aminas cíclicas en ausencia de metales de transición

Este método se empleó en la preparación de 3-hidroxilactamas mediante la escisión reductiva de 3-alcoxiamino lactamas con un exceso de zinc (Esquema 12.). A través de esta estrategia sintética fue posible sintetizar un alcaloide biológicamente activo, el 3-hidroxi-2-piperidinona²⁶ (Esquema 12).



Esquema 12 Obtención de 3-hidroxilactamas en la síntesis del alcaloide 2-piperidinona

²⁶Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synthesis* **2018**, 50, 2878-2886

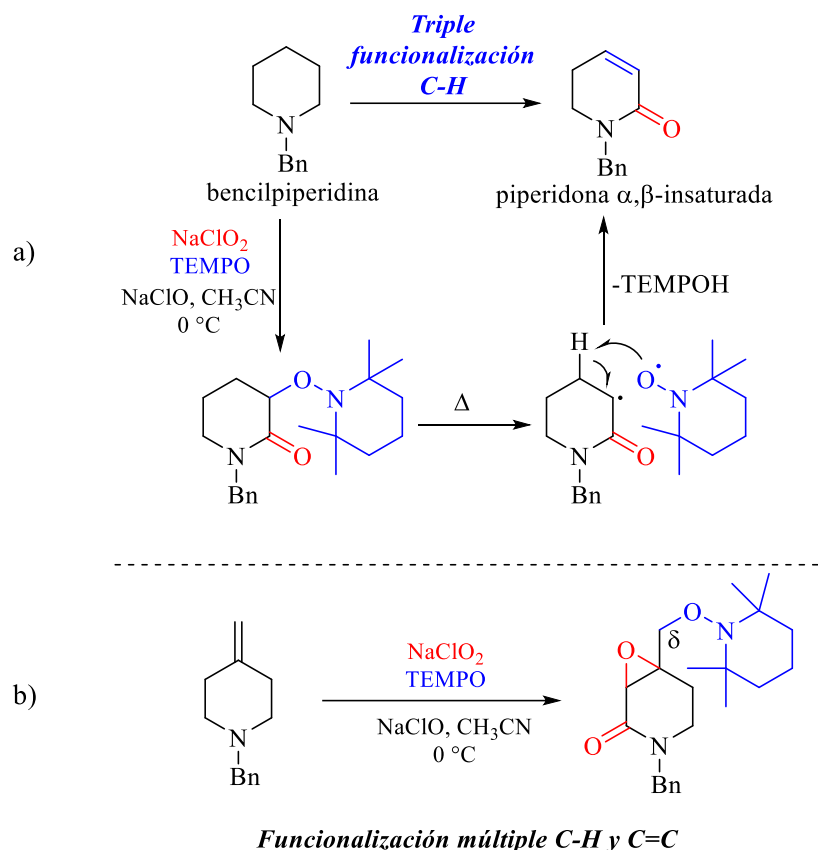
La versatilidad de la triada oxidante $\text{NaClO}_2/\text{NaClO}/\text{TEMPO}$ en la oxidación selectiva de *N*-heterociclos nos ha permitido desarrollar diferentes protocolos sintéticos que permiten la preparación de intermediarios sintéticos relevantes en química medicinal, así como en la preparación de alcaloides naturales y no naturales bioactivos a través de un bajo costo económico y ambiental. Por lo tanto, estos protocolos sintéticos podrían ser una alternativa inmediata para sustituir algunos procesos químicos empleados en la industria.

Los protocolos desarrollados han surgido debido a lo siguiente:

- 1) El radical TEMPO bajo condiciones oxidativas y térmicas oscila entre catión y radical persistente $[\text{TEMPO}\bullet \rightarrow \text{TEMPO}^+ \rightarrow \text{TEMPOH} \rightarrow \text{TEMPO}\bullet]$. Considerando la anterior, se postuló que se podría llevar a cabo un proceso de triple funcionalización $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ de piperidinas a piperidonas α,β -insaturadas a través de la ruptura homolítica del enlace C-O en el proceso de reacción de la doble oxidación selectiva $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}^{27}$ (Esquema 13a). Este nuevo protocolo permitió la funcionalización múltiple de diferentes piperidinas *N*-sustituidas en condiciones libres de metales de transición y sin el uso de grupos directores. Cabe mencionar que no solo se ha logrado la funcionalización C-H de las posiciones α , β y γ en anillos de piperidina sino también hasta la posición δ , solamente a través de las condiciones de reacción de la doble oxidación selectiva $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}^{28}$ (Esquema 13b).

²⁷Chamorro-Arenas, D., Nolasco-Hernández, A. A., Fuentes, L., Quintero, L., Sartillo-Piscil, F. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 4671-4676

²⁸Este trabajo ha sido desarrollado por Julio Romero-Ibañez y actualmente se encuentra en revisión.

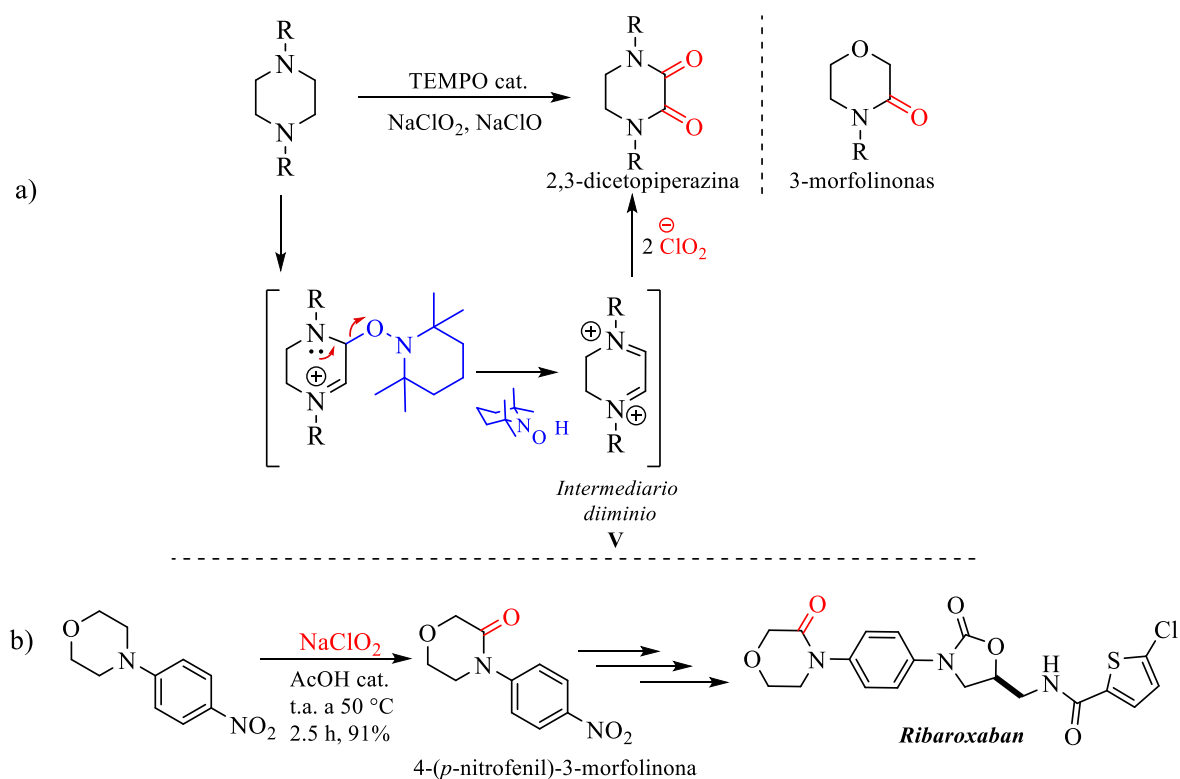


Esquema 13 Funcionalización múltiple C-H de piperidinas en condiciones libres de metales de transición

- 2) De acuerdo con el mecanismo de reacción mostrado en el esquema 11, la obtención de las 3-alcoxiamino lactamas procede a través de la formación del catión iminio generado por la interacción con el catión oxoamonio. Con base en lo anterior, se pensó que también sería posible llevar a cabo la formación de un intermediario diimino (**V**) a partir de piperazinas y de esta manera preparar 2,3-dicetopiperazinas mediante un protocolo nuevo, libre de metales de transición y en cantidades catalíticas de TEMPO. Cuando se probaron derivados de la morfolina se obtuvieron 3-morfolinonas debido a la mono-oxidación C-H mediada por el carácter electronegativo del oxígeno²⁹ (Esquema 14a). Este método de mono-oxidación C-H de morfolinás ha sido objeto de inspiración para

²⁹Chamorro-Arenas, D.; Osorio-Nieto, U.; Quintero, L.; Hernández-García, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15333-15346

desarrollar una alternativa altamente eficiente en la síntesis industrial de 3-morfolinonas. Esto se debe a la importancia que tiene la 4-(*p*-nitrofenil)-3-morfolinona como intermediario clave en las síntesis del anticoagulante conocido como ribaroxaban (XARELTO®). Las condiciones de reacción desarrolladas por el grupo de investigación de Chu emplean como único agente oxidante al clorito de sodio catalizada con AcOH³⁰ (Esquema 14b).



Esquema 14 Método de doble oxidación C-H de piperazinas y morfolinas en ausencia de metales de transición

Con base en todos los aportes científicos logrados por nuestro grupo de investigación en los últimos 12 años, en la presente investigación se intentó demostrar la versatilidad y sinergia de la triada oxidante NaClO₂/NaClO/TEMPO en la funcionalización selectiva C(sp³)-H de *N*-heterociclos.

³⁰Liu, C.; Yu, T.; Yang, T.; Sun, H.; Qin, C.; Jia, Q.; Chu, C. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, 24, 2633-2638

CAPÍTULO I

Funcionalización selectiva múltiple C(sp³)-H de piperidinas a piperidonas 4-sustituidas y 3,4-disustituidas en ausencia de metales de transición

1.1 Introducción

Diferentes enfoques y métodos sintéticos se han desarrollado para transformar moléculas simples en moléculas más complejas a través de la funcionalización C(sp³)-H impactando en la producción de nuevos materiales, agroquímicos y productos farmacéuticos. Por ejemplo, la industria farmacéutica y la química medicinal han aplicado esta estrategia para desarrollar programas de diseño de nuevos fármacos derivados de *N*-heterociclos.¹ En este sentido, las piperidinas 3,4-disustituidas componen un grupo de compuestos bioactivos cuyas aplicaciones farmacéuticas incluyen: agentes terapéuticos para tratar la depresión (paroxetina **1**, femoxetina **2**), para incrementar los niveles de actividad motriz y cognitiva ((+)-CPCA **3**), para reducir el dolor (ohmefentanilo **4**) incluso para tratar la presión arterial (Roche-1 **5**) (Figura 1).

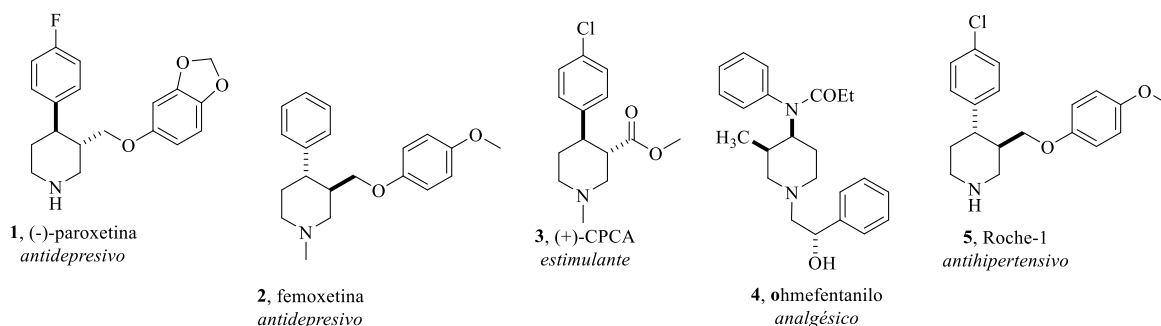


Figura 1 Piperidinas 3,4-disustituidas farmacéuticamente activas

¹(a) Caro-Díaz, E. J.; Urbano, M.; Buzard, D. J.; Jones, R. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5378-5383
(b) Amirkia, V.; Heinrich, M. *Phytochem. Lett.* **2014**, 10, 48-53

Debido a la actividad biológica que presentan las piperidinas 3,4-disustituidas,² los químicos sintéticos han desarrollado estrategias y métodos sintéticos que permiten el rápido acceso a estos fragmentos moleculares. Las metodologías que actualmente existen involucran reacciones de ciclación,³ expansión del anillo,⁴ reducción de piridinas⁵ y el empleo de lactamas α,β -insaturadas.⁶ Por lo tanto, desarrollar un método funcionalización selectiva múltiple C(sp³)-H de piperidinas representaría una alternativa eficiente y rápida para acceder a una gran variedad de piperidinas 3,4-disustituidas.

1.2 Antecedentes

La energía de disociación de enlace C α -H de la piperidina es de aproximadamente 92.2 kcal/mol, mientras que en su análogo el ciclohexano es 5 kcal/mol mayor.⁷ Esta diferencia de energía se debe a la presencia del átomo de nitrógeno, rico en electrones y de carácter básico. Por esta diferencia energética se dice que el enlace C α -H de la piperidina está ligeramente activado, lo que significa que en presencia de metales de transición o de un oxidante fuerte se podría promover la funcionalización C α -H más rápido que en posiciones C-H más lejanas. Esta es la razón por la cual los patrones de sustitución en C2 y C6 son los más estudiados, por el contrario, la funcionalización C-H en posiciones remotas (C3 y C4) en piperidinas son más desafiantes. Una aproximación fue presentada por el grupo de investigación de Sanford⁸ para funcionalizar la posición C4 de aminas alilcíclicas en nuevos enlaces C-X (X = halógeno, oxígeno, nitrógeno, boro y azufre) en presencia de Pd(OAc)₂ en cantidades equimolares y con diferentes grupos oxidantes (NBS, N-clorosuccinimida, N-yodosuccinimida, benzoato de morfolina, S₂Ph₂, Bi₂Pin₂, (PhO₂S)₂NF). La funcionalización y selectividad de la reacción fue alcanzada incorporando un grupo director en el átomo de nitrógeno del heterociclo cuya función fue favorecer la formación del complejo amina-Pd (**I**) y promover la activación C-H transanular (Esquema 1a). Este trabajo es una extensión de los

²Davies, S. G.; Huckvale, R.; Lee, J. A.; Lorkin, T. J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3263-3275

³Yu, M. S.; Lantos, I.; Peng, Z. Q.; Yu, J.; Cacchio, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5647-5651

⁴Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez, D.; Desmurs, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5705-5707

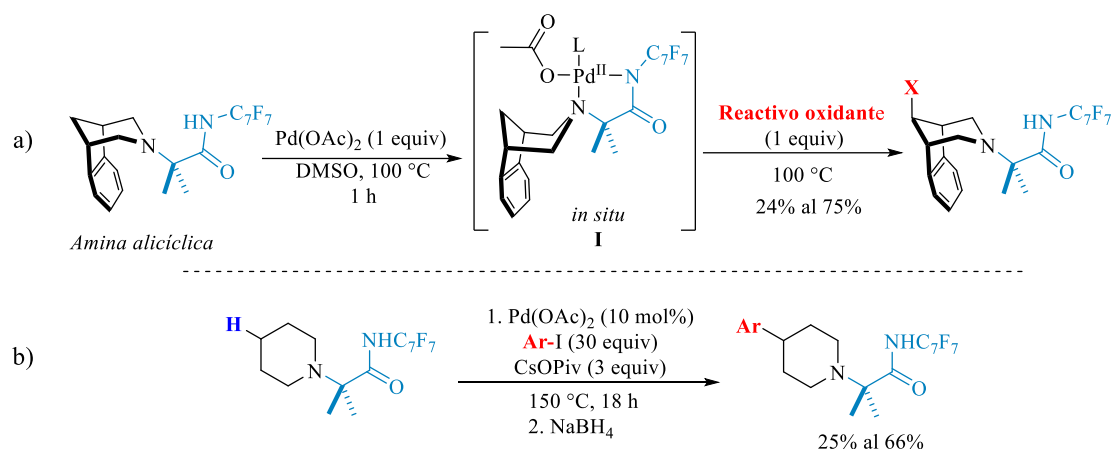
⁵Gandhamsetty, N.; Park, S.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15176-15184

⁶Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Cantó, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3074-3084

⁷Luo, Y-R. *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds*; CRC Press: Boca Raton, FL 2003

⁸Aguilera, E. Y.; Sanford, M. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 11227-11230

resultados de funcionalización C4(sp³)-H arilativa en aminas cíclicas (Esquema 1b) reportados por Topczewski y Sanford.⁹



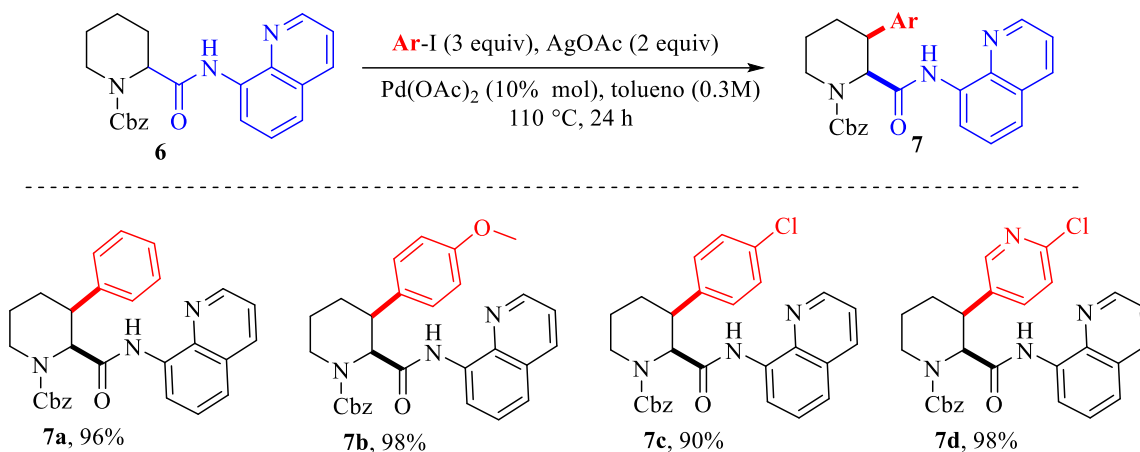
Esquema 1 Funcionalización oxidativa C-H de aminas alicíclicas a través de la formación de complejo I

Un enfoque diferente fue descrito por Bull y Affron,¹⁰ quienes en estos últimos años han centrado sus esfuerzos en estudiar la funcionalización C-H en diferentes posiciones en aminas cíclicas, por ejemplo, desarrollaron una metodología sintética de arilación C-H en la posición C3 de derivados de piperidina asistida por un grupo director del tipo aminoquinolina bidentado (AQ) preinstalado en C2 y catalizada con Pd(OAc)₂. Emplearon como sustratos de estudio diferentes derivados de piperidina, de los cuales obtuvieron mejores rendimientos con *N*-Cbz-piperidinacarboxamida¹¹ **6**, obteniendo únicamente compuestos con estereoquímica relativa *cis* (Esquema 2). Esta metodología es una alternativa en la preparación de piperidinas *cis*-2,3-disustituidas (**7a-7d**) las cuales también son consideradas como intermediarios importantes en la síntesis de compuestos bioactivos.

⁹Topczewski, J. J.; Cabrera, P. J.; Saper, N. I.; Sanford, M. S. *Nature* **2016**, 531, 220-224

¹⁰Affron, D. P.; Bull, J. A. *Eur. Org. Chem. Chem.* **2016**, 139-149

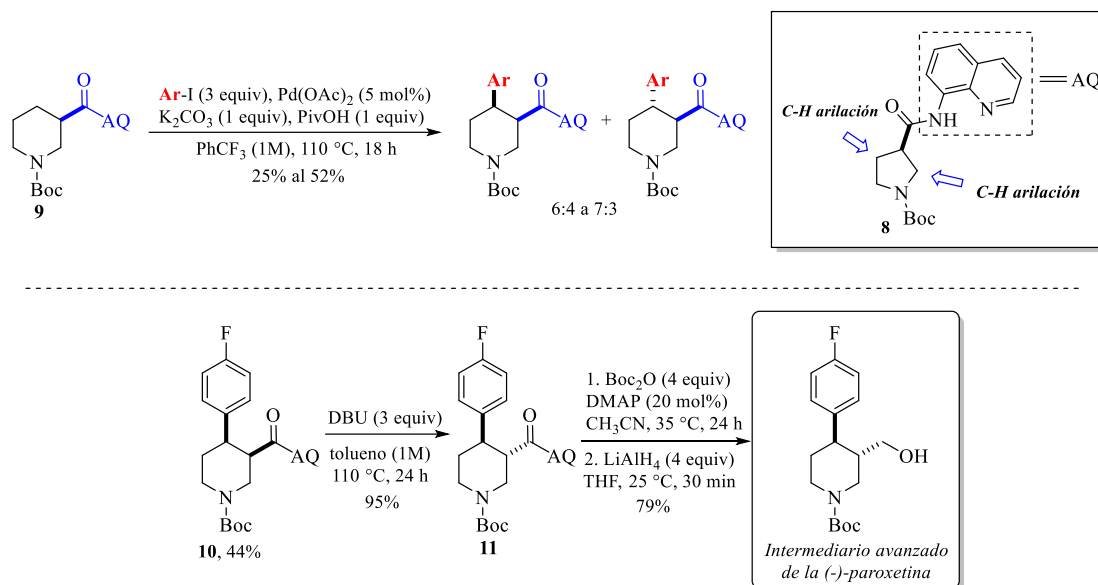
¹¹Affron, D. P.; Davis O. A. D.; Bull, J. A. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4956-4959



Esquema 2 Arilación C-H de la N-Cbz-piperidinacarboxamida

Más adelante, este mismo grupo de investigación, exploró la posibilidad de funcionalizar la posición *C4* mediante la misma estrategia sintética de arilación C-H dirigida con el grupo director AQ, pero esta vez unido en *C3*. Los estudios iniciales se realizaron con el ácido pirrolidina-3-carboxílico **8**, y determinaron que por efectos estéricos la selectividad de la reacción se favorecía en la posición *C4* y no en *C2*.¹² Estos resultados se extendieron en la N-Boc-piperidina **9**, dando como resultado piperidinas 3,4-disustituidas en relaciones diastereoisoméricas *cis/trans* 6:4 a 7:3 y en rendimientos moderados que oscilan entre el 25% y el 52%. La efectividad de este método se comprobó en la preparación del intermediario avanzado de la (-)-paroxetina a través de la epimerización de *C3* de la piperidina **10** con DBU y finalizando con la reducción de la amida **11** con LiAlH₄ (Esquema 3).

¹²Antermite, D.; Affron, D. P.; Bull, J. A. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3948-3952



Esquema 3 Arilación C-H dirigida por un grupo director preinstalado en la C3

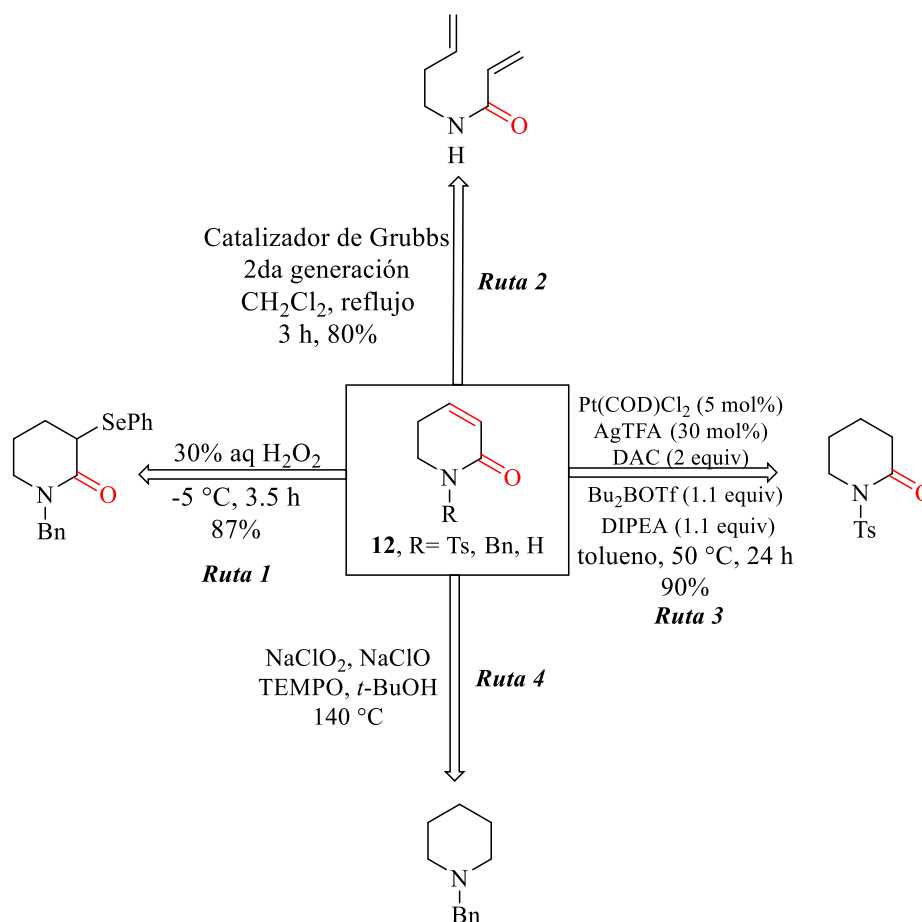
Estas metodologías representan una aproximación en la funcionalización C-H en sitios remotos del anillo de piperidina, demostrando que el empleo de metales de transición junto con grupos directores son una poderosa herramienta para llevar a cabo esta transformación, sin embargo, todavía presentan algunos inconvenientes tales como el número de etapas para la introducción del grupo director y posterior remoción, y el uso exclusivo de metales de transición. Por la constante necesidad de desarrollar métodos sintéticos más eficientes tanto selectivamente como ecológicamente, una alternativa para introducir funcionalidad en sitios remotos en anillos de piperidina es a través de un intermediario del tipo piperidona α,β -insaturada **12** y posteriormente aplicando un protocolo de dos etapas generaría la funcionalización múltiple de anillos de piperidona a sus correspondientes piperidonas 3,4-disustituidas.

Los métodos de elaboración de piperidonas α,β -insaturadas involucran el empleo de metales de transición y agentes oxidantes. Por ejemplo: (a) método convencional de *syn* eliminación de selenóxidos obtenidos de la oxidación de α -selenolactamas¹³ (**Ruta 1**, Esquema 4), (b) metátesis de cierre de anillo de *N*-alil acrililamidas con catalizadores de Grubbs de 2da generación¹⁴ (**Ruta 2**, Esquema 4) o (c) mediante una α,β -desaturación de

¹³Mun, J. Y.; Smith, M.B. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 813-819

¹⁴Fiorelli, C.; Savoia, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6022-6028

lactamas N-protegidas catalizada con Pt bajo condiciones ligeramente ácidas¹⁵. Este método es una alternativa a α,β -desaturación de lactamas mediadas por el Pd¹⁶ (**Ruta 3**, Esquema 4).



Esquema 4 Métodos sintéticos para la preparación de piperidonas α,β -insaturadas

Por la necesidad de desarrollar métodos directos de funcionalización C(sp³)-H en condiciones amigables con el medio ambiente, en este capítulo se describe una nueva aproximación de funcionalización múltiple C(sp³)-H de aminas cíclicas a sus correspondientes piperidonas 3,4-disustituidas a través de un protocolo de dos etapas que consiste en una funcionalización triple C(sp³)-H de piperidinas mediante agentes oxidantes inocuos como el NaClO₂, NaClO y TEMPO en ausencia de metales de transición (**Ruta 4**,

¹⁵Chen, M.; Rago, A. J.; Dong, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *130*, 16437-16441

¹⁶Gnaim, S.; Vantourout, J. C.; Serpier, F.; Echeverria, P-G.; Baran, P. S. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 883-892

Esquema 4), seguida de una reacción consecutiva de adición conjugada 1,4/captura electrofílica para obtener piperidonas 4-sustituidas y piperidonas *trans*-3,4-disustituidas.

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

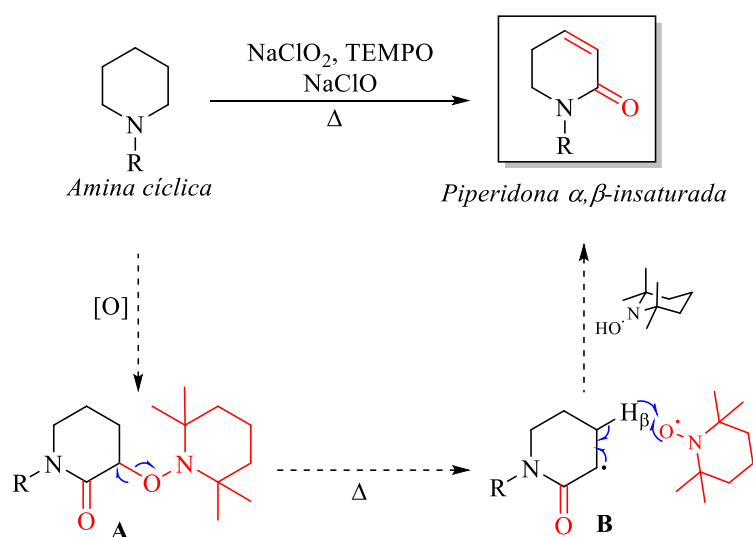
Desarrollar un nuevo protocolo de funcionalización múltiple de enlaces C(sp³)-H de piperidinas a sus correspondientes piperidonas α,β -insaturadas que permita el acceso a piperidonas 4-sustituidas y *trans*-3,4-disustituidas en ausencia de metales de transición.

1.3.2 Objetivos particulares

- Desarrollar una reacción de triple funcionalización C(sp³)-H de piperidinas a sus correspondientes piperidonas α,β -insaturadas mediante el empleo de NaClO₂, NaClO y TEMPO.
- Llevar a cabo una reacción consecutiva de adición conjugada 1,4/captura electrofílica en piperidonas α,β -insaturadas para obtener piperidonas 4-sustituidas y piperidonas *trans*-3,4-disustituidas.
- Demostrar la utilidad de este protocolo en la preparación de alcaloides bioactivos.

1.4 Discusión y resultados

El empleo del NaClO₂, NaClO y TEMPO en la funcionalización C(sp³)-H de aminas cíclicas ha resultado ser una poderosa triada oxidante para obtener compuestos oxigenados de *N*-heterociclos de gran valor sintético,¹⁷ además ha permitido desarrollar nuevos métodos de funcionalización selectiva C-H.¹⁸ De esos esfuerzos, se aprendió que bajo condiciones oxidativas y térmicas el TEMPO oscila entre catión y radical persistente TEMPO[•] → TEMPO⁺ → TEMPOH → TEMPO[•]. Con base en esto, se postuló que podría llevarse a cabo un proceso de triple funcionalización C(sp³)-H de piperidinas a piperidonas α,β-insaturadas, a través de la ruptura homolítica del enlace C-O de **A** promovida por un tratamiento térmico, generando al radical centrado en el carbono **B** y al radical persistente TEMPO. Después, el radical TEMPO podría extraer un H_β de **B** y así generar el doble enlace, todo en un proceso “one-pot” o en dos etapas (Esquema 5).



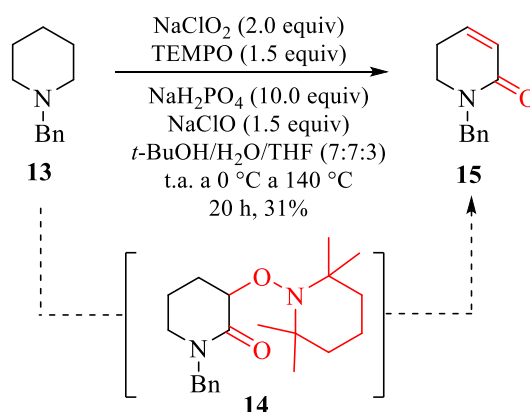
Esquema 5 Ruptura homolítica del enlace C-O en la generación de la piperidona α,β-insaturada

Este trabajo comenzó explorando la posibilidad de preparar piperidonas α,β-insaturadas empleando las condiciones de reacción del protocolo de doble oxidación

¹⁷Vázquez-Amaya, L. Y.; Quintero, L.; Rodríguez-Molina, B.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3949-3953

¹⁸Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Sandoval-Lira, J.; Hernández-Pérez, J. M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8867-8871; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 8959-8963

selectiva C(sp³)-H de aminas cíclicas a sus correspondientes 3-alcoxi-amino lactamas.¹⁹ Se seleccionó a la bencilpiperidina **13** como molécula de estudio para determinar las condiciones de reacción que consistieron en formar primero a la 3-alcoxi-amino-2-piperidona **14** a temperatura ambiente y luego llevarla a 0 °C hasta observar que la materia prima se consume completamente y después calentar a 140 °C para promover la ruptura homolítica del enlace C-O para que condujera a la formación de la piperidona α,β -insaturada **15**. Sobre la bencilpiperidina **13** se aplicaron las condiciones estándar para la obtención de la 3-alcoxi-amino lactama, las cuales involucran el uso de NaClO₂ (2 equiv), NaH₂PO₄ (10 equiv), TEMPO (1.5 equiv) y NaClO (1.5 equiv) en una mezcla de disolventes *t*-BuOH/H₂O/THF (7:7:3). Después de 20 h de reacción, se obtuvo a la piperidona α,β -insaturada **15** en un rendimiento del 31% y trazas de ácido benzoico como producto de la ruptura oxidativa de **13** (Esquema 6).



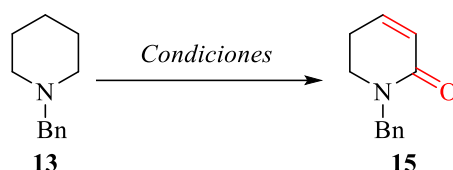
Esquema 6 Obtención de la piperidona α,β -insaturada mediante las condiciones de reacción de doble oxidación de aminas cíclicas

Después de lograr la formación de **15**, se continuó con la optimización de la reacción, manteniendo constantes los equivalentes de NaClO₂, NaClO, la temperatura y variando los tiempos de reacción.

¹⁹Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625-8632

Se observó que tiempos de reacción prolongados no favorecieron la transformación deseada (Tabla 1, ensayo 1). Como uno de los propósitos fue desarrollar un protocolo cuyo impacto ambiental fuese el menor posible, se decidió prescindir del THF en el medio de reacción, ya que es considerado como un potencial contaminante del agua y suelos.²⁰ Afortunadamente no hubo un cambio negativo en el rendimiento ya que se mantuvo alrededor del 30% después de 14 h (ensayos 2 y 3). Manteniendo la concentración de los ensayos 4, 5 y 6 se procedió a disminuir los equivalentes de NaH₂PO₄ pasando de 10 equivalentes a 4 y 2.5 equivalentes. Se observó un incremento en el rendimiento con el que se obtuvo a **15** hasta en un 48% cuando se emplearon 2.5 equiv de NaH₂PO₄ (ensayo 6).

Tabla 1 Condiciones de reacción para la obtención de **15**



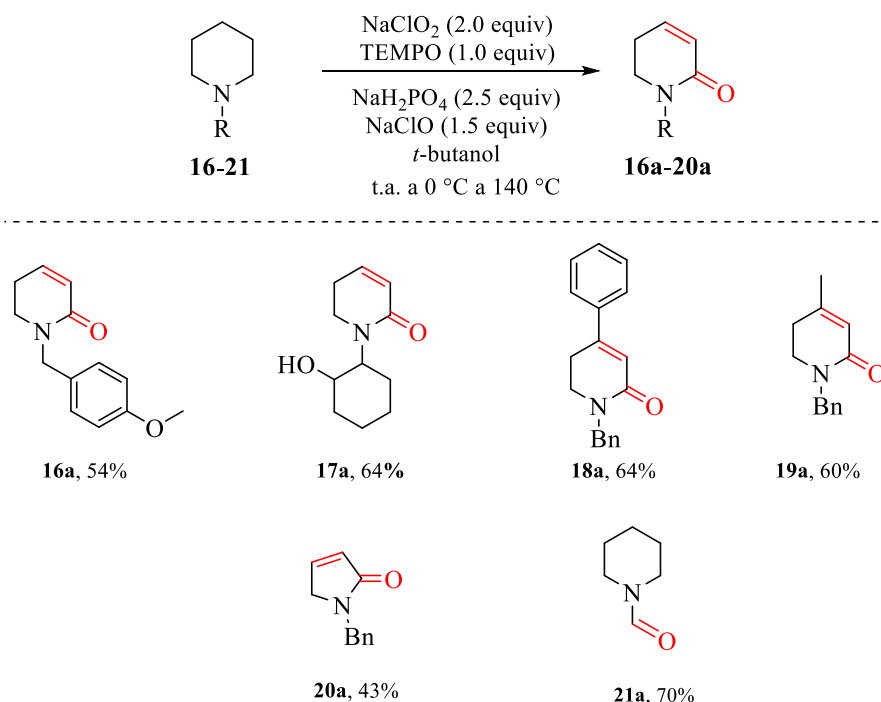
Ensayo ^a	TEMPO/NaH ₂ PO ₄ (equiv)	Disolvente ^b (mL)	T (°C)	t (h)	Producto ^c /Rdto %
1	1.5/10	THF/ <i>t</i> -BuOH/H ₂ O (3:7:7)	140	24	15 (33%)
2	1.5/10	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (4:4)	140	14	15 (35%)
3	1.5/10	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (3.5:3.5)	140	14	15 (30%)
4	1.5/10	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (2:1)	140	14	15 (31%)
5	1.5/4.0	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (2:1)	140	14	15 (37%)
6	1.5/2.5	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (2:1)	140	14	15 (48%)
7	1.5/2.5	<i>t</i> -BuOH (2)	140	14	15 (54%)
8	1.0/2.5	<i>t</i> -BuOH (2)	140	14	15 (64%)
9	0.5/2.5	<i>t</i> -BuOH (2)	140	14	15 (23%)

^aSe emplearon 2.0 equiv de NaClO₂ y 1.5 mL de una disolución de NaClO al 3% para 0.3 mmol de **13**. ^bSe emplearon los mililitros indicados para 0.3 mmol de **13**. ^cSe obtuvo como subproducto al ácido benzoico como producto de desalquilación de **13**.

Conservando las condiciones de reacción del ensayo 6 pero empleando solamente *t*-BuOH como disolvente, el rendimiento se incrementó hasta el 54% (ensayo 7). Como la participación del TEMPO es regenerativa, se disminuyeron los equivalentes de TEMPO de

²⁰Fowles, J.; Boatman, R.; Bootman, J.; Lewis, C.; Morgott, D.; Rushton, E.; Rooji, J.; Banton, M. *Crit. Rev. Toxicol.* **2013**, 43, 811-828

1.5 equiv a 1.0 y 0.5 equiv (entradas 8 y 9). El mejor resultado de la transformación de **13** a la piperidona α,β -insaturada **15** se logró empleando 1.0 equivalente de TEMPO, consiguiendo un rendimiento del 64%. A diferencia de los demás ensayos, el ensayo con 0.5 equiv de TEMPO, se realizó a 140 °C desde el principio, obteniendo a **15** en un rendimiento del 23% (ensayo 9). Con las condiciones de reacción establecidas se probó el alcance de la reacción con diferentes sustratos (Esquema 7).

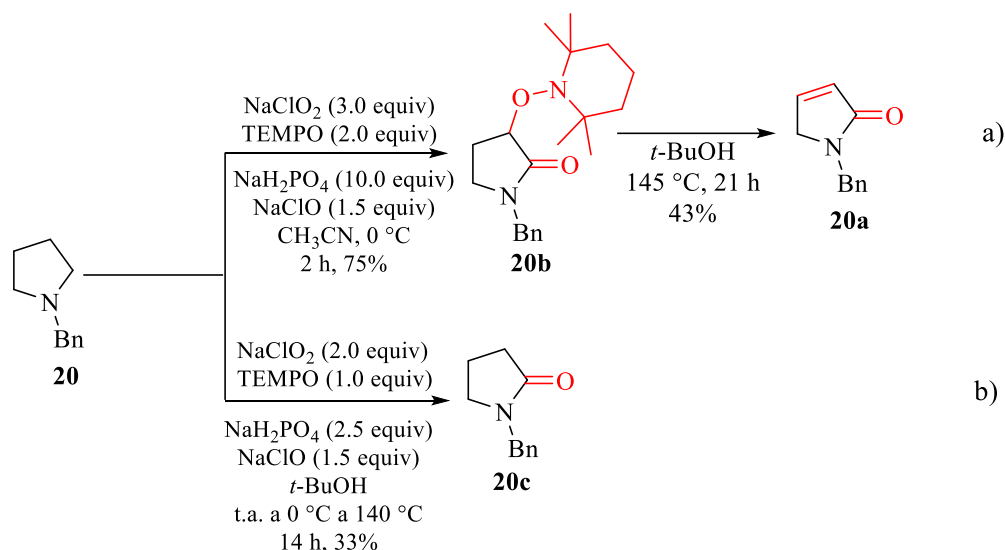


Esquema 7 Triple funcionalización selectiva C(sp³)-H en diferentes aminas cíclicas

Se obtuvieron a las piperidonas α,β -insaturadas **16a-20a** en rendimientos moderados que oscilan entre el 45% y 64%. Las condiciones de reacción son compatibles con la presencia de grupos funcionales susceptibles a ser oxidados como los alcoholes. Por ejemplo, en la piperidona α,β -insaturada **17a** no se observó al producto de oxidación del alcohol secundario a la correspondiente cetona.²¹

²¹Okada, T.; Asawa, T.; Sugiyama, Y.; Kirihaara, M.; Iwai, T.; Kimura, Y.; *Synlett* **2014**, 25, 596-598

La obtención de la piperidona α,β -insaturada **20a**, se llevó a cabo a través de un proceso en dos etapas, en el que primero se aisló a la 3-alcoxi-amino 2-pirrolidinona (**20b**, 75%) y después se calentó a 145 °C en *t*-BuOH durante 21 h, obteniendo a **20a** en un rendimiento del 43% (Esquema 8a). Cuando se trató a **20** mediante el proceso tándem se aisló a la 2-pirrolidinona **20c** en un rendimiento del 33% (Esquema 8b).

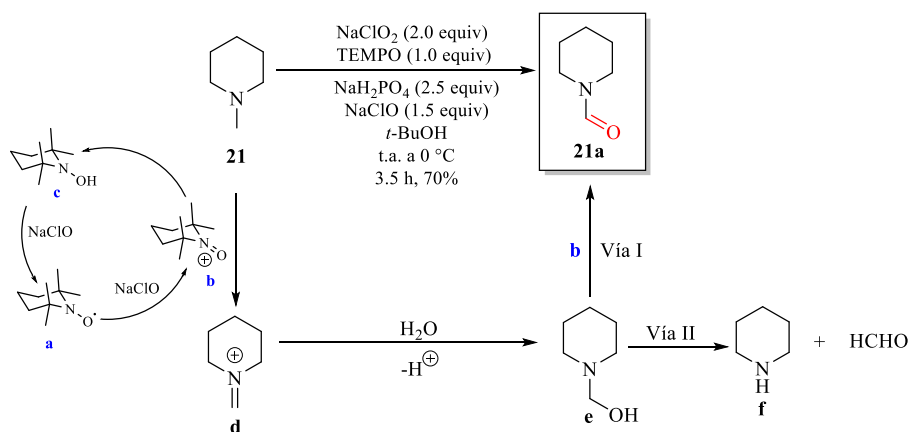


Esquema 8 (a) Obtención de la piperidona α,β -insaturada **20a** a través de un proceso de dos etapas (b) Obtención de la pirrolidinona **20c** a través del proceso "one-pot"

La *N*-metilpiperidina **21** fue el sustrato más complicado de oxidar, ya que cuando se sometió a las condiciones de triple funcionalización C(sp³)-H se obtuvo a la *N*-formilpiperidina **21a** en un rendimiento del 48%, y en trazas a la piperidona α,β -insaturada **21c**. Se encontró que, al evitar el proceso de calentamiento, después de 3.5 h se obtuvo a **21a** en un rendimiento del 70% (Esquema 9). La obtención de **21a** se podría explicar a través de la formación del ion iminio (**d**), el cual es generado por la alta selectividad hacia la funcionalización α -C(exo)-H de la *N*-metilpiperidina **21**, por parte del catión oxoamonio (**b**). Un ataque nucleofílico por parte del agua²² (NaClO aq 3%) hacia el ion iminio (**d**) y después de una transferencia de protón se genera al hemiaminal (**e**). El curso de la reacción podría

²²No se realizaron experimentos suficientes para determinar un mecanismo de reacción concreto. Se prevé que estos resultados serán objeto de estudio próximamente.

seguir hacia la hidrólisis de (**e**) para generar a la piperidina (**f**) liberando formaldehído²³ (Vía II) o hacia la oxidación del hemiaminal (**e**) posiblemente por parte del catión oxoammonio²⁴ para generar a **21a** (Esquema 9). Este protocolo es una alternativa sintética para la preparación de *N*-formilpiperidinas en condiciones libres de metales de transición.²⁵



Esquema 9 Obtención de la *N*-formilpiperidina **21a** en condiciones libres de metales de transición

Por otra parte, si la selectividad de la reacción hacia la oxidación del carbono exocíclico de **21** se favorece en las condiciones de reacción empleadas, se pensó que una forma de atenuar esta preferencia sería a través de la protonación *in situ* del nitrógeno de la amina.²⁶ Como la obtención de **21c** depende del intermediario 3-alcoxi-amino lactama **21b**, nos centramos en su preparación. Después de varios experimentos, los mejores resultados se obtuvieron cuando se emplearon 1.5 equiv de AcOH (45% de rendimiento de **21b**). A través de un proceso en dos etapas, **21b** se calentó a 140 °C en *t*-BuOH durante 14 h, obteniendo a

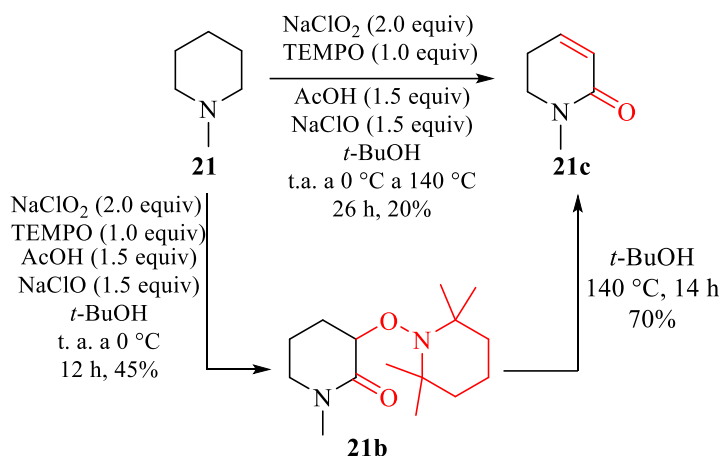
²³Yi, X.; Lei, S.; Liu, W.; Che, F.; Yu, C.; Liu, X.; Wang, Z.; Zhou, X.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4583-4587

²⁴De acuerdo con la literatura, las condiciones de reacción empleadas son compatibles para oxidar alcoholes primarios a aldehídos. La presencia del NaClO₂ y NaClO también podrían llevar a cabo el proceso de oxidación del hemiaminal.

²⁵Recientemente se reportó la preparación de *N*-formilpiperidinas catalizada con sales de cobre: Nakai, S.; Yatabe, T.; Suzuki, K.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y.; Hasegawa, J.-y.; Mizuno, N.; Yamaguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 16651-16659; *Angew. Chem.* **2019**, 131, 16804-16812

²⁶Mbofana, C. T.; Chong, E.; Lawniczak, J.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4258-4261

la piperidona α,β -insaturada **21c** en un rendimiento del 70%. Cuando la reacción se sometió al proceso *one-pot*, se obtuvo a **21c** en un rendimiento menor al 20% (Esquema 10).



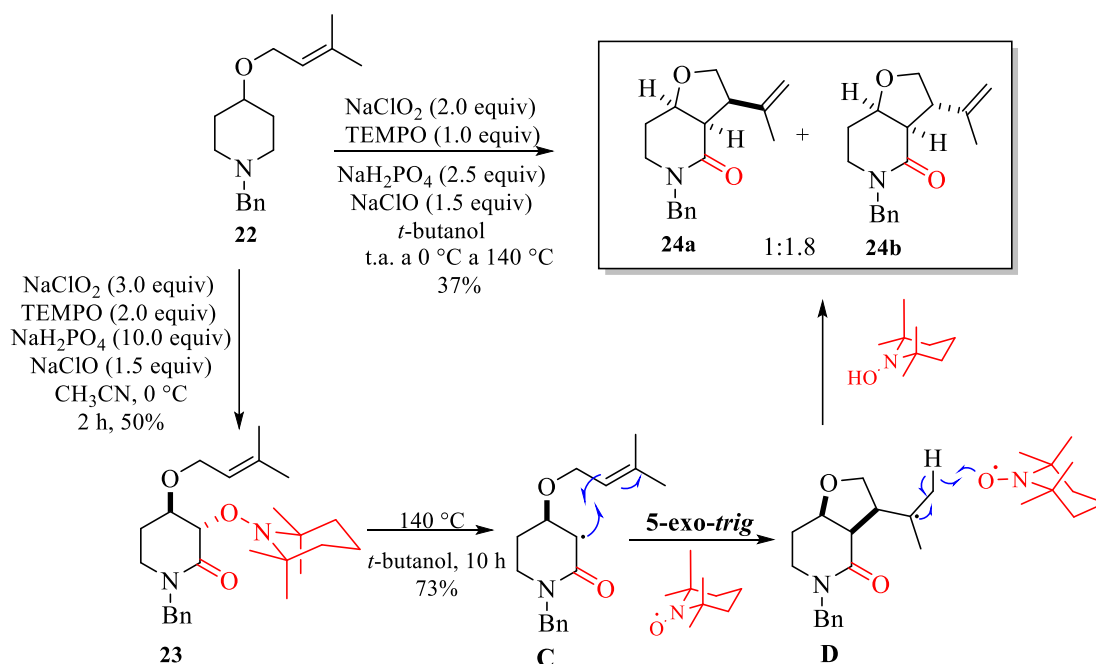
Esquema 10 Proceso en dos etapas para la obtención de la piperidona α,β -insaturada **21c**

1.4.1 Comprobación del mecanismo de reacción

Para demostrar la presencia del radical **B** en el medio de reacción, se pensó que podría ser atrapado por un doble enlace electrónicamente enriquecido y así obtener productos de ciclación intramolecular 5-*exo-trig* (Esquema 11).

Se preparó a la piperidina **22**,²⁷ y se sometió a las condiciones óptimas de triple funcionalización C(sp³)-H obteniendo así a los bicíclos *cis*-**24a** y *cis*-**24b** en un rendimiento del 37% y con una relación diastereoisomérica 1:1.8 (Esquema 11). Esto confirmó que el segundo paso de la reacción de triple funcionalización C(sp³)-H procede vía radicales libres. Cuando la reacción se realizó a través de un proceso en dos etapas, en el que primero se aisló a **23** (50%) y luego se calentó a 140 °C por 10 h, se obtuvieron a los bicíclos *cis*-**24a** y *cis*-**24b** en un rendimiento del 70% (Esquema 11).

²⁷Esta piperidina 4-sustituida ya ha sido preparada en otros trabajos por nuestro grupo de investigación



Esquema 11 Comprobación del mecanismo de reacción en la obtención de piperidonas α,β -insaturadas

1.4.2 Síntesis de piperidonas 4-sustituidas y 3,4-disustituidas

Teniendo bien establecido el método de triple funcionalización C(sp³)-H, exploramos la posibilidad de emplear a las piperidonas α,β -insaturadas como intermediarios para la difuncionalización en C3 y C4 a través de un proceso secuencial de adición conjugada 1,4/captura electrofílica. Sin embargo, el desafío asociado con este enfoque es la baja reactividad intrínseca de las piperidonas α,β -insaturadas hacia adiciones conjugadas con reactivos de Grignard.

Se ha documentado el incremento de la reactividad de estas especies frente a nucleófilos a través de la desactivación electrónica en el átomo de N²⁸ (**E**) o a través de la

²⁸(a) Shao, C.; Yu, H.-J.; Wu, N.-Y.; Tian, P.; Wang, R.; Feng, C.-G.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 788-791 (b) Cottet, P.; Müller, D.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 828-831 (c) Pace, V.; Rae, J. P.; Procter, D. J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 476-479 (d) Nagashima, H.; Ozaki, N.; Washiyama, M.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 657-660

presencia de un grupo electroatractor en el C α ²⁹ (**F**). Por otro lado, son pocos los reportes de adición conjugada 1,4 sobre piperidonas α,β -insaturadas del tipo **G**³⁰ (Figura 2).

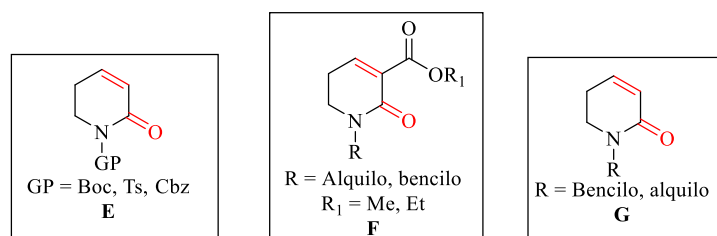


Figura 2 Diferentes aceptores de Michael derivados de piperidonas α,β -insaturadas

Por tanto, se optó por realizar la adición conjugada 1,4, empleando ácidos de Lewis y reactivos de Grignard como nucleófilos bajo las condiciones de reacción reportadas por Wright y Trzupek,³¹ quienes también emplean sales de cobre (I).

Se seleccionó como sustrato de prueba a **15** y los ensayos realizados están representados en la Tabla 2. El primer ensayo involucró el tratamiento de **15** con CuBr·SMe₂ (2 equiv), cloruro de alilmagnesio (5 equiv) y TMSCl (2 equiv) en THF a 0 °C. Después de 2 h de reacción no se observó la presencia de materia prima. El espectro de RMN-¹H del crudo de reacción mostró varias señales que no correspondían a las del producto esperado. Al emplear *p*-F-PhMgBr en las mismas condiciones de reacción del ensayo 1 se obtuvo al producto de adición conjugada 1,4 (**25**) en un rendimiento del 17% después de la purificación por columna cromatográfica, junto con subproductos que no fueron identificados (ensayo 2). En un siguiente ensayo se obtuvo a **25** en un rendimiento del 33% al prescindir de la sal de cobre (ensayo 3). En el ensayo 4, se obtuvo a **25** en un rendimiento del 37%, similar al ensayo 3, pero con menos equivalentes de *p*-F-PhMgBr y en una hora de reacción. Cuando se probaron 1.7 equiv de TMSCl se logró obtener a **25** en un rendimiento del 96% (ensayo 5). Con estos resultados se demostró la efectividad del TMSCl como activador del sistema π conjugado para promover la adición conjugada 1,4 en piperidonas α,β -insaturadas.

²⁹Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J.; Lago, E.; Molins, E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 611-614

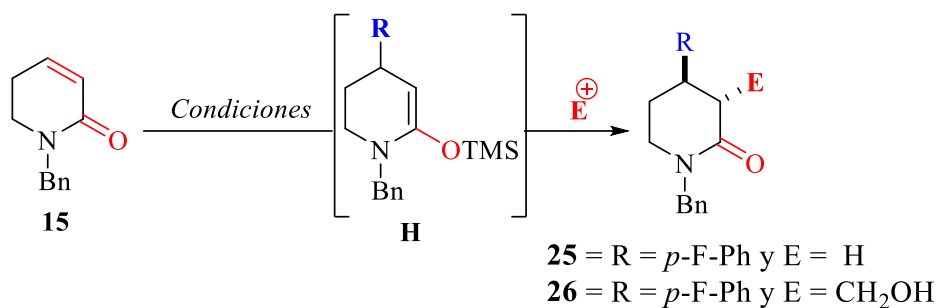
³⁰(a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3243-3245 (b) Wright, S. W.; Choi, C.; Chung, S.; Boscoe, B. P.; Drozda, S.; Mousseau, J. J.; Trzupek, J. D. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5204-5207

³¹Wright, S. W.; Choi, C.; Chung, S.; Boscoe, B. P.; Drozda, S. E.; Mousseau, J. J.; Trzupek, J. D. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5204-5207

Como la reacción transcurre a través de la formación de un intermediario *trimetilsilienol-eter* (**H**), se pensó emplear un electrófilo diferente al H⁺ y así atrapar el enolato, lo cual nos llevaría a desarrollar un proceso de captura electrofílica, y generar así a las piperidonas 3,4-disustituidas.

Se seleccionó al paraformaldehído (HCHO) como electrófilo de estudio. Para el primer ensayo se emplearon 4 equivalentes de HCHO (en una suspensión en THF), el cual se agregó a la reacción una hora después de haber agregado el reactivo de Grignard. Luego de 6 h, se obtuvo a la piperidona 3,4-disustituida **26** en un rendimiento del 58% con una estereoquímica relativa *trans*, lo que se determinó de acuerdo con las constantes de acoplamiento (ensayo 6), siendo el único producto observado. Con este resultado se había obtenido a un intermediario clave en la síntesis de alcaloides no naturales bioactivos. En busca de un mejor rendimiento, se pasó de 4 equiv a 6.5 equiv de paraformaldehído, identificando a **26** después de 6 h en un rendimiento del 66% (ensayo 7). Dado que el número de equivalentes del electrófilo empleado ya era considerablemente grande, en el siguiente ensayo se estudió el efecto del incremento de la temperatura. Después de identificar al producto de adición conjugada 1,4 mediante CCF, la mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite a 40 °C y luego se adicionó el electrófilo. La reacción se completó después de 4 h produciendo a **26** en un 67% de rendimiento (ensayo 8). Si bien los rendimientos fueron similares en los ensayos 7 y 8, se logró disminuir el tiempo de reacción.

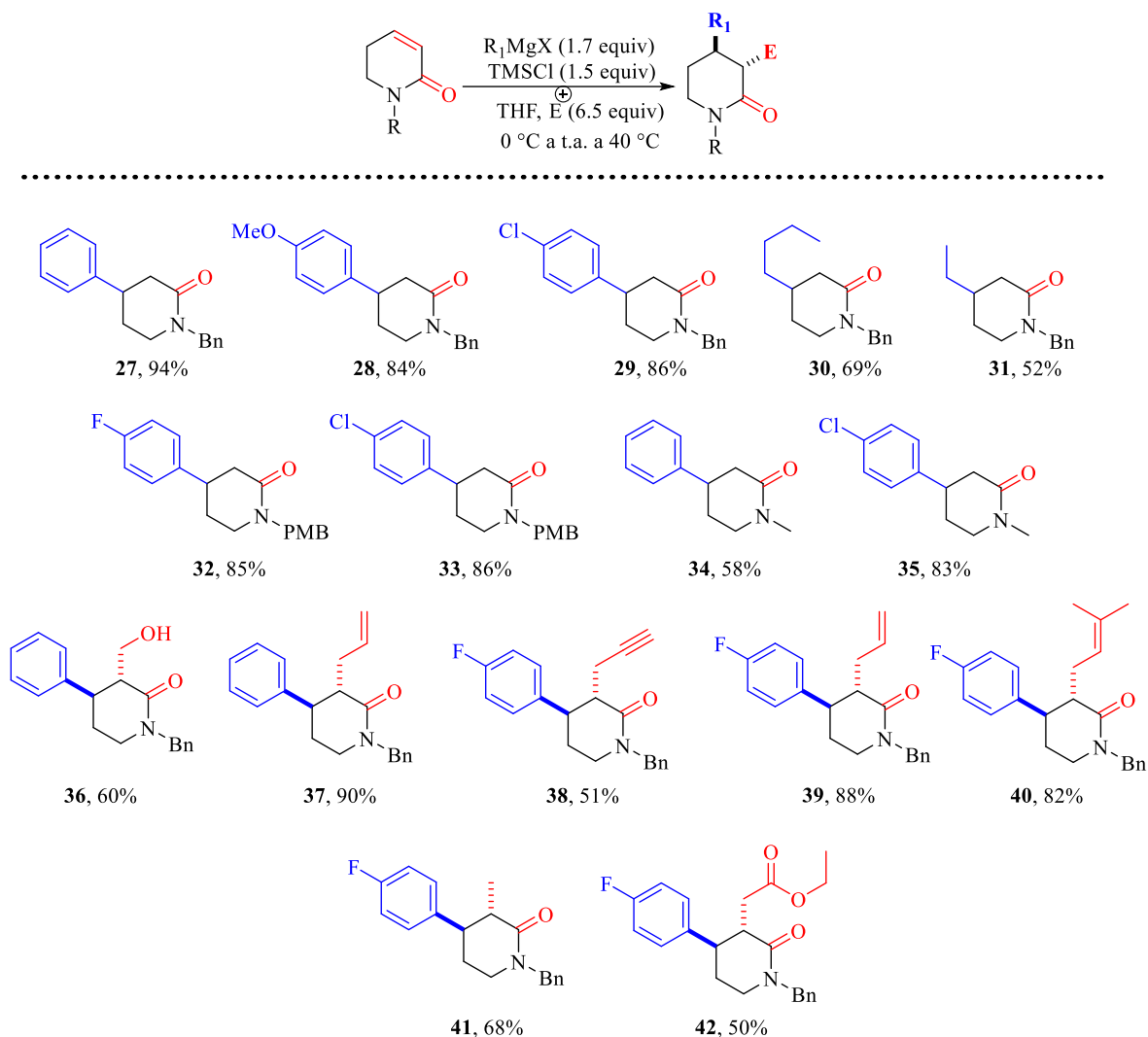
Tabla 2 Condiciones de reacción para el proceso secuencial de adición conjugada 1,4/captura electrofílica



Ensayo ^a	AL	RMgX	Sal de Cu	E ⁺ (CH ₂ O) ^b	T (°C)	t (h)	Producto/Rdto %
1	TMSCl, 2.0 equiv	AlilMgCl, 5.0 equiv	CuBr·SMe ₂ , 2.5 equiv		0 a t.a.	2	- ^c
2	TMSCl, 2.0 equiv	<i>p</i> -F-PhMgBr, 5.0 equiv	CuBr·SMe ₂ , 2.5 equiv		0 a t.a.	12	25 (17%)
3	TMSCl, 2.0 equiv	<i>p</i> -F-PhMgBr, 5.0 equiv			0 a t.a.	12	25 (33%) ^d
4	TMSCl, 2.0 equiv	<i>p</i> -F-PhMgBr, 1.5 equiv			0 a t.a.	1	25 (37%)
5	TMSCl, 1.7 equiv	<i>p</i> -F-PhMgBr, 1.5 equiv			0 a t.a.	1	25 (96%)
6	TMSCl, 1.7 equiv	<i>p</i> -F-PhMgBr, 1.5 equiv		4.0 equiv	0 a t.a.	7	26 (58%)
7	TMSCl, 1.7 equiv	<i>p</i> -F-PhMgBr, 1.5 equiv		6.5 equiv	0 a t.a.	6	26 (66%)
8	TMSCl, 1.7 equiv	<i>p</i> -F-PhMgBr, 1.5 equiv		6.5 equiv	0 a t.a. a 40	4	26 (67%)

^aTodos los experimentos se realizaron en THF como disolvente. ^bSe adicionó una suspensión de CH₂O en THF a la mezcla de reacción gota a gota. ^cMezcla compleja de productos. ^dSe recuperó un poco de **15**.

Establecidas las condiciones óptimas para la reacción secuencial de adición conjugada 1,4/captura electrofílica se ejecutaron distintos experimentos en los cuales se evaluaron diferentes nucleófilos y electrófilos para su incorporación en las posiciones C3 y C4 sobre diferentes piperidonas α,β-insaturadas (Esquema 12).



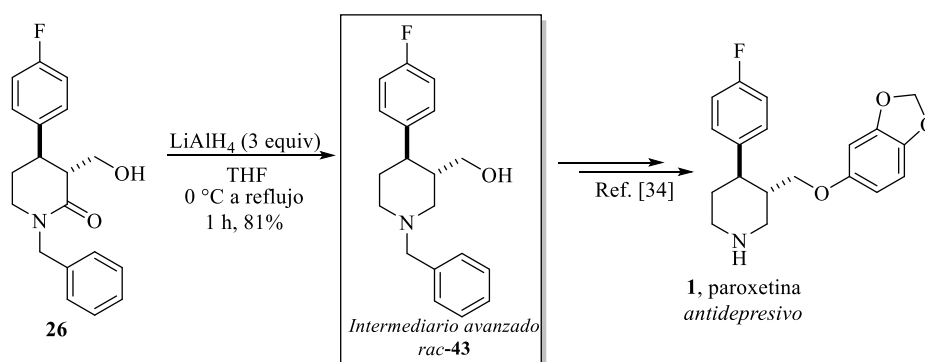
Esquema 12 Preparación de piperidonas 4-sustituidas y piperidonas 3,4-disustituidas a través de la reacción secuencial de adición conjugada 1,4/captura electrofílica

Se obtuvieron a las piperidonas 4-sustituidas **27-35** en rendimientos que van de moderados a buenos que oscilan entre 52% y 94%. Los mejores resultados se obtuvieron con reactivos de Grignard derivados de arilos. Por el contrario, los reactivos de Grignard alquílicos no fueron tan compatibles con las condiciones de reacción y los rendimientos fueron menores al 70%. También se prepararon piperidonas *trans*-3,4-disustituidas en moderados y buenos rendimientos que van del 50% al 90%. Se emplearon diferentes electrófilos derivados de halogenuros de alquilo, en los cuales los derivados de alilo y de 3,3-dimetilalilo ofrecieron los mejores rendimientos que van del 82 al 90%.

1.4.3 Síntesis de alcaloides no naturales farmacéuticamente activos

Finalmente, se demostró la efectividad de este protocolo de dos etapas de triple funcionalización C(sp³)-H seguida de la adición conjugada 1,4-/captura electrofílica en la preparación de 4 alcaloides farmacéuticamente activos como la paroxetina, femoxetina, Roche-1 y vesamicol.

La paroxetina³² (**1**, PAXIL® o SEROTAX®) forma para del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), y es el ISRS más medicado y terapéuticamente más efectivo, gracias a su amplio perfil de tolerabilidad ya que no produce efectos secundarios graves. La paroxetina es recetada para tratar la depresión, trastorno de pánico, fobia social, trastorno de estrés postraumático y trastorno disfórico premenstrual.³³ Por su relevancia biológica en terapia antidepresiva, se sintetizó el intermediario avanzado de la paroxetina **43**. La síntesis consistió en la reducción del carbonilo de la piperidona *trans*-3,4-disustituida **26**, previamente preparada como mezcla racémica (ver Tabla 2, ensayo 8). La piperidona **26** se trató con LiAlH₄ en THF a temperatura de reflujo y después de 1 h de reacción, produjo a la piperidina *trans*-3,4-disustituida **43**³⁴ en un rendimiento del 81% (Esquema 13), la cual es el intermediario sintético avanzado de la paroxetina.



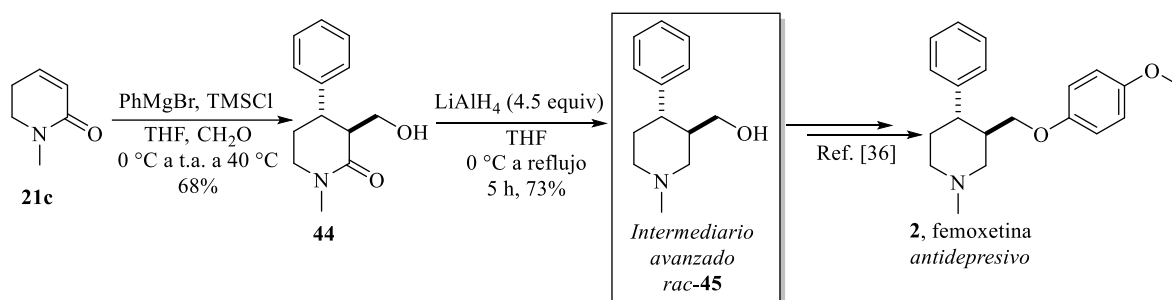
Esquema 13 Síntesis del intermediario avanzado de la paroxetina **43**

³²Dechant, K. L.; Clissold, S. P. *Drug* **1991**, *41*, 225-253

³³(a) Engelstoft, M.; Hansen, J. B. *Acta Chemica Scandinavica* **1996**, *50*, 164-169 (b) Gunasekara, N. S.; Noble, S.; Benfield, P. *Drugs* **1998**, *55*, 85-120 (c) Lund, J.; Christensen, J. A.; Bechgaard, E.; Molander, L.; Larsson, H. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* **1979**, *44*, 177-184

³⁴(a) Cossy, J.; Mirguet, O.; Gomez Pardo, D.; Desmurs, J.-R. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3543-3551 (b) Czibula, L.; Nemes, A.; Sebök, F.; Szántay, Jr. C.; Mák, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3336-3339 (c) Greenhalgh, D. A.; Simpkins, N. S. *Synlett* **2002**, *12*, 2074-2076

La femoxetina **2** es un antidepresivo análogo de la paroxetina perteneciente al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT). La femoxetina destaca por tener efectos anticolinérgicos débiles comparado con antidepresivos tricíclicos como la imipramina y la amitriptilina, además es menos tóxico y especialmente menos cardiotoxico.³⁵ Dada la importancia de la femoxetina **2** en el tratamiento de enfermedades neurológicas, se preparó el intermediario avanzado **45** a través del protocolo de triple funcionalización C(sp³)-H seguida de la adición conjugada 1,4-/captura electrofílica. La síntesis inició con la piperidona α,β -insaturada **21c**, la cual se sometió a la reacción secuencial de adición conjugada 1,4/captura electrofílica, en presencia de PhMgBr y paraformaldehído. Después de 6 h de reacción se produjo la piperidona *trans*-3,4-disustituida racémica **44** en un rendimiento del 68%. Finalmente la reducción del carbonilo de la piperidona **44** con LiAlH₄ generó al intermediario avanzado de la femoxetina **45**³⁶ en un rendimiento del 73% (Esquema 14).



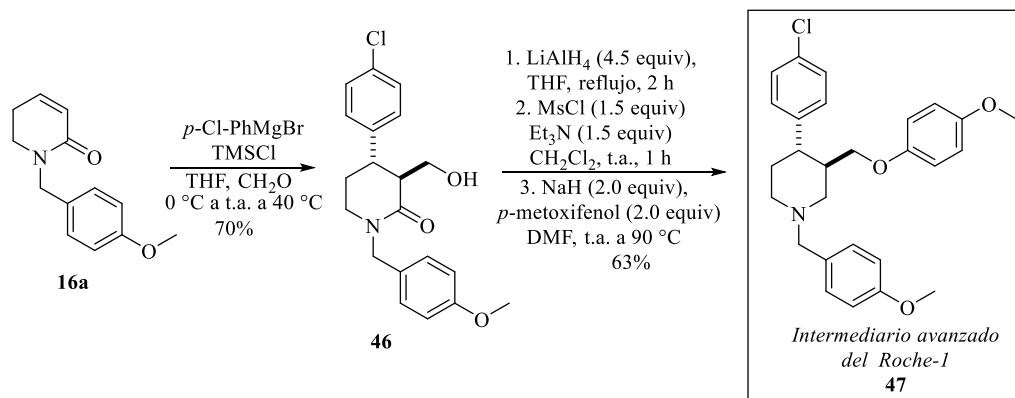
Esquema 14 Preparación del intermediario avanzado de la femoxetina **45**

El Roche-1 es un alcaloide sintético empleado para inhibir la renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), proteína responsable del incremento de la presión arterial y de otras enfermedades cardiovasculares y renales. Se preparó al intermediario avanzado del Roche-1 con la reacción secuencial de adición conjugada 1,4/captura electrofílica sobre la piperidona α,β -insaturada **16a**, usando bromuro de *p*-clorofenilmagnesio, TMSCl y paraformaldehído, y después de 7 h de reacción se obtuvo la piperidona *trans*-3,4-disustituida racémica **46** en un rendimiento del 70%. La incorporación del fragmento *p*-metoxifenóxido se realizó

³⁵Reebye, P. N.; Yiptong, C.; Samsoon, J.; Schulsinger, F.; Fabricius, J. *Pharmacopsychiatry* **1982**, 15, 164-169

³⁶Christensen, J.A.; Engelstoft, M.; Schaumburg, K.; Schou, H.; Wätjen, F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 5151-5152

mediante tres reacciones consecutivas de las cuales sólo se purificó la última reacción. Se redujo el carbonilo de **46** con LiAlH₄ en THF a reflujo. El crudo de reacción se empleó para la siguiente reacción que consistió en la transformación del alcohol primario al correspondiente mesilato. Por último, a través de una reacción S_N2 sobre el mesilato, se incorporó al fragmento *p*-metoxifenóxido rindiendo al intermediario avanzado Roche-1 (**47**) (Esquema 15).

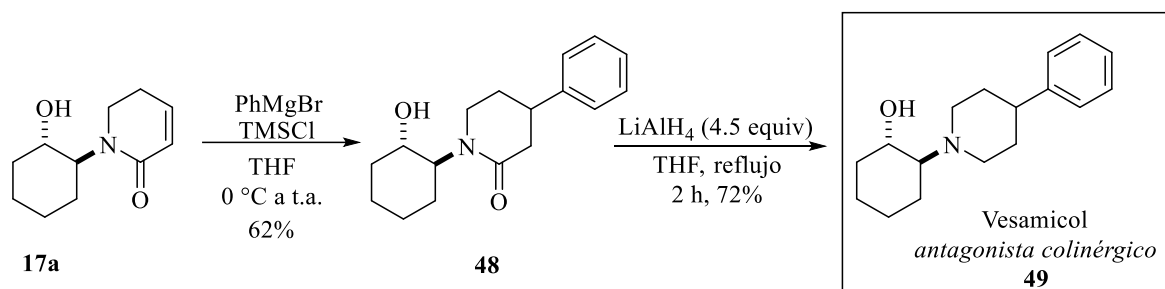


Esquema 15 Síntesis del intermediario avanzado del Roche-1 **47**

Para la síntesis del vesamicol **49** se empleó a la piperidona α,β -insaturada **17a**, la cual se trató en las condiciones establecidas de adición conjugada 1,4 en presencia de PhMgBr y TMSCl, después de 1 h de reacción se aisló a **48** en un rendimiento del 62%. La reducción del carbonilo de la piperidona con LiAlH₄ produjo al vesamicol **49** en un rendimiento del 73% (Esquema 16). Cabe mencionar que el vesamicol³⁷ es un inhibidor del transporte vesicular de acetilcolina empleado para el diagnóstico oportuno de desórdenes neurodegenerativos y que por su selectividad ha inspirado el desarrollo de nuevos análogos.³⁸

³⁷Parsons, S. M.; Bahr, B. A.; Rogers, G. A.; Clarkson, E. D.; Noremborg, K.; Hicks, B. W. *Prog. Brain Res.* **1993**, 98, 175-181

³⁸Wenzel, B.; Sorger, D.; Heinitz, K.; Sheunemann, M.; Schliebs, R.; Steinbach, J.; Sabri, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, 40, 1197-1205



Esquema 16 Síntesis del vesamicol a partir de la adición conjugada 1,4 sobre 17a

1.5 Conclusiones

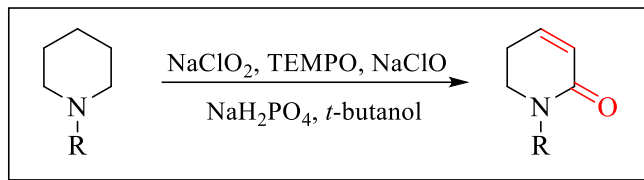
- Se logró desarrollar un nuevo método de funcionalización C(sp³)-H en sitios remotos de anillos de piperidinas a través de un proceso de triple funcionalización C(sp³)-H de piperidinas a sus correspondientes piperidonas α,β -insaturadas mediante el uso de agentes oxidantes baratos e inocuos con el medio ambiente como el NaClO₂, NaClO y TEMPO.
- Se llevó a cabo una reacción secuencial de adición conjugada 1,4/captura electrofílica en piperidonas α,β -insaturadas para obtener piperidonas 4-sustituidas y piperidonas *trans*-3,4-disustituidas. La baja reactividad de las piperidonas α,β -insaturadas frente a las reacciones de adición conjugada 1,4 con reactivos de Grignard se compensó con el uso de TMSCl como ácido de Lewis.
- La efectividad de este protocolo se demostró al preparar cuatro diferentes alcaloides no naturales farmacéuticamente activos. Este trabajo se suma a un conjunto creciente de métodos desarrollados en los que el uso de la triada oxidante NaClO₂/NaClO/TEMPO permite la funcionalización selectiva C(sp³)-H en aminas cíclicas.

1.6 Generalidades

Los reactivos comercialmente disponibles se adquirieron en Sigma Aldrich y se usaron sin purificación previa. Los disolventes se suministraron de un proveedor comercial (Meyer y Sigma Aldrich) y se destilaron en atmósfera de argón a partir de sodio y benzofenona (THF) o hidruro de calcio (CH₂Cl₂, DMF). Las reacciones de oxidación se realizaron en atmósfera de aire y los disolventes utilizados no fueron anhidros. Las reacciones de oxidación se llevaron a cabo en un tubo sellado y se calentaron en un baño de aceite a 140 °C. La temperatura se reguló con un termómetro digital de contacto. A menos que se indique lo contrario, las reacciones sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo en atmósfera de argón en material de vidrio secado en horno y disolventes secos y recién destilados. Las reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina (CCF). Las purificaciones de los productos se realizaron mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (230-400 poro). Los puntos de fusión no se corrigieron y se llevaron a cabo en un aparato de punto de fusión Fisher-Scientific 12-144. Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker-500 (500 MHz) utilizando TMS como referencia interna para ¹H (0.0 ppm) y CDCl₃ para ¹³C (77.16 ppm). Escala relativa en partes por millón (ppm) para el desplazamiento químico (δ), Hz para constantes de acoplamiento (*J*). Los patrones de división se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; q, cuarteto; m, multiplete; dd, doblete doblete; a, ancha; y sus combinaciones. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en el espectrómetro de masas AccuTOFTM y se adquirieron en modo de ionización por electropulverización (ESI) utilizando un analizador de masas TOF o en modo de bombardeo atómico rápido (FAB) utilizando un analizador de masas QMS.

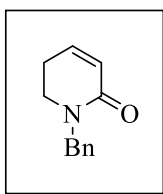
1.7 Parte experimental

Procedimiento general de triple funcionalización selectiva C(sp³)-H



En un tubo sellado de 13 mL provisto de una barra magnética se adicionó NaClO₂ (0.6 mmol), NaH₂PO₄ (0.75 mmol), TEMPO (0.3 mmol), piperidina (**16-22**) (0.3 mmol) y *t*-butanol (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 5 min, después se adicionó NaClO (1.5 mL, 3% aq). La mezcla de reacción se agitó a 5 °C hasta consumirse la materia prima. Después, el tubo se selló con el tapón de rosca de teflón y se calentó a 140 °C en un baño de aceite por 14 h. Luego de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó una disolución saturada de NaOH (2 mL), se observó la precipitación de un sólido blanco. Después, se agregó EtOAc y una disolución saturada de NH₄Cl. Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice y con una mezcla de hexano/EtOAc como eluyente.

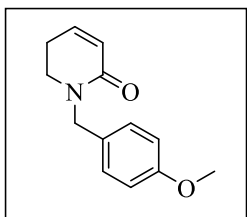
1-Bencil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (**15**)³⁹



Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.66 g (64%) de **15** como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.33 (tdd, *J* = 7.0, 4.0, 2.0 Hz, 2H), 3.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.63 (s, 2H), 6.01 (dt, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (dt, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 24.3, 44.7, 49.8, 125.5, 127.5, 128.1, 128.7, 137.6, 139.6, 164.7.

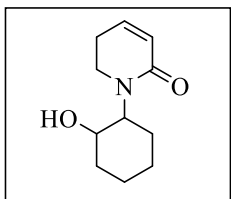
³⁹Senda, T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6852-6856

1-(p-Metoxibencil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (16a)⁴⁰



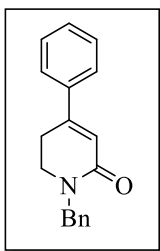
El compuesto **16a** se obtuvo de **16**.⁴¹ Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.72 g (54%) de **16a** como un sólido blanco. P.f. = 59-61 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.32 (tdd, *J* = 7.5, 4.0, 2.0 Hz, 2H), 3.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.57 (s, 2H), 5.99 (dt, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 6.55 (dt, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 6.86 (aparente d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.22 (aparente d, *J* = 9.0 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 24.2, 44.4, 49.0, 55.3, 113.9, 125.4, 129.4, 129.5, 139.6, 158.9, 164.6.

1-(2-Hidroxiciclohexil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (17a)



El compuesto **17a** se obtuvo de **17**.⁴² pero usando NaClO₂ (1.2 mmol) y NaH₂PO₄ (1.2 mmol). Eluyente (CH₂Cl₂/MeOH, 98:2). Se obtuvieron 0.10 g (64%) de **17a** como un cristal incoloro. P.f. = 102-104 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (m, 1H), 1.41 (m, 3H), 1.76 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 2.24 (a, 1H), 2.37 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.50 (td, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 12.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 5.98 (dt, *J* = 9.5, 1.5 Hz, 1H), 6.57 (dt, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 24.6, 24.7, 25.1, 28.8, 35.2, 39.8, 58.3, 70.8, 126.0, 139.4, 166.0. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₁H₁₈NO₂ 196.1337; encontrada 196.1342.

1-Bencil-4-fenil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (18a)



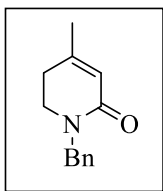
El compuesto **18a** se obtuvo de **18**.¹⁸ Eluyente (hexano/EtOAc, 6:1). Se obtuvieron 0.10 g (64%) de **18a** como un sólido blanco. P.f. = 105-107 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.74 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 7.33 (m, 8H), 7.49 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 26.6, 44.6, 49.6, 119.8, 125.8, 127.5, 128.1, 128.7, 128.8, 129.6, 137.5, 137.5, 149.3, 165.3. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₈H₁₈NO 264.1388; encontrada 264.1384.

⁴⁰Huang, D.; Szweczyk, S. M.; Zhang, P.; Newhouse, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5669-5674

⁴¹Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synthesis* **2018**, *50*, 2878-2886

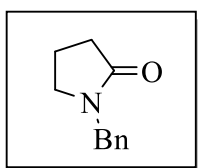
⁴²Azizi, N.; Saidi, M. R. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3649-3651

1-Bencil-4-metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (19a)



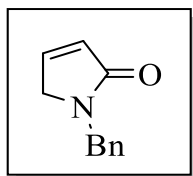
El compuesto **19a** se obtuvo de **19**.¹⁸ Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.051g (60%) of **19a** como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.90 (s, 3H), 2.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 7.29 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 22.9, 29.4, 44.5, 49.5, 120.6, 127.4, 128.0, 128.6, 137.7, 150.9, 165.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ calculada para C₁₃H₁₆NO 202.1231; encontrada 202.1224.

1-Bencilpirrolidin-2-ona (20c)⁴³



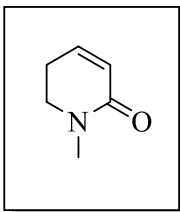
Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.035 g (33%) de **20c** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.00 (m, Hz, 2H), 2.45 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.30 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 17.8, 30.1, 46.7, 127.7, 128.2, 128.8, 136.7, 175.1.

1-Bencil-1,5-dihidro-2H-pirrol-2-ona (20a)



Mediante un proceso de dos pasos. Siguiendo el protocolo desarrollado por Sartillo-Piscil y Osorio-Nieto,¹⁹ se preparó la 3-alcoxi-amino lactama **20b** (0.4 mmol), la cual se adicionó a un tubo sellado con *t*-butanol (5.6 mL) y se calentó a 145 °C por 21 h. Después, el tubo se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.029 g (43%) de **20a** como un aceite anaranjado. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.80 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.16 (dt, J = 6.0, 1.8 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 6.0, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 46.0, 52.2, 127.6, 127.9, 128.00, 128.8, 137.3, 142.8.

1-Metil-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (21c)

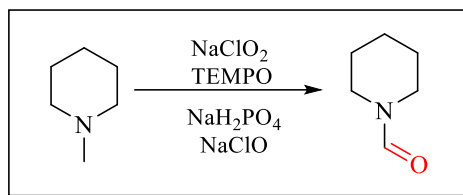


Empleando NaClO₂ (1.2 mmol), TEMPO (0.39 mmol) y AcOH (0.45 mmol). Eluyente (hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvieron 0.070 g (20%) de **21c** como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.40 (tdd, J = 7.5, 4.5, 2.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 3.42 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 5.92 (dt, J = 9.5, 2.0

⁴³Yang, Y.-H.; Shi, M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8645-8648

Hz, 1H), 6.54 (dt, $J = 9.5, 4.5$ Hz, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 24.0, 34.5, 47.5, 125.3, 139.3, 165.1. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ calculada para C₆H₁₀NO 112.0762; encontrada 112.0764.

Procedimiento general para la obtención de N-formilpiperidina (21a)

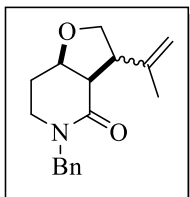


A una mezcla en agitación de NaClO₂ (0.18 g, 2.0 mmol), NaH₂PO₄ (0.35 g, 2.5 mmol) y TEMPO (0.16 g, 1.0 mmol) en *t*-butanol o CH₃CN (7 mL) a 0 °C, se adicionó *N*-metilpiperidina (0.12 mL, 1.0 mmol). Después de 5 min, se agregó NaClO (1.25 mL, 3% aq). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 3.5 h. Después de este tiempo, se agregó una disolución saturada de NaOH hasta observar la formación de sólidos en el medio de reacción. Luego, se agregó EtOAc (8 mL) y una disolución saturada de NH₄Cl hasta observar la disolución de los sólidos previamente formados. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvieron 0.08 g de **21a** (70%) como un aceite incoloro.⁴⁴ RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.56 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 3.31 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.48 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 24.8, 25.1, 26.6, 40.7, 46.9, 160.9.

⁴⁴Nakai, S.; Yatabe, T.; Suzuki, K.; Sasano, Y.; Iwabuchi, Y.; Hasegawa, J.; Mizuno, N.; Yamaguchi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 131, 2-11

Comprobación del mecanismo de reacción

(3*R***S**,3*aR**,7*aR**)-5-Bencil-3-(prop-1-en-2-il)hexahidrofuro[3,2-c]piridin-4(2*H*)-ona (24*a*/24*b*)



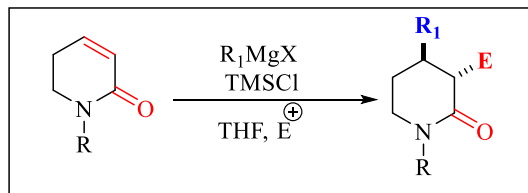
Siguiendo el protocolo desarrollado por Sartillo-Piscil y Romero-Ibañez,¹⁸ se preparó la 3-alcoxi-amino lactama **23** (0.2 mmol), la cual se adicionó a un tubo sellado con *t*-butanol (1.3 mL) y se calentó a 140 °C por 12 h. Después, el tubo se enfrió a temperatura ambiente y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.037 g de **24a/24b** (73%).

Mediante el procedimiento general de triple funcionalización selectiva C(sp³)-H, los compuestos **24a/24b** se obtuvieron de **22** con un 37% de rendimiento.

24a: Aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.83 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.96 (dc, *J* = 14.5, 4.0 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J* = 7.0, 6.0 Hz, 1H), 3.07 (m, 2H), 3.43 (ddd, *J* = 12.5, 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 6.5, 3.5, 3.5 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 7.29 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 21.0, 28.0, 42.2, 49.0, 50.7, 52.6, 71.5, 75.8, 112.5, 127.6, 128.2, 128.7, 137.3, 143.4, 170.6. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₇H₂₂NO₂ 272.1650; encontrada 272.1645.

24b: Aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.81 (dddd, *J* = 14.5, 11.5, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H), 2.02 (dc, *J* = 14.0, 3.5 Hz, 1H), 3.05 (dddd, *J* = 12.5, 4.5, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.16 (c, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 1H), 3.44 (td, *J* = 12.5, 3.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 4.38 (ddd, *J* = 6.0, 3.5, 3.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 7.28 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 24.0, 28.1, 42.5, 48.8, 50.4, 50.7, 71.8, 76.7, 111.3, 127.6, 128.4, 128.6, 137.2, 144.2, 168.1. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₇H₂₂NO₂ 272.1650; encontrada 272.1640.

Procedimiento general de adición conjugada 1,4/captura electrofílica

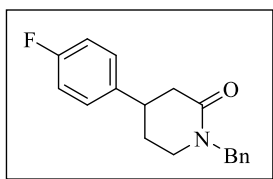


A una disolución en agitación de piperidona α,β -insaturada (1.6 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C y bajo atmosfera inerte, se agregó TMSCl (2.7 mmol). Después de 10 min, se agregó el reactivo de Grignard (2.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego de este tiempo, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C y luego se adicionó el correspondiente electrófilo (10.4 mmol). El curso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF) hasta observar el consumo de la materia prima. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se adicionó a la mezcla de reacción una disolución saturada de NH_4Cl . Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 8 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice y como eluyente una mezcla de disolventes hexano/EtOAc.

Para el caso de las piperidonas 4-sustituidas, no se empleó un electrófilo, solamente se usó una disolución saturada de NH_4Cl .

Para las piperidonas 3,4-disustituidas **26**, **36**, **44** y **46** se empleó una suspensión de paraformaldehído (10.4 mmol) en THF (2 mL).

1-(Bencil)-4-(p-fluorofenil)piperidin-2-ona (25**)**⁴⁵

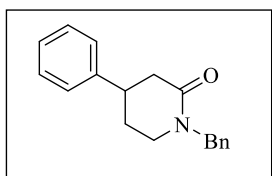


Eluyente (hexano/EtOAc, 4:1). Se obtuvieron 0.068 g (96%) de **25** como un sólido blanco. P.f. = 81-83 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.90 (dtd, J = 13.5, 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.54 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J = 17.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 3.09 (tdd, J = 11.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (m, 2H), 4.55 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.31 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl_3) δ : 30.4, 38.0, 39.7,

⁴⁵Senda, T.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6852-6856

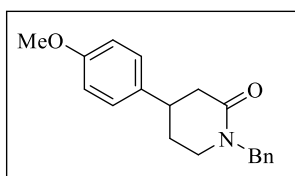
46.3, 50.1, 115.6 (d, $^2J_{CF}$ = 21.1 Hz), 127.6, 128.0 (d, $^3J_{CF}$ = 7.8 Hz), 128.2, 128.7, 137.1, 139.2 (d, $^4J_{CF}$ = 3.3 Hz), 161.7 (d, $^1J_{CF}$ = 243.4 Hz), 169.1.

1-(Bencil)-4-fenilpiperidin-2-ona (27)⁴⁵



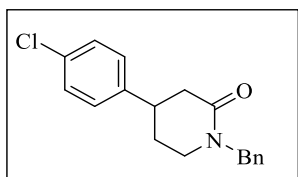
Eluyente (hexano/EtOAc, 4:1). Se obtuvieron 0.073 g (94%) de **27** como un sólido blanco. P.f. = 107-109 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.93 (dtd, J = 13.0, 11.0, 6.0 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.81 (ddd, J = 17.5, 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.10 (tdd, J = 11.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (m, 2H), 4.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 10H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.3, 38.7, 39.5, 46.4, 50.0, 126.6, 126.9, 127.5, 128.2, 128.7, 128.8, 137.2, 143.5, 169.3.

1-(Bencil)-4-(*p*-metoxifenil)piperidin-2-ona (28)



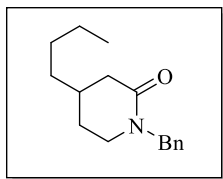
Eluyente (hexano/EtOAc, 4:1). Se obtuvieron 0.053 g (84%) de **28** como un sólido blanco. P.f. = 115-117 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.88 (dtd, J = 13.0, 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.5, 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.05 (tdd, J = 11.0, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 6.86 (aparente d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (aparente d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.30 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.5, 37.9, 39.8, 46.4, 50.1, 55.4, 114.1, 127.5, 127.5, 128.2, 128.7, 135.6, 137.2, 158.4, 169.5. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ calculada para C₁₉H₂₂NO₂ 296.1650; encontrada 296.1655.

1-(Bencil)-4-(*p*-clorofenil)piperidin-2-ona (29)⁴⁵



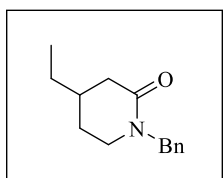
Eluyente (hexano/EtOAc, 4:1). Se obtuvieron 0.054 g (86%) de **29** como un cristal incoloro. P.f. = 111-113 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.90 (dtd, J = 13.0, 10.5, 6.0 Hz, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.54 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 3.08 (tdd, J = 11.0, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.28 (m, 2H), 4.55 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.12 (aparente d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (m, 7H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.2, 38.2, 39.5, 46.3, 50.1, 127.6, 128.0, 128.3, 128.7, 129.0, 132.6, 137.1, 141.9, 169.0.

1-(Bencil)-4-butilpiperidin-2-ona (30)



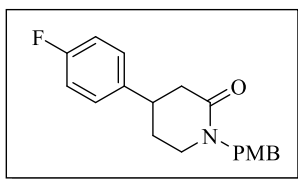
Eluyente (hexano/EtOAc, 6:1). Se obtuvieron 0.030 g (69%) de **30** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.89 (aparente t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (a, 6H), 1.40 (dtd, J = 13.0, 10.5, 6.0 Hz, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.06 (dd, J = 17.5, 10.5 Hz, 1H), 2.60 (ddd, J = 17.5, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 3.19 (m, 2H), 4.50 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 14.1, 22.8, 28.8, 29.2, 33.0, 35.4, 39.0, 46.5, 50.0, 127.4, 128.1, 128.6, 137.3, 169.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ calculada para C₁₆H₂₄NO 246.1857; encontrada 246.1846.

N-Bencil-4-etil-2-piperidinona (31)⁴⁶



Eluyente (hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvieron 0.04 g (52%) de **31** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.34 (quint, J = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (dtd, J = 13.0, 11.0, 6.5 Hz, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.07 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 17.5, 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.20 (m, 2H), 4.51 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 11.2, 28.5, 28.8, 34.8, 38.7, 46.6, 50.0, 127.4, 128.1, 128.7, 137.4, 170.0.

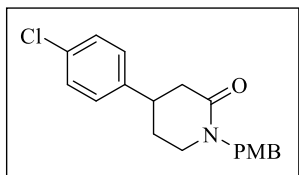
4-(p-Fluorofenil)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona (32)



Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.038 g (85%) de **32** como un sólido blanco. P.f. = 134-136 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.88 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 17.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 3.07 (tdd, J = 11.5, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.49 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 6.87 (aparente d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.00 (aparente t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.22 (aparente d, J = 8.5 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 30.4, 38.1, 39.8, 46.1, 49.5, 55.4, 114.1, 115.6 (d, $^2J_{CF}$ = 20.4 Hz), 128.1 (d, $^3J_{CF}$ = 7.8 Hz), 129.3, 129.7, 139.2 (d, $^4J_{CF}$ = 3.1 Hz), 159.1, 161.7 (d, $^1J_{CF}$ = 243.6 Hz), 169.0. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ calculada para C₁₉H₂₁FNO₂ 314.1556; encontrada 314.1558.

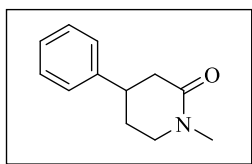
⁴⁶Pineschi, M.; Del Moro, F.; Gini, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2004**, 1244-1245

4-(*p*-Clorofenil)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona (33)



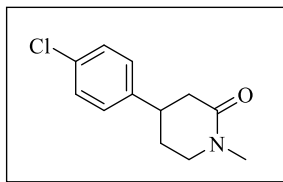
Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.064 g (86%) de **33** como un sólido blanco. P.f. = 91-93 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.88 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 17.5, 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.06 (tdd, *J* = 11.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.48 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 6.87 (aparente d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.11 (aparente d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (aparente d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (aparente d, *J* = 8.5 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.2, 38.2, 39.5, 46.0, 49.5, 55.4, 114.1, 128.0, 128.9, 129.2, 129.7, 132.6, 142.0, 159.1, 168.9. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₉H₂₁ClNO₂ 330.1260; encontrada 330.1269.

N-Metil-4-fenil-2-piperidinona (34)



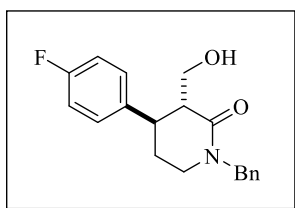
Eluyente (hexano/EtOAc/THF, 1:1:0.1). Se obtuvieron 0.045 g (58%) de **34** como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.98 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 17.5, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.10 (tdd, *J* = 11.5, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 3.33 (ddd, *J* = 12.0, 5.5, 3.5 Hz, 1H), 3.42 (aparente td, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.34 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.3, 34.6, 38.9, 39.4, 49.2, 126.6, 126.9, 128.8, 143.5, 169.5. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₂H₁₆NO 190.1124; encontrada 190.1094.

N-Metil-4-(*p*-clorofenil)-2-piperidinona (35)



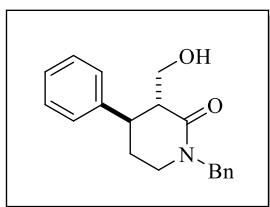
Eluyente (hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvieron 0.099 g (83%) de **35** como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.95 (dtd, *J* = 13.5, 11.0, 6.5 Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.45 (dd, *J* = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 2.70 (ddd, *J* = 17.5, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.08 (tdd, *J* = 11.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 3.32 (ddd, *J* = 12.5, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.42 (ddd, *J* = 12.5, 11.0, 5.0 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.30 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.2, 34.6, 38.3, 39.2, 49.0, 127.9, 128.9, 132.6, 141.9, 169.1. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₂H₁₅ClNO 224.0842; encontrada 224.0845.

trans-1-Bencil-4-(p-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidin-2-ona (26)⁴⁷



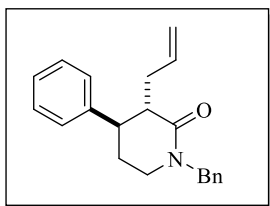
Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.30 g (67%) de **26** como un sólido blanco. P.f. = 151-153 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.00 (m, 2H), 2.66 (ddd, *J* = 11.5, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 2.83 (td, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.58 (ddd, *J* = 11.0, 7.5, 3.0 Hz, 1H), 3.68 (ddd, *J* = 11.0, 8.5, 3.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.30 (m, 3H), 7.36 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.7, 40.7, 46.6, 49.5, 50.2, 62.3, 115.8 (d, ²*J*_{CF} = 21.1 Hz), 127.8, 128.1, 128.6 (d, ³*J*_{CF} = 7.9 Hz), 128.9, 136.6, 138.2 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.0 Hz), 161.8 (d, ¹*J*_{CF} = 243.8 Hz), 172.7.

trans-1-Bencil-3-(hidroximetil)-4-fenilpiperidin-2-ona (36)



Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.3 g (60%) de **36** como un sólido blanco. P.f. = 171-173 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.03 (m, 2H), 2.72 (ddd, *J* = 11.5, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 2.81 (td, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.31 (ddd, *J* = 11.5, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.37 (td, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 11.0, 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 11.0, 8.5, 3.5 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.31 (m, 8H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.8, 41.6, 46.8, 49.6, 50.3, 62.5, 127.2, 127.3, 127.7, 128.1, 128.9, 129.0, 136.8, 142.6, 172.9. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₉H₂₂NO₂ 296.1650; encontrada 296.1682.

trans-1-Bencil-3-alil-4-fenilpiperidin-2-ona (37)

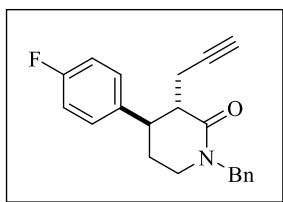


Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.05 g (90%) de **37** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.95 (m, 2H), 2.10 (ddd, *J* = 12.5, 8.5, 4.5 Hz, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 9.5, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.20 (dt, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.30 (m, 1H), 4.62 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.00 (aparente d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.07 (aparente d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.28 (m, 8H). RMN-

⁴⁷Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4305-4309

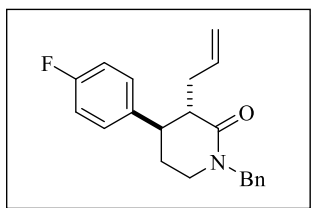
¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.4, 33.7, 42.4, 46.5, 47.4, 50.7, 117.8, 126.9, 127.3, 127.5, 128.2, 128.7, 128.8, 135.4, 137.4, 143.5, 171.3. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₂₁H₂₄NO 306.1857; encontrada 306.1850.

***trans*-1-Bencil-4-(*p*-fluorofenil)-3-(prop-2-in-1-il)piperidin-2-ona (38)**



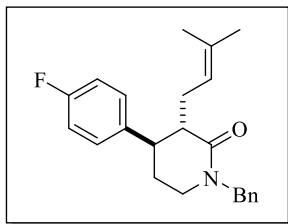
Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.04 g (51%) de **38** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.03 (m, 4H), 2.59 (dt, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 16.5, 4.5, 3.0 Hz, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.39 (td, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.03 (m, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.31 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 19.2, 30.1, 42.0, 46.8, 47.8, 50.9, 70.8, 81.8, 115.8 (d, ²*J*_{CF} = 21.1 Hz), 127.6, 128.2, 128.7, 128.7 (d, ³*J*_{CF} = 7.9 Hz), 137.1, 138.8 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.1 Hz), 161.9 (d, ¹*J*_{CF} = 243.8 Hz), 170.0. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₂₁H₂₁FNO 322.1607; encontrada 322.1596.

***trans*-1-Bencil-3-alil-4-(*p*-fluorofenil)piperidin-2-ona (39)**



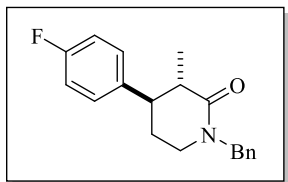
Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.040 g (88%) de **39** como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.84 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 9.5, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.89 (dt, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 12.0, 5.0, 3.5 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 7.24 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.6, 33.6, 41.7, 46.4, 47.6, 50.7, 115.6 (d, ²*J*_{CF} = 21.1 Hz), 117.8, 127.5, 128.2, 128.7, 128.8 (d, ³*J*_{CF} = 7.9 Hz), 135.3, 137.3, 139.2 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.3 Hz), 161.7 (d, ¹*J*_{CF} = 243.4 Hz), 171.1. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₂₁H₂₃FNO 324.1763; encontrada 324.1762.

trans-1-Bencil-3-(3-metilbut-2-en-1-il)-4-(p-fluorofenil)piperidin-2-ona (40)



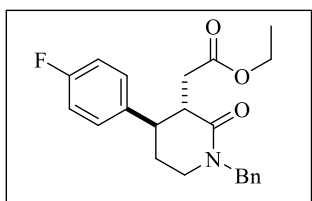
Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.06 g (82%) de **40** como un sólido blanco. P.f. = 66-68 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.47 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.92 (td, *J* = 10.5, 4.5, Hz, 1H), 3.18 (ddd, *J* = 8.5, 5.0, 3.5 Hz, 1H), 3.30 (ddd, *J* = 12.5, 10.5, 5.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.05 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.31 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 18.2, 26.1, 28.1, 30.7, 42.1, 46.5, 48.1, 50.7, 115.5 (d, ²*J*_{CF} = 21.0 Hz), 121.0, 127.5, 128.2, 128.7, 128.8 (d, ³*J*_{CF} = 7.9 Hz), 133.8, 137.4, 139.6 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.1 Hz), 161.7 (d, ¹*J*_{CF} = 243.5 Hz), 171.7. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₂₃H₂₇FNO 352.2076; encontrada 352.2077.

trans-1-Bencil-4-(p-fluorofenil)-3-metilpiperidin-2-ona (41)



Eluyente (hexano/EtOAc, 4:1). Se obtuvieron 0.045 g (68%) de **41** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.55 (dc, *J* = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 2.69 (m, 1H), 3.26 (dt, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 4.49 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 7.01 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 7.32 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 16.1, 30.8, 43.4, 46.4, 46.5, 50.6, 115.6 (d, ²*J*_{CF} = 21.1 Hz), 127.5, 128.2, 128.6 (d, ³*J*_{CF} = 7.9 Hz), 128.8, 137.4, 139.6 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.3 Hz), 161.7 (d, ¹*J*_{CF} = 243.4 Hz), 172.5. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₁₉H₂₁FNO 298.1607; encontrada 298.1595.

Etil 2-(trans-1-bencil-4-(p-fluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il)acetato (42)

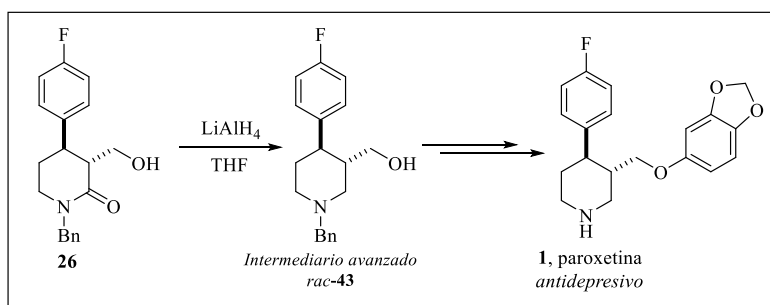


Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.040 g (50%) de **42** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.36 (dd, *J* = 16.5, 5.0 Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 3.12 (td, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.29 (ddd, *J* = 12.0, 5.0, 3.0 Hz, 1H), 3.41 (td, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.32 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 14.3, 31.3, 33.7, 43.1, 45.4, 46.6, 50.6, 60.6, 115.9 (d,

$^2J_{CF} = 21.1$ Hz), 127.5, 128.2, 128.7, 128.8 (d, $^3J_{CF} = 7.9$ Hz), 137.2, 138.8 (d, $^4J_{CF} = 3.3$ Hz), 161.9 (d, $^1J_{CF} = 243.9$ Hz), 170.9, 172.6. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calculada para C₂₂H₂₅FNO₃ 370.1818; encontrada 370.1804.

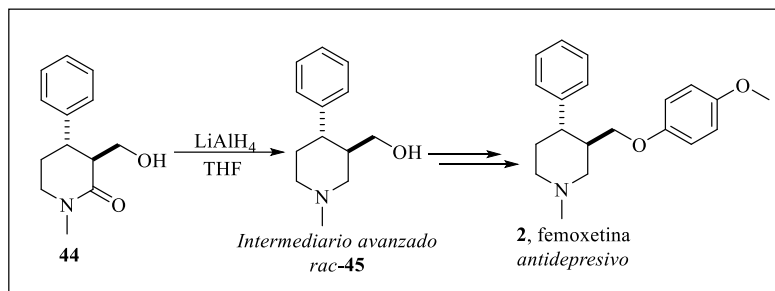
Síntesis de alcaloides farmacéuticamente activos

- Intermediario avanzado de la paroxetina



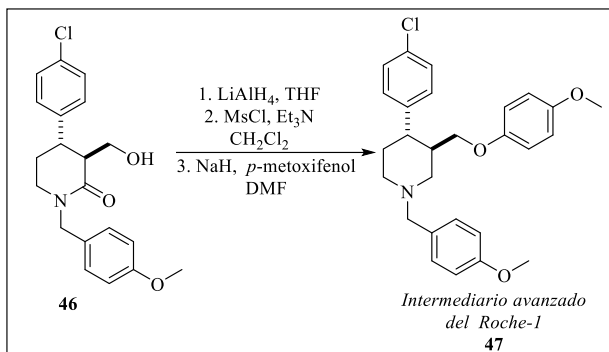
trans-1-Bencil-4-(p-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidina (43):³⁴ A una suspensión de LiAlH₄ (0.094 g, 2.49 mmol) en THF (2 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota una disolución de **26** (0.260 g, 0.83 mmol) en THF (1 mL). Después de 10 min la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo por 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se adicionó EtOAc (5 mL) y gotas de H₂O hasta observar la formación de sólidos. Los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc (5 × 5 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.20 g de **43** (81%) como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.66 (a, 1H), 1.79 (m, 2H), 2.01 (m, 3H), 2.33 (td, $J = 11.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.37 (dd, $J = 11.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.55 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.30 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 34.5, 44.3, 44.4, 54.0, 57.4, 63.6, 64.1, 115.5 (d, $^2J_{CF} = 20.1$ Hz), 127.2, 128.4, 128.9 (d, $^3J_{CF} = 7.6$ Hz), 129.4, 138.0, 140.2 (d, $^4J_{CF} = 3.1$ Hz), 161.6 (d, $^1J_{CF} = 242.5$ Hz).

- Intermediario avanzado de la femoxetina



***trans*-1-Metil-4-fenil-3(hidroximetil)piperidina (45):**³⁶ A una suspensión de LiAlH_4 (0.073 g, 1.93 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C, se agregó lentamente una disolución de **44** (0.094 g, 0.43 mmol) en THF (1.5 mL). Después de 10 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo por 5 h. Luego de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se adicionó EtOAc (4 mL) y gotas de H_2O hasta observar la formación de sólidos. Los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc (5 × 5 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9:1). Se obtuvieron 0.064 g de **45** (73%) como un sólido blanco. P.f. = 101-103 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.80 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.28 (td, J = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.40 (dd, J = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl_3) δ : 34.3, 44.3, 44.7, 46.5, 56.3, 59.6, 64.0, 126.7, 127.6, 128.8, 144.3. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ 206.1544; encontrada 206.1537.

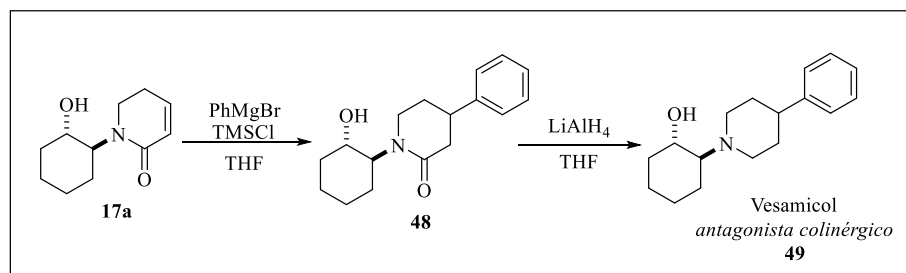
- Intermediario del Roche 1



trans-4-(*p*-Clorofenil)-1-(*p*-metoxibencil)-3-((*p*-toxifenoxi)metil)piperidina (47**):** A una suspensión de LiAlH₄ (0.057 g, 1.50 mmol) en THF (4 mL) a 0 °C, se agregó lentamente una disolución de **46** (0.12 g, 0.33 mmol) en THF (2 mL). Después de 10 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo por 2 h. Luego de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se adicionó EtOAc (7 mL) y gotas de H₂O hasta observar la formación de sólidos. Los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc (5 × 5 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. Sin previa purificación, el crudo de reacción se empleó en la siguiente reacción. A una disolución del crudo de reacción en CH₂Cl₂ (1.3 mL), se adicionó MsCl (38.7 µL, 0.50 mmol) y Et₃N (70 µL, 0.50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 30 min. Luego, se agregó H₂O (3 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 × 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. Sin previa purificación, el crudo de reacción se usó en la siguiente reacción. Una suspensión de NaH (16 mg, 0.66 mmol, 60 % en aceite mineral) y *p*-metoxifenol (82 mg, 0.66 mmol) en DMF (1.3 mL) se agitó por 20 min a temperatura ambiente. Después de este tiempo, una disolución del crudo de reacción en DMF (2 mL) se adicionó en la suspensión de NaH. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C por 10 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó H₂O (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 × 8 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 4:1). Se obtuvieron 0.094 g de **47** (63%)

como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.81 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 2.48 (td, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.65 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 6.87 (aparente d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (aparente d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (m, 4H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 34.3, 42.2, 44.4, 53.7, 55.4, 55.8, 57.5, 62.9, 69.4, 113.7, 114.6, 115.5, 128.8, 129.0, 130.2, 130.6, 132.1, 142.9, 153.1, 153.8, 158.8. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₂₇H₃₁ClNO₃ 452.1992; encontrada 452.1981.

- Vesamicol



1-(2-Hidroxiciclohexil)-4-fenilpiperidin-2-ona (48). Mediante el procedimiento general de adición conjugada 1,4/captura electrofílica, se obtuvo a **48** de **17a** (0.1 g, 0.51 mmol). Eluyente (CH₂Cl₂/MeOH, 9:1). Se obtuvieron 0.086 g (62%) de **48** como un sólido amarillo pálido. P.f. = 177-179 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (m, 2H), 1.42 (m, 3H), 1.68 (a, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 2.17 (m, 2H), 2.57 (dd, *J* = 17.5, 10.5 Hz, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 17.5, 5.5, 2.0 Hz, 1H), 3.16 (tdd, *J* = 10.5, 5.5, 3.5 Hz, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.44 (ddd, *J* = 12.0, 10.0, 4.0 Hz, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.33 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 24.7, 25.1, 28.4, 30.5, 35.7, 38.1, 39.7, 41.2, 58.9, 70.7, 126.7, 126.9, 128.9, 143.7, 171.1. HRMS (FAB-QMS): [M + H]⁺ calculada para C₁₇H₂₄NO₂ 274.1807; encontrada 274.1758.

Vesamicol (**49**):⁴⁸ A una suspensión de LiAlH₄ (0.054 g, 1.42 mmol) en THF (3 mL) a 0 °C, se adicionó lentamente una disolución de **48** (0.086 g, 0.31 mmol) en THF (1.5 mL). Después de 10 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo

⁴⁸Rogers, G. A.; Parson, S. M.; Anderson, D. C.; Nilson, L. M.; Bahr, B. A.; Kornreich, W. D.; Kaufman, R.; Jacobs, R. S.; Kirtman, B. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1217-1230

por 2 h. Luego de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se adicionó EtOAc (4 mL) y gotas de H₂O hasta observar la formación de sólidos. Los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc (5 × 5 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95:5). Se obtuvieron 0.058 g de **Vesamicol** (71%) como un sólido blanco. P.f. = 121-123 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (m, 5H), 1.69 (m, 2H), 1.84 (m, 5H), 2.14 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.49 (tt, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 7.25 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 22.4, 24.3, 25.8, 33.4, 34.1, 34.5, 43.1, 45.6, 53.6, 68.8, 70.8, 126.3, 127.0, 128.6, 146.5.

CAPÍTULO II

Síntesis estereoselectiva de nuevos análogos de la (-)-paroxetina

2.1 Introducción

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son una clase de moléculas pequeñas que actúan bloqueando selectivamente la recaptación de serotonina de la hendidura sináptica aumentando así la transmisión serotoninérgica (Figura 1). Los ISRS intervienen selectivamente sobre el transportador de serotonina (hSERT),¹ por esta característica están desprovistos de efectos secundarios graves comparados con los antidepresivos tricíclicos de primera generación.² Los ISRS son los antidepresivos de primera elección³ empleados para combatir dolencias neuropsiquiátricas⁴ que incluyen la depresión,⁵ trastorno de pánico, fobia social, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno disfórico premenstrual.⁶

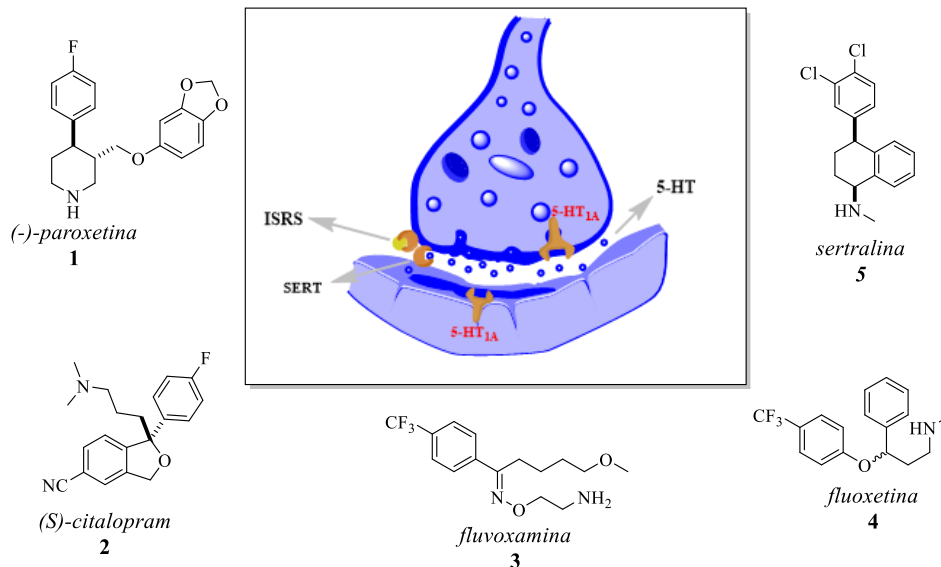


Figura 1 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y mecanismo de acción

¹Stahl, S. M.; *J. Affect. Disord.* **1998**, *51*, 215-223

²Engelstoft, M.; Bondo, H. *J. Acta Chem. Scan.* **1996**, *50*, 164-169

³(a) Hsiao, C.J.; Cherry, D.K.; Beatty, P.C.; Rechtsteiner, E.A.; National Ambulatory Medical Care Survey: 2007 summary. Natl Health Stat Report. 2010(27):1-32 (b) Mojtabai, R.; Olfson, M. *Health Aff.* **2011**, *30*, 1434-1442

⁴Chávez-León, E.; Ontiveros-Urbe, M. P.; Serrano-Gómez, C. *Salud Mental* **2008**, *31*, 307-319

⁵(a) Martin, L. L.; Klioze, S. S.; Worm, M.; Crichlow, C. A. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1347-1354 (b) Artigas, F. *ACS Chem. Neurosci.* **2013**, *4*, 5-8

⁶Bourin, M.; Chue, P.; Guillon, Y. *CNS Drugs Rev.* **2001**, *7*, 25-47

La (-)-paroxetina (**1**), (S)-citalopram (**2**), fluvoxamina (**3**), fluoxetina (**4**) y sertralina (**5**) conforman al grupo de los ISRS (Figura 1).⁷ Se cree que los ISRS funcionan de manera similar, no obstante, se han observado singularidades en la respuesta clínica en pacientes que llevan un tratamiento con estos fármacos. Es decir que, a pesar de que comparten el mismo mecanismo de acción tienen afinidades por diferentes receptores y enzimas⁸ provocando efectos clínicamente adversos. Por ejemplo, se ha comprobado que la paroxetina (**1**) tiene afinidad por los receptores colinérgicos muscarínicos⁹ y por las enzimas óxido nítrico sintasa y CYP2D6; mientras que la fluoxetina (**4**) es afín a la recaptación de norepinefrina, a la serotonina-2C y a las enzimas CYP2D6 y CYP3A4. También se han observado anomalías en la proliferación,¹⁰ secreción de citosinas, viabilidad de los linfocitos de sangre periférica y en la replicación y la viabilidad de las células cancerosas cuando estas células se exponen a los ISRS.¹¹ Es por esto que diferentes grupos de investigación han estudiado el mecanismo subyacente por el cual proceden estos efectos y por ende, la posibilidad de utilizar a los ISRS como fármacos para suprimir las respuestas inmunitarias no deseadas en enfermedades autoinmunes, tal como lo resume la Tabla 1 que se muestra a continuación.¹²

⁷Coleman, J. A.; Gouaux, E. *Nat. Struc. Mol. Biol.* **2018**, 25, 170-175

⁸(a) Norita, N.; Hashimoto, K.; Tomitaka, S.; Minabe, Y. *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, 307, 117-119. (b) Serretti, A.; Artioli, P. *Pharmacogenomics J.* **2004**, 4, 233-244

⁹Fujishiro, J.; Imanishi, T.; Onozawa, K.; Tsushima, M. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, 454, 183-188

¹⁰Taler, M.; Gil-Ad, I.; Lomnitski, L.; Korov, I.; Baharav, E.; Bar, M.; Zolokov, A.; Weizman, A. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2007**, 17, 774-780

¹¹Abdul, M.; Logothetis, C. J.; Hoosein, N. M. *J. Urol.* **1995**, 154, 247-250

¹²Cada uno de los experimentos fueron realizados por diferentes grupos de investigación. Para saber más sobre ellos revisar: Gobin, V.; Van Steendam, K.; Denys, D.; Deforce, D. *Int. Immunopharmacol.* **2014**, 20, 148-156

Tabla 1 Estudios de ISRS en animales con enfermedades autoinmunes y enfermedad de injerto contra huésped

<i>Ensayo</i>	<i>ISRS</i>	<i>Patología</i>	<i>Modelo/especie animal</i>	<i>Efecto benéfico</i>
1	Paroxetina	Esclerosis múltiple	EAE, ratón	No
		Asma alérgica intestinal	Sensibilización a ovoalbúmina, rata	Sí
2	Fluoxetina	Enfermedad inflamatoria	Ácido acético, rata	Sí
		Artritis reumatoide	CIA, ratón	Sí
		Esclerosis múltiple	EAE, rata	Sí
3	Sertralina	Esclerosis múltiple	EAE, ratón	Sí, moderadamente
		Artritis reumatoide	CIA, rata	Si
4	Citalopram	Artritis reumatoide	CIA, ratón	Sí, parcial

Por ejemplo, Taler y Weizman¹³ evaluaron las posibles propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias de la sertralina (**5**) y paroxetina (**1**) (Tabla 1, ensayos 1 y 3) en un modelo experimental de encefalomiелitis autoinmune (EAE, por sus siglas en ingles) de esclerosis múltiple en ratones. Los resultados demostraron que la sertralina atenuaba los síntomas neurológicos de la EAE crónica inducida por Mog,¹⁴ además redujo la

¹³Taler, M.; Gil-Ad, I.; Korob, I.; Weizman, A. *Neuroimmunomodulation* **2011**, *18*, 117-122

¹⁴La EAE fue inducida por inmunización con el péptido derivado de la proteína de mielina de oligodendrocitos (MOG) que abarca los aminoácidos 35–55 en ratones.

tasa de aparición de la enfermedad y su progresión clínica, a través de la viabilidad celular y la proliferación de esplenocitos. También favoreció en la supresión de la secreción de las citocinas proinflamatorias (IL-2, INF y TNF) quienes juegan un papel clave en la fisiopatología de la esclerosis múltiple. Sin embargo, la paroxetina apenas afectó la progresión clínica de la enfermedad, usando el mismo modelo.

Por otra parte, se ha observado que la capacidad de los ISRS para aliviar el dolor parece ser independiente de su efecto antidepresivo.¹⁵ Diferentes ensayos han demostrado la efectividad de los ISRS para inhibir el dolor neuropático en pacientes con o sin trastorno mental.¹⁶ Por ejemplo, Sindrup y Mogensen¹⁷ evaluaron el efecto de la paroxetina (**1**) en comparación con la imipramina¹⁸ y un placebo en 29 pacientes con signos neurológicos de neuropatía periférica a través de un estudio cruzado doble ciego.¹⁹ Su estudio concluyó que la paroxetina (**1**) redujo significativamente los síntomas de la neuropatía,²⁰ pero fue algo menos eficaz que la imipramina y sugirieron que mediante un ajuste de la dosis sobre la base de la monitorización del nivel del fármaco, la paroxetina (**1**) podría llegar a ser tan eficaz como la imipramina: 40 mg de **1**/día vs 25 mg de imipramina/día. Además, la paroxetina no presentó efectos secundarios graves como los que presentó la imipramina.

Por su parte, el grupo de investigación de Zylicz y Constantini²¹ demostraron el uso efectivo de la paroxetina **1** en el tratamiento del prurito no dermatológico severo intratable asociado con el cáncer avanzado. Este grupo de investigación describió la actividad antipruriginosa de la paroxetina al observar un efecto beneficioso en un paciente con cáncer de pulmón. Se evaluó la eficacia clínica de la paroxetina a través de un ensayo cruzado doble

¹⁵Jung, A. C.; Staiger, T.; Sullivan, M. J. *Gen. Intern. Med.* **2002**, *12*, 384-389

¹⁶Tynan, R. J.; Weidenhofer, J.; Hinwood, M.; Cairns, M. J.; Day, T. A.; Walker, F. R. *Brain, Behavior, and Immunity.* **2012**, *26*, 469-479

¹⁷(a) Sindrup, S. H.; Gram, L. F.; Brosen, K.; Eshoj, O.; Mogensen, E. F. *Pain* **1990**, *42*, 135-144 (b) Sindrup, S. H.; Bjerre, U.; Dejgaard, A.; Brosen, K.; Aaes-Jorgensen, T.; Gram, L. F. *Clin. Pharmacol. Therapia.* **1992**, *52*, 547-552 (c) Sindrup, S. H.; Otto, M.; Finnerup, N. B.; Jensen, T. S. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2005**, *96*, 399-409

¹⁸Antidepresivo tricíclico perteneciente al grupo farmacológico de las dibenzazepinas. Se ha informado que los antidepresivos tricíclicos presentan propiedades analgésicas para tratar la neuropatía diabética: Paoli, F. G.; Corsa, P. *Rev. Neurol.* **1960**, *2*, 503-504

¹⁹El estudio doble ciego controlado con placebo, consiste en eliminar el poder de la sugestión ya que mantiene tanto a los médicos como a los participantes sin saber quién está recibiendo qué tratamiento. Disponible en: <https://www.wnyurology.com/content.aspx?chunkid=125142>

²⁰El efecto terapéutico de los antidepresivos es observado después de 3 o 4 semanas de haber iniciado el tratamiento. Los efectos observados como agentes analgésicos fueron después de una semana.

²¹Zylicz, Z.; Krajnik, M.; van Sorge, A. A.; Costantini, M. J. *Pain Symptom Manage.* **2003**, *26*, 1105-1112

ciego, controlado con un placebo. Los resultados finales revelaron que la paroxetina fue significativamente efectiva en el tratamiento del prurito severo. El efecto antipruriginoso se observa al tercer día de haber iniciado el tratamiento. Este grupo de investigación explica la actividad antipruriginosa de la paroxetina mediante la siguiente hipótesis: la terapia crónica de la paroxetina puede modificar los receptores opioides centrales involucrados en el procesamiento de las señales de picazón, donde los efectos agudos pueden estar relacionados con un aumento de la concentración de serotonina que actúa sobre los receptores postsinápticos.

A pesar de las diferentes propiedades terapéuticas de los ISRS, estos no han sido considerados como una nueva opción de tratamiento y por tanto se debe alentar la investigación en esta área con el objetivo de estudiar y comprender aún más las acciones farmacológicas para diseñar nuevos fármacos análogos y a largo plazo desarrollar terapias más efectivas con menos efectos secundarios.²²

2.2 Antecedentes

2.2.1 Paroxetina: el ISRS que exhibe notables propiedades farmacológicas

La paroxetina **1** (SEROTAX® o PAXIL®) es, de entre los ISRS, el antidepresivo más ampliamente recetado y terapéuticamente más efectivo ya que es bien tolerada tanto por personas jóvenes como por adultos. Se ha demostrado que no se asocia con dependencia física o psicológica, lo que disminuye el riesgo de sobredosis; además de tener efectos adversos leves.²³ Por estas razones se utiliza en el tratamiento de pacientes con trastorno de pánico,²⁴ depresión mayor²⁵ y fobia social. La paroxetina se distribuye ampliamente en los tejidos y su unión a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticamente relevantes es de alrededor del 95%. Además, su eliminación metabólica implica transformaciones químicas como la oxidación, metilación y conjugación.²⁶ La paroxetina alcanza el efecto terapéutico después de 5.2 h después de ser ingerida, con una vida media extendida de 21 h, lo que le permite la introducción de formulaciones para una dosis diaria.

²²Stahl, S. M. *J. Clin. Psychiatry* **1998**, 59, 343-344

²³Boyer, W. F.; Blumhardt, C. L. *J. Clin. Psych.* **1992**, 53, 61-66

²⁴Foster, R.H.; Goa, K. L. *CNS Drugs* **1997**, 8, 163-188

²⁵Dechant, K. L.; Clissold, S. P. *Drugs* **1991**, 41, 225-253

²⁶Kaye, C. M.; Haddock, R. E.; Langley, P. F.; Mellows, G.; Tasker, T. C. G.; Zussman, B.D.; Greb, W. H. *Psychiatrica Scandinavica* **1989**, 80, 60-75

Estructuralmente hablando, la paroxetina **1** es un alcaloide no natural derivado de una piperidina (-)-*trans*-3,4-disustituida, con los sustituyentes benzodioxol en C3 y *p*-fluorofenilo en C4, donde este patrón de sustitución es determinante en la actividad biológica (Figura 2a). Se ha demostrado que estos sustituyentes interactúan con el sitio de unión de la proteína SERT a través de interacciones hidrofóbicas (grupo benzodioxol), interacciones π - π (*p*-fluorofenilo) y de puente salino (N)²⁷ (Figura 2c). La comprensión estructural de cómo la paroxetina se une a SERT se ha basado en gran medida por estudios del homólogo bacteriano LeuT24 y modelos computacionales²⁸ (Figura 2b), en los cuales se ha sugerido que los residuos Tyr95, Asp98, Ile172, Phe335 y Ser438 del hSERT juegan un papel crucial en la unión del inhibidor y que además ha proporcionado información estructural requerida para desarrollar programas de diseño de nuevos fármacos, siendo esenciales las características químicas aromáticas, hidrofóbicas e ionizables positivas para la inhibición eficiente y altamente selectiva de hSERT.

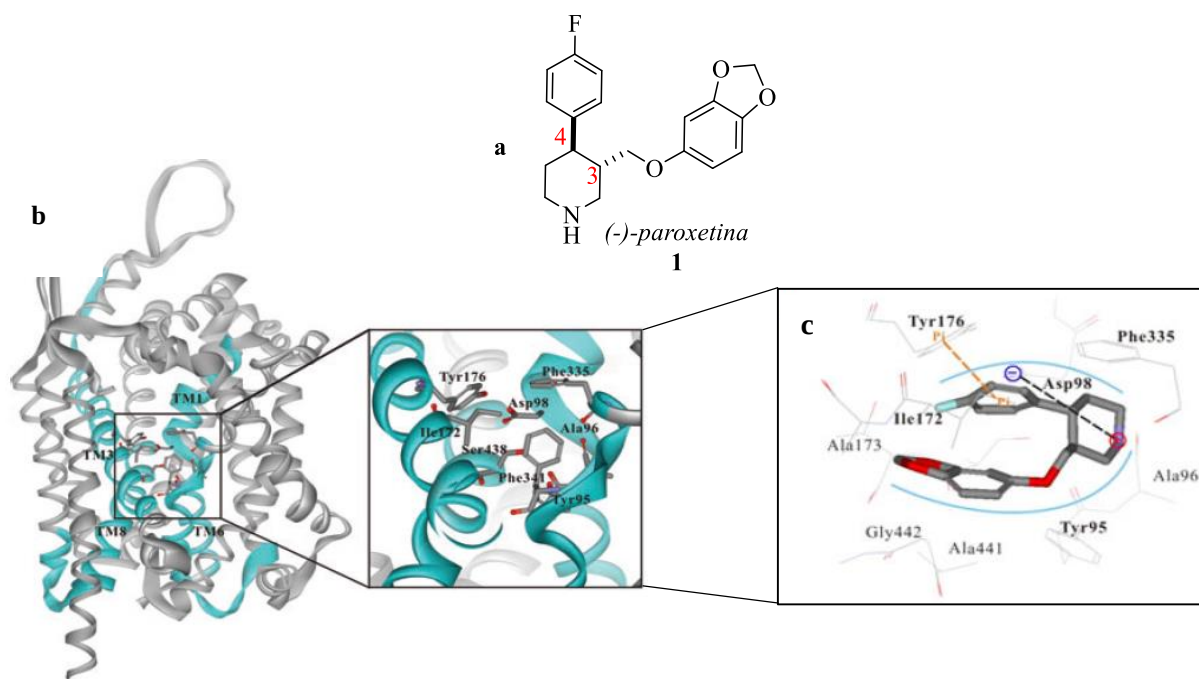


Figura 2 a) (-)-paroxetina. b)²⁹ Modelo de homología hSERT. Los contribuyentes TM 1, 3, 6 y 8 en el pocket S1 se muestran en cyan. La vista del pocket S1 se resalta en el cuadro negro. Las

²⁷Zhou, Z-L.; Liu, H-L.; Wu, J. W.; Tsao, C-W.; Chen, W-H.; Liu, K-T.; Ho, Y. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2013**, 82, 705-717

²⁸Coleman, J. A.; Gouaux, E. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2015**, 25, 170-175

²⁹Zhou, Z-L. (2013) Combining Structure-Based Pharmacophore and In Silico Approaches to Discover Novel Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Chemical biology & drug design*, 82(6), 705-717

estructuras de proteínas se muestran como una cinta continua. Los residuos de aminoácidos se muestran como un modelo de barra de 0.1 Å y están coloreados en el átomo elemental. c)²⁹ Pose de unión de la paroxetina obtenida después de acoplarse en el pocket S1 del modelo de homología de hSERT. Los residuos de aminoácidos que se muestran están a una distancia < 7 Å de la paroxetina. Los residuos de aminoácidos y paroxetina se muestran como líneas y modelo de barras. Las interacciones hidrofóbicas están representadas por una línea curva solida cyan. Las interacciones del puente salino están representadas por una línea discontinua negra. Las interacciones π - π están representadas por una línea discontinua naranja

La paroxetina ha atraído un interés considerable por parte de la comunidad medicinal³⁰ y sintética, cuyos esfuerzos se han centrado en estudiar su actividad frente a diferentes receptores,³¹ enzimas u otros sistemas biológicos, pero también se han invertido esfuerzos en el estudio del sitio de unión con el receptor de serotonina³² para encontrar nuevos usos farmacológicos y diseñar nuevos fármacos análogos.

2.2.2 Estrategia sintética para la preparación de nuevos análogos de la paroxetina

Hasta el momento existen pocos análogos de (-)-**1**, en los cuales las modificaciones realizadas se encuentran en C3 y C4, ya sea, a través del alargamiento de la cadena en C3,³³ el empleo de diferentes grupos arilo en C4³² y acilación o alquilación en el N.

Por ejemplo, se ha demostrado que la paroxetina **1** presenta actividad biológica como inhibidor del receptor de Kinasa 2 (GRK₂), el cual es responsable del desacoplamiento de los receptores β -adrenérgicos (β AR) de las proteínas G heterotriméricas, que conlleva a que el músculo del corazón no pueda bombear sangre al resto del cuerpo de forma eficiente, a esta afección se le llama *insuficiencia cardiaca*. Estos resultados llamaron la atención del grupo de investigación de Waldschmidt y Larsen,³⁴ quienes en 2017 diseñaron una serie análoga de nuevos compuestos de paroxetina que exhibieron propiedades farmacocinéticas superiores.

³⁰Runyon, S. P.; Burgess, J. P.; Abraham, P.; Keverline-Frantz, K. I.; Flippen-Anderson, J.; Deschamps, J.; Lewin, A. H.; Navarro, H. A.; Boja, J. W.; Kuhar, M. J.; Carroll, F. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2439-2449

³¹Carrasco, J. L.; Sandner, C. *Int. J. Clin. Pract.* **2005**, *59*, 1428-1434

³²Slack, R. D.; Abramyan, A. M.; Tang, H.; Meena, S.; Davis, B. A.; Bonifazi, A.; Giancola, J. B.; Deschamps, J. R.; Naing, S.; Yano, H.; Singh, S. K.; Newman, A. H.; Shi, L. *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10*, 3946-3952

³³Nencetti, S.; Demontis, G. C.; Mazzoni, M. R.; Betti, L.; Banti, I.; Rossello, A.; Lapucci, A., *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, *59*, 1439-1445

³⁴Waldschmidt, H. V.; Homan, K. T.; Cato, M. C.; Cruz-Rodríguez, O.; Cannavo, A.; Wilson, M. W.; Song, J.; Cheung, J. Y.; Koch, W. J.; Tesmer, J. J.; Larsen, S. D. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3052-3069. Corrección: *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 5920-5920

Estos análogos se prepararon a partir de la *N*-metil piperidina *trans*-3,4-disustituida **6** comercialmente disponible (Esquema 1). Los pasos claves en la síntesis de los análogos fueron: 1) la incorporación del fragmento benzodioxol y 2) la modificación estructural en el anillo de *p*-fluorofenilo, mediante la fusión de fragmentos de inhibidores de GRK₂ Takeda CMPD103A y CMPD101,³⁵ GSK180736A³⁶ y CCG224406³⁷ conocidos por su elevado efecto terapéutico (Figura 3).

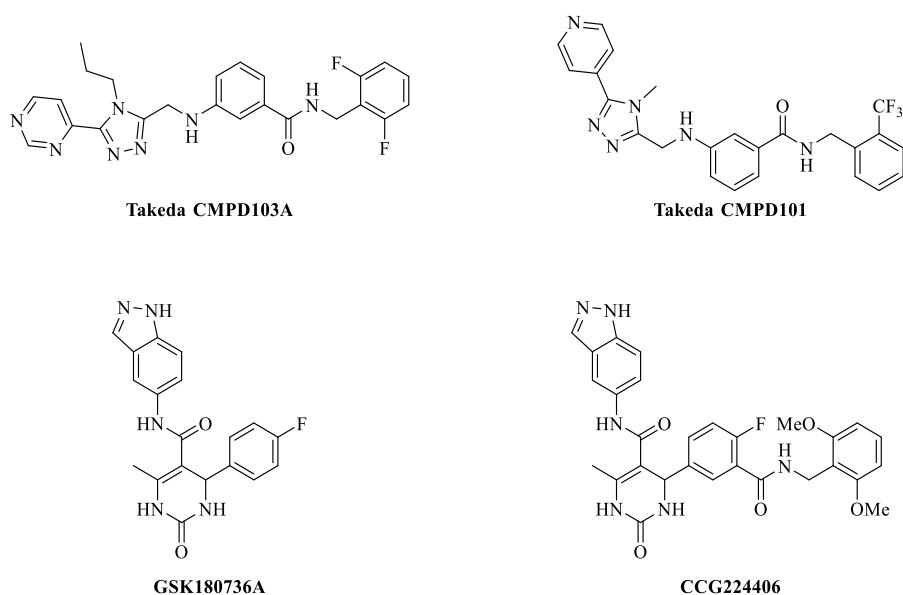


Figura 3 Inhibidores de GRK₂

De los 29 análogos sintetizados, el que mejor presentó actividad biológica fue el inhibidor **12**, el cual resultó ser 100 veces más efectivo que la propia paroxetina en la inhibición de GRK₂, en pruebas en ratones.

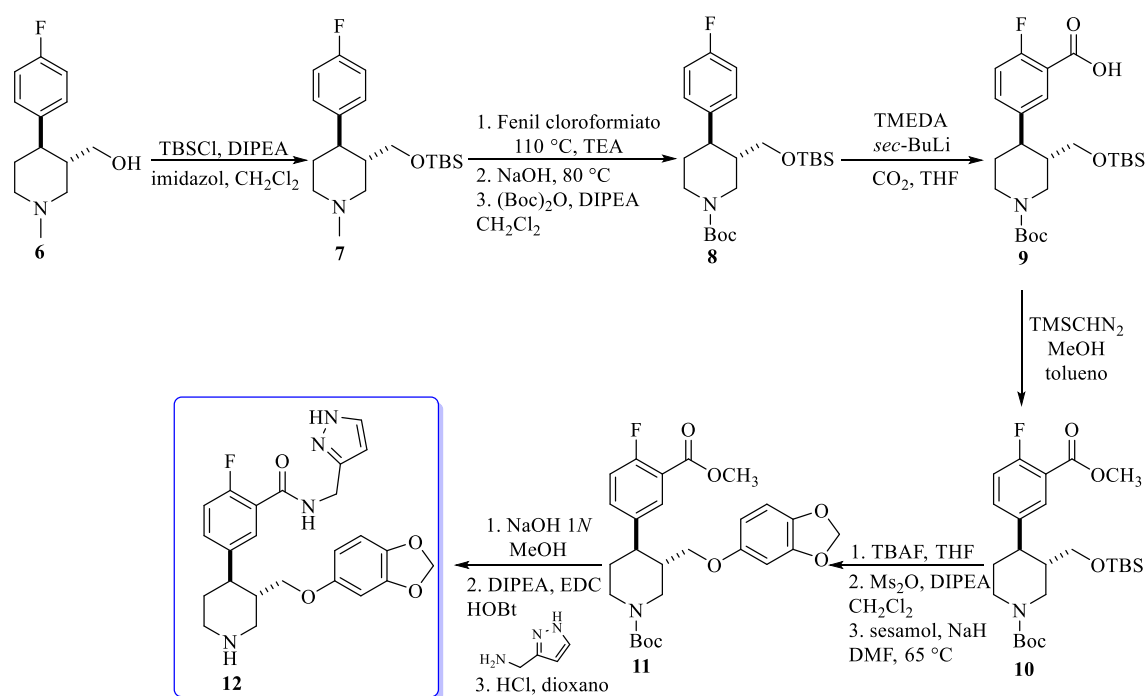
La síntesis del análogo **12** inició con la protección del alcohol primario **6** con TBSCl, y posterior protección del *N* con (Boc)₂O mediante un proceso de tres pasos. Los cuales

³⁵Patente: Ikeda, S.; Keneko, M.; Fujiwara, S. WO2007034846, 2007

³⁶Homan, K. T.; Larimore, K. M.; Elkins, J. M.; Szklarz, M.; Knapp, S.; Tesmer, J. J. G. *ACS Chem. Biol.* **2015**, *10*, 310-319

³⁷Waldschmidt, H. V.; Homan, K. T.; Cruz-Rodríguez, O.; Cato, M. C.; Waninger-Saroni, J.; Larimore, K. M.; Cannavo, A.; Song, J.; Cheung, J. Y.; Kirchhoff, P. D.; Koch, W. J.; Tesmer, J. J. G.; Larsen, S. D. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 3793-3807

fueron: una *N*-desmetilación con cloroformiato de fenilo, seguida de una hidrólisis básica y la protección del *N* para formar al carbamato **8**, el cual es el intermediario importante en la síntesis. La modificación estructural del fragmento *p*-fluorofenilo se realizó a través de la *orto*-litiación con CO₂ como electrófilo en presencia de *sec*-BuLi, la cual produjo al ácido carboxílico **9**. En un siguiente paso, el ácido **9** se esterificó con TMSCHN₂ para obtener a **10**. La incorporación del fragmento benzodioxol se realizó a través de la desprotección del alcohol primario con TBAF para después formar al mesilato con Ms₂O. Un desplazamiento S_N2 con sesamóxido sobre el mesilato produjo al derivado **11**. La incorporación del fragmento *pirazol* se realizó a través de la hidrólisis básica del éster para generar al ácido carboxílico, el cual se acopló con 3-(aminometil)pirazol en presencia de EDC y finalmente, después de una *N*-desprotección con HCl se generó al análogo de la paroxetina **12** (Esquema 1).

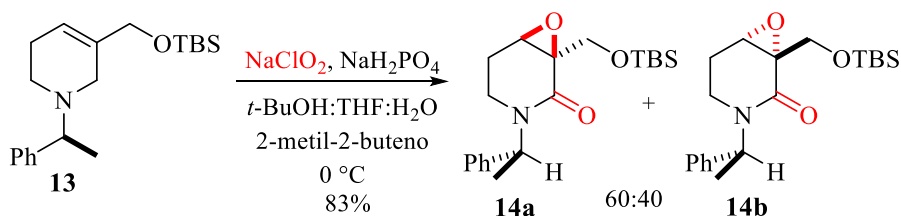


Esquema 1 Síntesis del inhibidor de Kinasa (GRK₂) **12**

Si bien las características estructurales importantes estuvieron presentes en el nuevo inhibidor de GRK₂ **12**, desarrollar bibliotecas de nuevos compuestos basados en la relevancia

biológica de la paroxetina debe ir de la mano de nuevos métodos sintéticos estereocontrolados eficientes capaces de introducir una gran variedad de sustituyentes. Por lo tanto, bajo esta idea, se pensó que a través de la estrategia de apertura regio- y estereoselectiva de anillos oxiránicos de 3,4-epoxi-2-piperidonas diastereoisoméricas con reactivos de Grignard y una sal de cobre Cu(I) se podría acceder a una variedad de nuevos análogos de la paroxetina. Esta estrategia se desarrolló en el 2017 por nuestro grupo de investigación, como estrategia clave en la síntesis diastereoconvergente de la (-)-paroxetina.³⁸

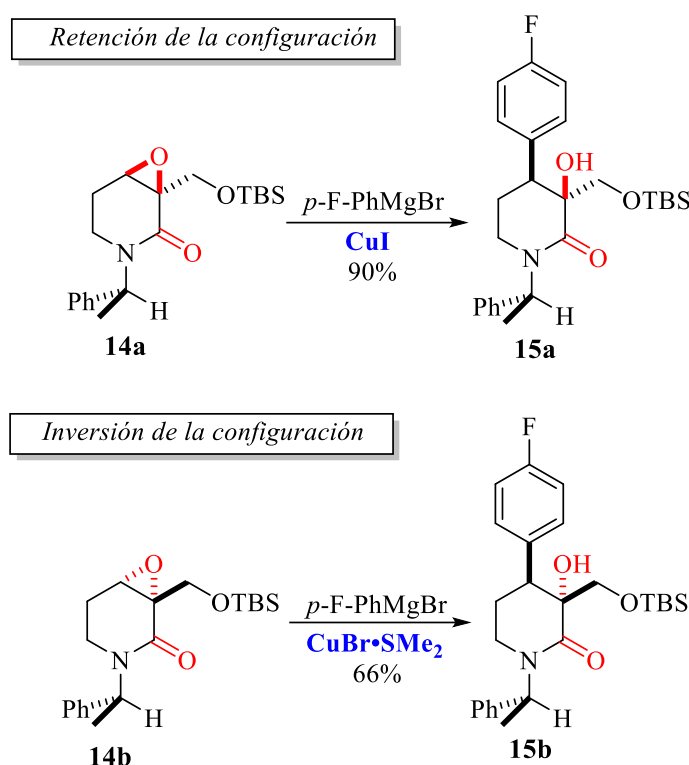
Basados en lo anterior, este trabajo comenzó con la preparación de las 3,4-epoxi-2-piperidonas diastereoisoméricas (amidas glicídicas) **14a** y **14b**, obtenidas de la reacción de oxidación tandem C-H/epoxidación olefínica de la dehidropiperina **13** con NaClO₂ (Esquema 2).



Esquema 2 Oxidación tandem C-H/epoxidación olefínica de la dehidropiperina **13**

La introducción del grupo arilo en C4 se realizó a través de una apertura regio- y estereoselectiva de los epóxidos **14a** y **14b** con bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio en presencia de una sal de cobre. Cuando se usó CuI se obtuvo el producto con retención de la configuración **15a**; sin embargo, cuando se empleó CuBr·SMe₂, se obtuvo el producto de inversión de la configuración **15b** (Esquema 3).

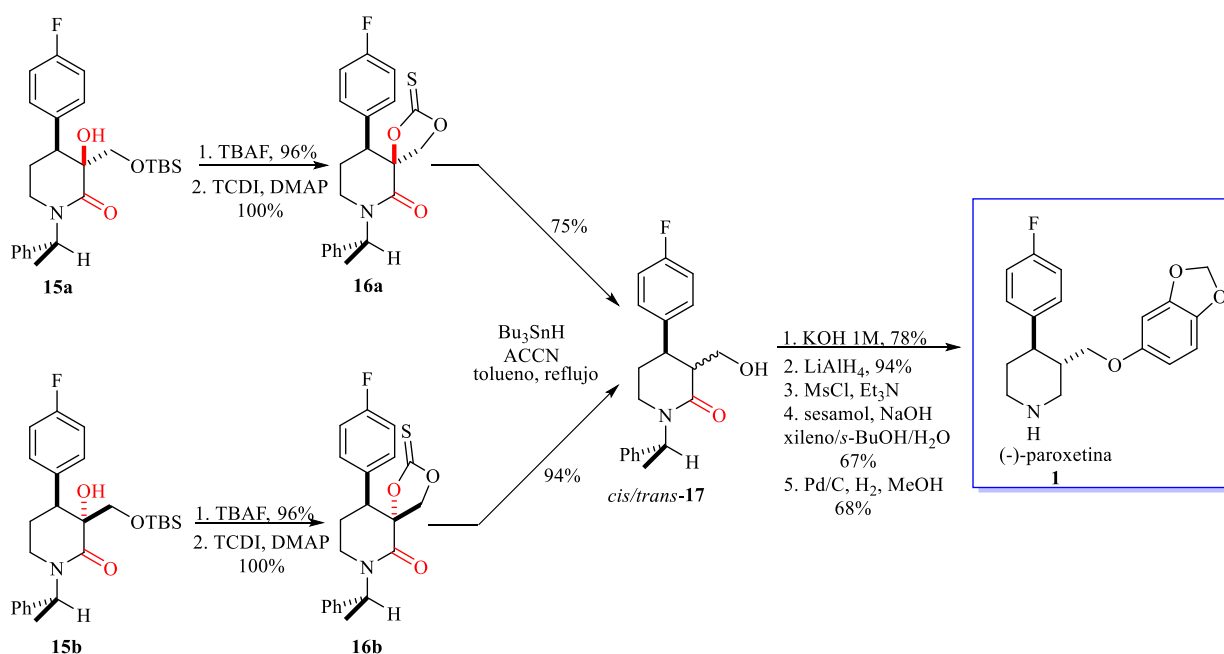
³⁸Chamorro-Arenas, D.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Cruz-Gregorio, S.; Hopfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4104-4110



Esquema 3 Estrategia de apertura regio- y estereoselectiva de epóxidos con reactivos de Grignard y una sal de cobre Cu(I)

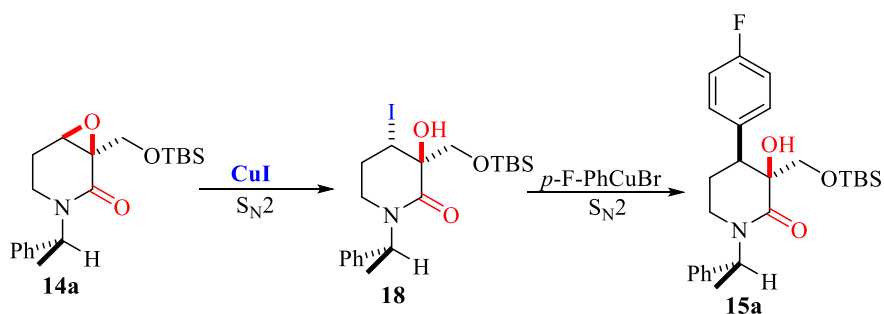
La remoción del alcohol terciario en **15a** y **15b**, se realizó a través de una desoxigenación de Barton-McCombie; siendo un paso clave en esta síntesis, especialmente porque la configuración *trans* de los sustituyentes en C3 y C4 son creados en esta etapa. Para este fin, se llevó a cabo la desprotección del grupo TBS con TBAF, seguida de la formación del correspondiente precursor radicalario con TCDI e imidazol. Los tiocarbonatos **16a** y **16b** se trataron en condiciones estándar de desoxigenación. Como resultado, se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros *cis/trans*-**17** con una relación diastereoisomérica 3:1 y 5:1 respectivamente. Al tratar a *cis*-**17** con una disolución de KOH 1M en metanol a reflujo, se obtuvo exclusivamente al precursor avanzado de la (-)-paroxetina *trans*-**17**. La reducción del carbonilo con LiAlH₄ generó a la piperidina 3,4-disustituida. La incorporación del fragmento benzodioxol se logró al transformar al alcohol primario en un buen grupo saliente seguida de

la remoción del auxiliar quiral con Pd/C y H₂,³⁹ obteniendo finalmente a la (-)-paroxetina **1** (Esquema 4).



Esquema 4 Síntesis diastereoconvergente de la (-)-paroxetina

La estereoselectividad presente en el producto de retención **15a** se debe a la apertura inicial del epóxido de **14a** por un ion yoduro (I⁻), formando a la correspondiente yodohidrina **18**. El ataque subsecuente del arilcuprato a través de una reacción S_N2 sobre **18** permitió la introducción del arilo en C4 con retención de la configuración (Esquema 5).



Esquema 5 Yodohidrina **18**, intermediario clave en la estereoselectividad de **15a**

³⁹Liu, L. T.; Hong, P.-C.; Huang, H.-L.; Chen, S.-F.; Wang, C.-L.; Wang, J.; Wen, Y.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 419–426

El empleo de la estrategia sintética para la apertura regio- y estereoselectiva del anillo oxiránico mediante un reactivo de Grignard y la correspondiente sal de cobre Cu(I) sobre diferentes 3,4-epoxi-2-piperidonas diastereoisoméricas se convierte en una metodología estereocontrolada rápida y eficiente para el diseño de nuevos análogos de la paroxetina, y de esta manera crear una biblioteca de nuevos análogos, cuyo objetivo sería funcionalizar la posición C3 del anillo piperidínico y de esta forma potenciar las propiedades físicas y químicas que pronostiquen una mejora en la absorción y permeabilidad de los nuevos análogos.

2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo general

- Desarrollar una síntesis estereoselectiva de nuevos análogos de la (-)-paroxetina.

2.3.2 Objetivos particulares

- Preparar amidas glicídicas mediante una variante del protocolo de oxidación tandem con NaClO₂ sobre la dehidropiperidina **19**.
- Aplicar la metodología de apertura regio- y estereoselectiva de epóxidos de amidas glicídicas diastereoisoméricas para preparar 4 nuevos análogos de la (-)-paroxetina.
- Estudiar actividad biológica de los nuevos análogos.

2.4 Discusión y resultados

Se planteó que los nuevos análogos de la (-)-paroxetina contaran con la presencia de un grupo hidroxilo en la posición C3 del anillo piperidínico con el propósito de inducir la actividad biológica ya sea a través del aumento de la permeabilidad o solubilidad por la interacción efectiva de puentes de hidrógeno o a través del reconocimiento efectivo de dianas terapéuticas.⁴⁰ Para ello, se planeó desarrollar una síntesis eficiente y flexible de 3-hidroxi-paroxetinas (**3HPX**) mediante dos protocolos de reacción desarrollados por nuestro grupo de investigación, los cuales se distinguen por su alta selectividad y un buen estereocontrol a partir de materias primas simples y accesibles (Figura 4).

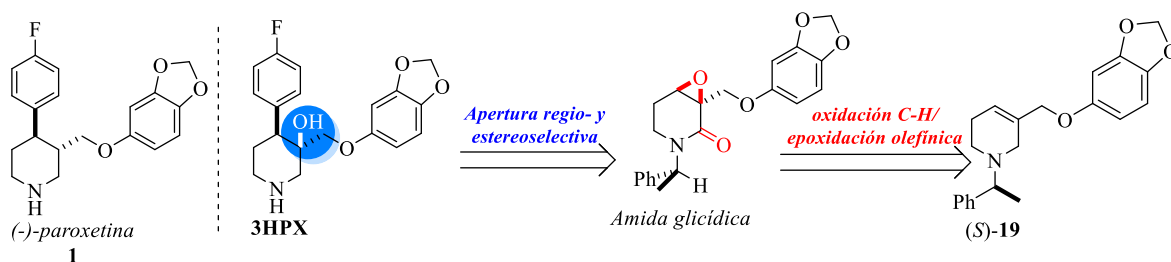


Figura 4 Obtención de la **3HPX** a partir de (S)-**19**

Se seleccionó a la dehidropiperidina quiral **19** como sustrato de partida (Figura 4), la cual ya ha sido preparada en trabajos anteriores,⁴¹ por las siguientes características fundamentales:

- 1) En su preparación se emplea al auxiliar quiral (S)-FEA, lo que permite preparar derivados ópticamente activos
- 2) El auxiliar quiral se puede remover con facilidad

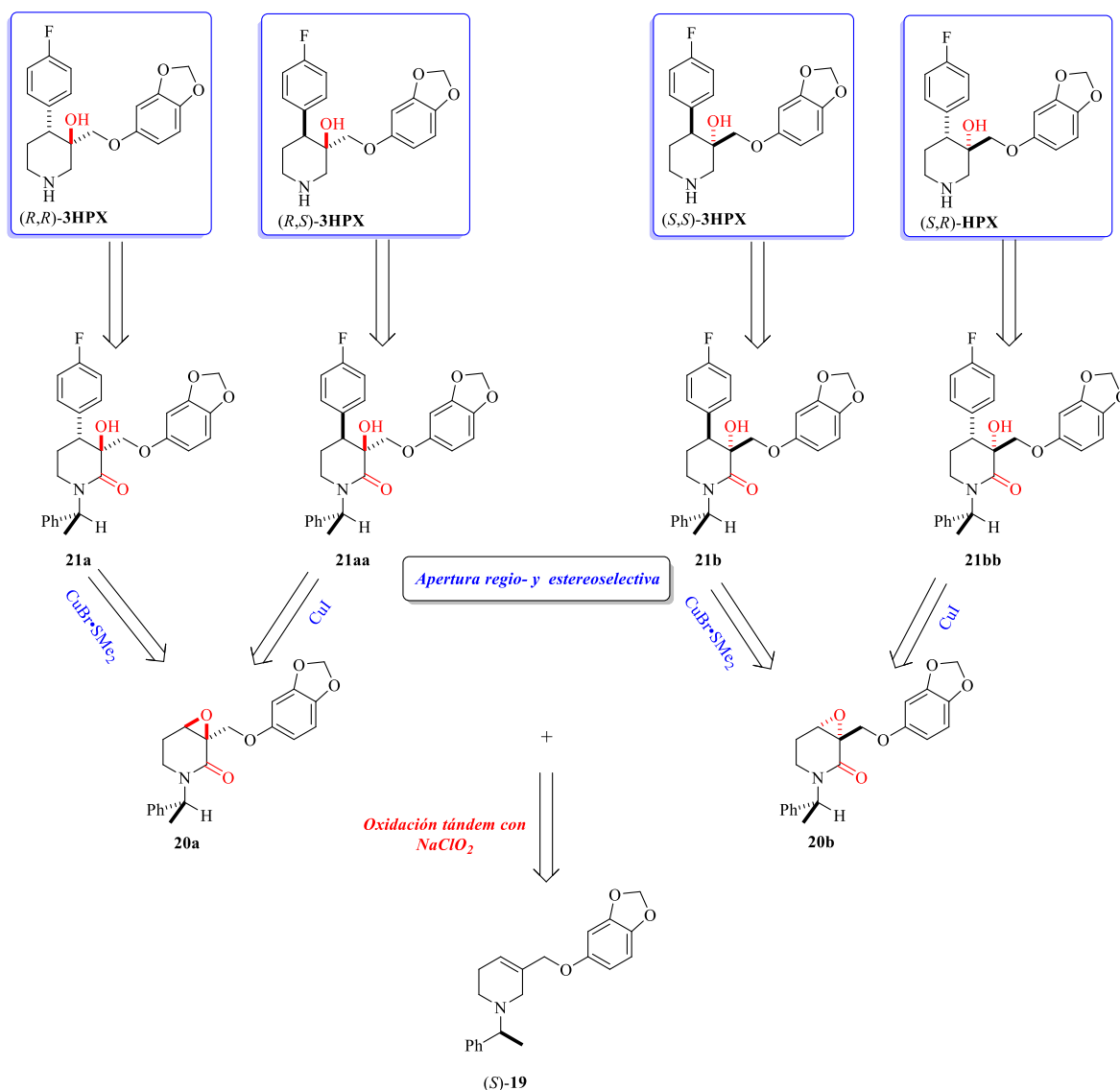
⁴⁰(a) Foster, R. H.; Goa, K. L. *CNS Drugs* **1997**, 8, 163-188 (b) Davis, B. A.; Nagarajan, A.; Forrest, L. R.; Singh, S. K. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 23789 (c) Wang, H.; Goehring, A.; Wang, K. H.; Penmatsa, A.; Ressler, R.; Gouaux, E. *Nature*, **2013**, 503, 141-145

⁴¹Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5515-5524

- 3) La ruta sintética permite introducir el fragmento benzodioxol de forma expedita, el cual es fundamental en la actividad biológica de la paroxetina⁴²
- 4) Permite acceder a amidas glicídicas diastereoisoméricas en buenos rendimientos

Las **3HPXs** se sintetizaron de acuerdo con el plan retrosintético representado en el Esquema 6. La (*R,R*)-**3HPX** y la (*R,S*)-**3HPX** diastereoisoméricas se obtendrían a partir de la remoción del auxiliar quiral y reducción del grupo carbonilo de las 3-hidroxipiperidonas **21a** y **21aa**. A su vez, estas 3-hidroxipiperidonas se prepararían a través del protocolo de apertura regio- y estereoselectiva del epóxido de la amida glicídica **20a**, vía un desplazamiento S_N2 con el correspondiente reactivo de Grignard y una sal de cobre(I), el CuBr·SMe₂ o CuI.³⁸ La amida glicídica **20a** se prepararía mediante una variante del protocolo de oxidación tandem de aminas alílicas terciarias con NaClO₂ sobre la dehidropiperidina quiral **19**. Como este protocolo genera una mezcla de amidas glicídicas diastereoisoméricas (**20a** y **20b**), de forma análoga se prepararían a los análogos (*S,S*)-**3HPX** y (*S,R*)-**3HPX** a través de la misma secuencia de reacciones, pero empleando a la amida glicídica **20b** (Esquema 6).

⁴²(a) Wang, H.; Goehring, A.; Wang, K. *Nature* **2013**, 503, 141-145 (b) DiMagno, S. G.; Sun, H. *Curr. Top. Med. Chem.* **2006**, 6, 1473-1482



Esquema 6 Estrategia retrosintética

Fue preciso comenzar esta síntesis modificando las condiciones de reacción del protocolo de oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con NaClO₂ por las siguientes razones:

-Los anillos aromáticos activados preinstalados en la materia prima son susceptibles a reacciones de sustitución electrofílica aromática por los agentes oxidantes. Este inconveniente se resuelve agregando un exceso de agente captador de cloro como el 2-metil-

2-butenio.⁴³ Sin embargo, al trabajar con grandes cantidades, emplear a esta olefina se convierte en un problema económico por su elevado costo.

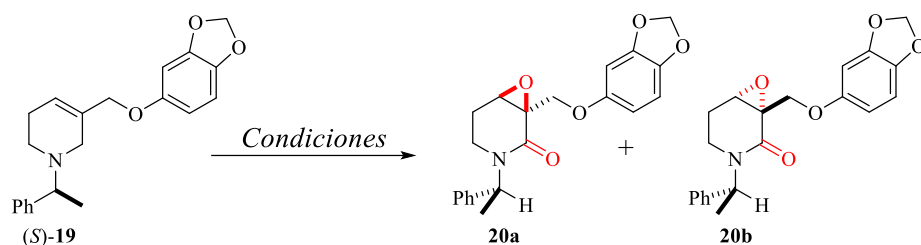
-Este protocolo de oxidación selectiva de aminas alílicas terciarias mediadas por NaClO₂, no solo procede de manera directa, sino que también lo hace a un costo ambientalmente bajo. Por lo tanto, se pretende verificar la flexibilidad del protocolo al trabajar con menos equivalentes de NaClO₂, ya que las condiciones de reacción originales requieren de un excedente.

Se procedió a sintetizar a las amidas glicídicas **20a** y **20b** a partir de la dehidropiperidina **19** de acuerdo con el procedimiento reportado por nuestro grupo de investigación.⁴⁴ Posteriormente, se probaron las condiciones de reacción para la obtención de 3-alcoxiamino lactamas con NaClO₂, TEMPO y NaClO⁴⁵ esperando que esta reacción tuviese algún efecto positivo en la diastereoselectividad. Se emplearon 50 equivalentes de ciclohexeno, el cual se eligió como agente captador de cloro por su fácil acceso y bajo costo. Después de 3 h de reacción, se obtuvieron a las amidas glicídicas diastereoisoméricas **21a** y **21b** en un rendimiento del 54% y con una relación diastereoisomérica 55:45, respectivamente (Tabla 2, ensayo 1). Con este ensayo se demostró lo siguiente: 1) la eficiencia del ciclohexeno como agente captador de cloro, ya que no se observaron subproductos de sustitución electrofílica aromática, 2) trabajar con 3 equivalentes de agente oxidante fueron suficientes para transformar a la dehidropiperidina **19** en los correspondientes productos oxidados.

⁴³(a) Dalcanale, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567-569 (b) Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091-2096

⁴⁴Se emplearon los mismos equivalentes como se reportan en el artículo para la preparación de **19**, sin embargo, en la última reacción, en la cual se incorpora el fragmento benzodioxol a través de una reacción de Mitsunobu, se cambió el uso de benceno por THF y el tiempo de reacción se alargó hasta 12 h. Además, se empleó un procedimiento de extracción y purificación diferente para facilitar la obtención del producto puro. Revisar la parte experimental de este capítulo

⁴⁵Se ha observado que estas condiciones de reacción también generan amidas glicídicas: Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625-8632

Tabla 2 Condiciones de reacción para la preparación de **20a** y **20b** a partir de (S)-**19**


Ensayo	NaClO ₂	Agente captador	Disolvente	t, (h)	Rdto %
1 ^a	3.0 equiv	C ₆ H ₁₀ , 50.0 equiv	CH ₃ CN	3	54%
2 ^b	3.0 equiv	C ₆ H ₁₀ , 80.0 equiv	<i>t</i> -butanol/THF/H ₂ O	1	51%
3	3.0 equiv	C ₆ H ₁₀ , 125.0 equiv	<i>t</i> -butanol/THF/H ₂ O	1	81%
4 ^c	3.0 equiv	C ₆ H ₁₀ , 125.0 equiv	CH ₃ CN/H ₂ O	1.5	- ^d

^aSe emplearon 1.5 equiv de TEMPO, 1.5 equiv de NaClO al 3% y 3.0 equiv de NaH₂PO₄. Todas las reacciones se realizaron a 0 °C. ^bSe usaron 10.0 equiv de NaH₂PO₄ en los ensayos 2-4. La relación de la mezcla de disolventes fue 7:3:3 mL respectivamente para 1 mmol de sustrato la cual también se empleó para el ensayo 3. El rendimiento de los productos de SEA correspondió a un 23%. ^cLa relación de la mezcla de disolventes fue 7:3 para 1 mmol de sustrato. ^dObtención de productos de descomposición y la formación del N-óxido en trazas.

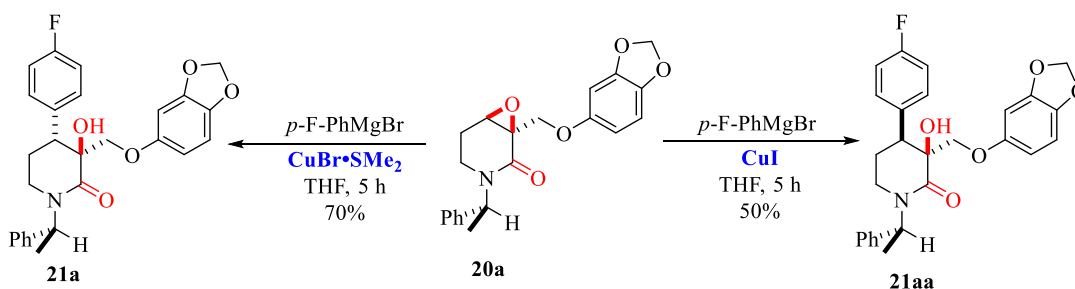
Se realizaron más ensayos en los cuales se emplearon diferentes equivalentes de ciclohexeno en las condiciones de reacción del protocolo de oxidación tándem. Por ejemplo, cuando se usaron 3 equivalentes de NaClO₂ y 80 equivalentes de olefina en una mezcla de disolventes *t*-BuOH/THF/H₂O a 0 °C, después de 1 h se obtuvieron a **20a** y **20b** (51% de rendimiento). El rendimiento se vio erosionado por la presencia de productos de sustitución electrofílica aromática (ensayo 2). En vista del resultado anterior se ocuparon 125 equivalentes de olefina en las mismas condiciones, después de 1 h se aislaron a **20a** y **20b** en un rendimiento del 81% y en una relación diastereoisomérica 60:40 (ensayo 3). Por último, se pretendió cambiar la mezcla de disolventes *t*-BuOH/THF/H₂O por CH₃CN/H₂O, sin embargo, la reacción no procedió (ensayo 4). Se determinó que las condiciones óptimas de reacción emplean 3.0 equivalentes de NaClO₂ y 125 equivalentes de ciclohexeno en una

mezcla *t*-BuOH/THF/H₂O a 0 °C. Posteriormente, los experimentos iniciales se llevaron a cabo con la amida glicídica **20a**.

2.4.1 Obtención de las (*R,R*)-3HPX y (*R,S*)-3HPX

Continuando con la síntesis de los nuevos análogos de la paroxetina [(*R,R*)-**3HPX** y (*R,S*)-**3HPX**], el siguiente objetivo fue preparar a las 3-hidroxipiperidonas **21a** y **21aa** a través de la apertura regio- y estereoselectiva del epóxido de la amida glicídica **20a**.

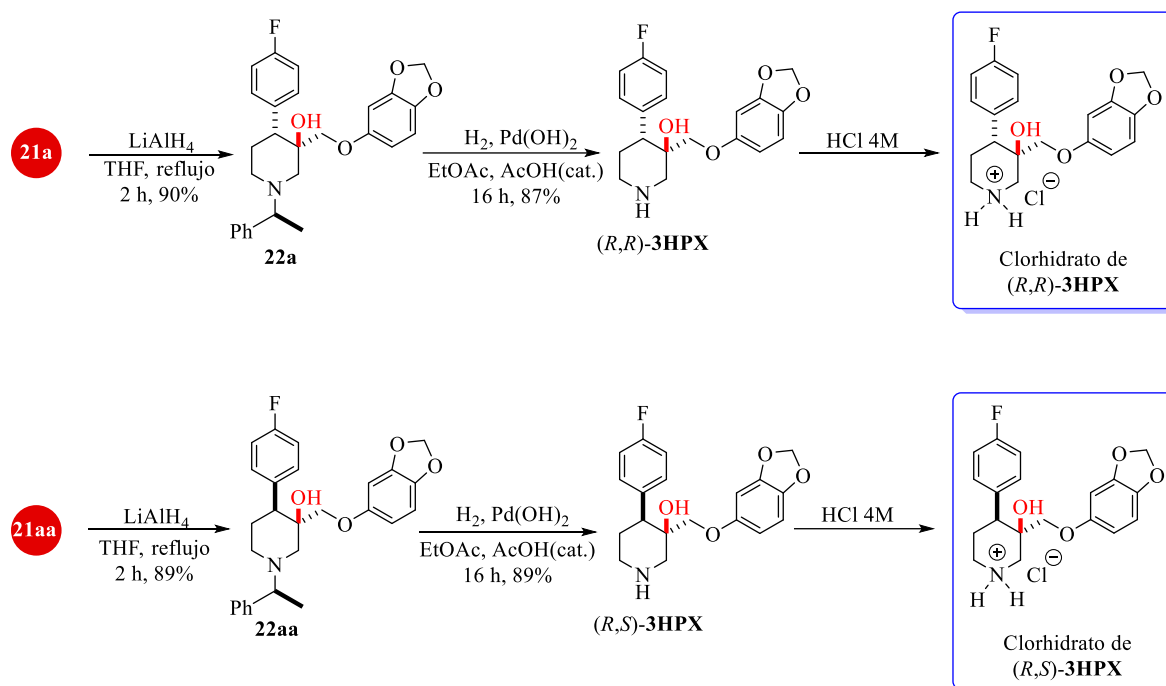
Se trató **20a** con CuBr·SMe₂ y bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio en THF en una concentración 0.7M a temperatura ambiente, siguiendo las condiciones de reacción reportadas.³⁸ Después de 12 h, se identificaron dos productos en el crudo de reacción en una relación 3.5:1 y después de la cromatografía en columna se identificó a **21a** como el producto mayoritario (45% de rendimiento, *producto de inversión*) mientras que el subproducto se identificó como el producto de adición 1,2 (no mostrado en el Esquema 7). Al ensayar la reacción a una menor concentración fue posible obtener a **21a** en una relación 8:1 en un 70% de rendimiento (Esquema 7). Cuando se trató a **20a** con CuI y bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio, en las condiciones de reacción reportadas, se observó en el crudo de reacción la presencia de dos productos en una relación 5:1, los cuales se identificaron como producto mayoritario a **21aa** (50% de rendimiento, *producto de retención*) y como subproducto al producto de adición 1,2 (rendimiento menor al 10%). Se realizaron más experimentos, pero en todos se obtuvo a **21aa** en rendimientos menores al 50% (Esquema 7).



Esquema 7 Obtención de los productos de inversión y de retención de la configuración **21a** y **21aa**

Posteriormente, y por separado, se llevó a cabo la reducción de las 3-hidroxipiperidonas **21a** y **21aa** a las piperidinas **22a** y **22aa** con LiAlH₄ en THF a reflujo. Finalmente, luego de la remoción del auxiliar quiral de las piperidinas **22a** y **22aa** mediante

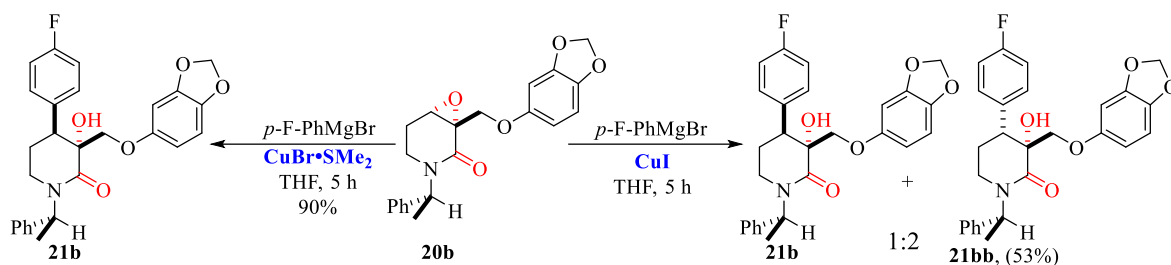
hidrogenación catalítica [H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2$] en presencia de EtOAc y AcOH catalítico, se obtuvieron las (*R,R*)-3HPX y (*R,S*)-3HPX en buenos rendimientos, las cuales se trataron en una disolución de HCl 4M en EtOH para obtener a los clorhidratos de (*R,R*)-3HPX y (*R,S*)-3HPX (Esquema 8).



Esquema 8 Obtención de los clorhidratos de (*R,R*)-3HPX y (*R,S*)-3HPX

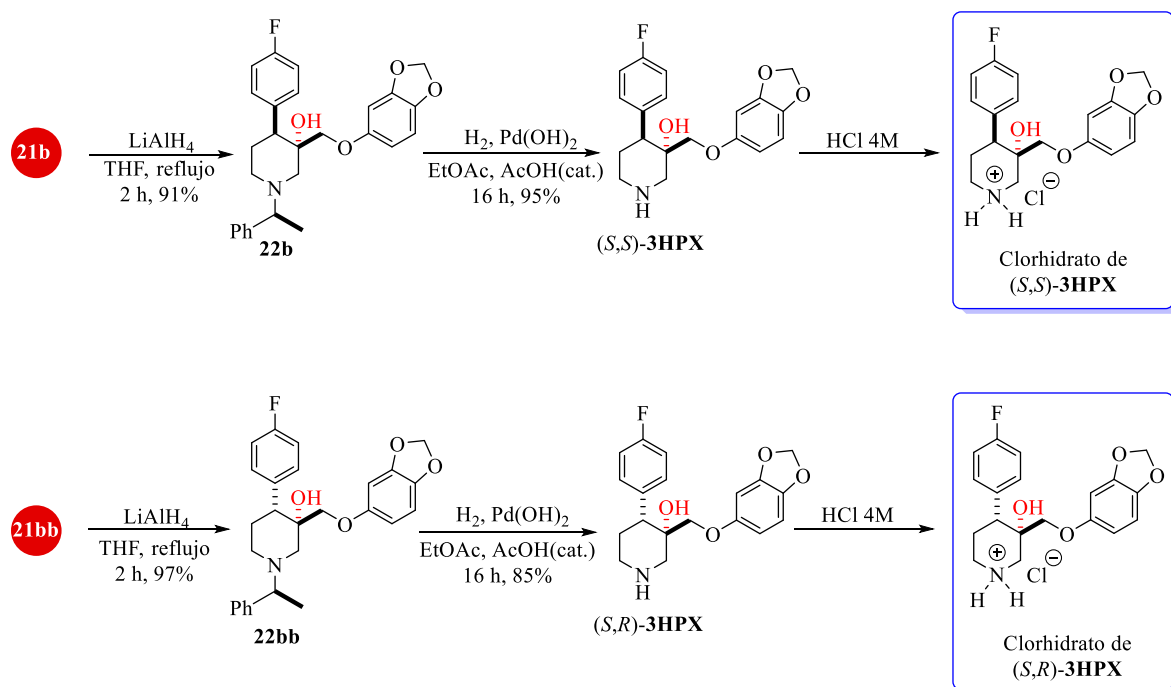
2.4.2 Obtención de las (*S,S*)-3HPX y (*S,R*)-3HPX

Siguiendo el protocolo de apertura regio- y estereoselectiva del epóxido se procedió a tratar a la amida glicídica **20b**. Cuando **20b** se trató con $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ se obtuvo a **21b** (90% de rendimiento, *producto de inversión*) como único producto, pero cuando se utilizó CuI, en el crudo de reacción se observó la obtención de dos productos en una relación 2:1. Después de la purificación por columna cromatográfica se identificaron a **21bb** (53% de rendimiento, *producto de retención*) como el producto mayoritario y a **21b** (<10% de rendimiento, *producto inversión*) como subproducto (Esquema 9).



Esquema 9 Obtención de los productos de inversión y de retención de la configuración **21b** y **21bb**

Con las condiciones establecidas para la reducción del grupo carbonilo y remoción del auxiliar quiral se llevó a cabo esta secuencia de reacciones sobre los sustratos **21b** y **21bb** para obtener a los clorhidratos de (*S,S*)-**3HPX** y (*S,R*)-**3HPX** (Esquema 10).



Esquema 10 Obtención de los clorhidratos de (*S,S*)-**3HPX** y (*S,R*)-**3HPX**

2.4.3 Estudio biológico antialodínico de las 3HXP⁴⁶

El dolor neuropático es una condición de dolor crónico debilitante, causado por daño a los nervios que transmiten información sensorial (tacto, dolor, temperatura, etc.).⁴⁷ Los pacientes experimentan un dolor paralizante en respuesta a estímulos que normalmente no son dolorosos (condición llamada *alodinia*), también sufren dolor espontáneo y exagerado (condición llamada *hiperalgesia*).⁴⁸ Este daño se genera por el alcoholismo, infecciones, enfermedades como el cáncer, insuficiencia renal o diabetes. A nivel mundial se estima que afecta a entre 2 y 5% de la población adulta, y en México se calcula que alrededor de ocho millones de personas lo padecen. El dolor neuropático constituye un inconveniente importante para la salud y el agravio que ocasiona en la productividad laboral de las personas que padecen esta enfermedad. El tratamiento del dolor neuropático es empírico. Las recomendaciones se basan en terapias farmacológicas no invasivas (antidepresivos, antiepilépticos y antiarrítmicos), terapias invasivas (bloqueos, cirugía ablativa) o terapias alternativas (acupuntura).

Existe una relación entre el dolor y la depresión a través de vías comunes que explican el mecanismo analgésico de los antidepresivos. Los trastornos mentales y los síntomas dolorosos están regulados por vías serotoninérgicas (5HT) y noradrenérgicas (NA) en el cerebro y la médula espinal. De esta manera los antidepresivos ejercen sus efectos terapéuticos en la depresión y en los síndromes dolorosos actuando sobre el sistema 5HT.⁴⁹ Los fármacos de elección para el tratamiento del dolor neuropático por varios años han sido los antidepresivos tricíclicos (ATC), no obstante, por sus efectos secundarios graves, se están estudiando a los ISRS, como la paroxetina,⁵⁰ la cual se encuentra entre los fármacos recomendados de segunda línea, por tener efecto sobre la alodinia mecánica y la hiperalgesia

⁴⁶Trabajo realizado por Giovanna Salgado Monero bajo la supervisión de la Dra. Beatriz Godínez Chaparro, en el departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Consultar las tablas de evolución temporal del efecto antialodínico de los análogos (R,S)-3HPX, (S,R)-3HPX y (S,S)-3HPX en: Chamorro-Arenas, D.; Salgado-Moreno, G.; Martínez-Mendieta, L.; Quintero, L.; Godínez-Chaparro, B.; Sartillo-Piscil, F. *ChemMedChem*. **2020**, *16*, 472-476

⁴⁷Torsney, C.; MacDermott, A. B *Nature* **2005**, *438*, 923-925

⁴⁸Gangadharan, V.; Zheng, H.; Taberner, F. J.; Landry, J.; Nees, T. A.; Pistolic, J.; Agarwal, N.; Männich, D.; Benes, V.; Helmstaedter, M.; Ommer, B.; Lechner, S. G.; Kuner, T.; Kuner, R. *Nature* **2022**, *606*, 137-145

⁴⁹Gibert, J. *Psicooncología* **2006**, *3*, 107-120

⁵⁰Cruciani, R. A.; Nieto, M. J. *Rev. Soc. Esp. Dolor* **2006**, *5*, 312-327

térmica. Actualmente, todavía no existen análogos de la paroxetina como fármacos analgésicos potenciales.

Se evaluó el efecto antialodínico de la paroxetina **1** y los clorhidratos de **3HPX** a través del estudio de la farmacoterapia del dolor neuropático crónico, el cual se llevó a cabo en la ligadura del nervio espinal L5/L6 (SNL) para provocar alodinia táctil en ratas. Después de un periodo de 14 días, se realizó la cirugía SNL, donde se observó una disminución del 50% del umbral de retirada en la pata trasera derecha en el vehículo SNL en comparación con animales simulados. Se administró de manera intraperitoneal a la paroxetina (0,1-10 mg/Kg), la cual mostró un aumento del umbral de abstinencia dependiente de la dosis (Figura 5A). El efecto antialodínico de la paroxetina se observó a las 2 h de su administración y la dosis de 10 mg/kg alcanzó un porcentaje máximo de efecto del 75% (Figura 5B) a las 6 h (Figura 5).

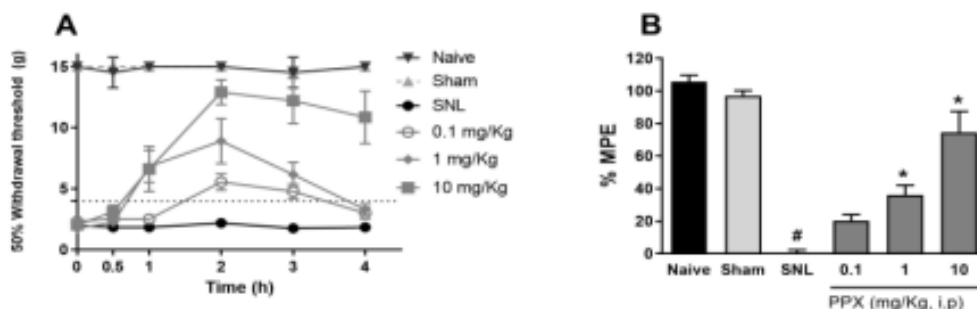


Figura 5 (A) Evolución temporal del efecto antialodínico de la administración intraperitoneal (i.p.) de paroxetina (PPX) en ratas neuropáticas. (B) Las barras muestran el máximo efecto posible (%MPE, B). Los datos se expresan como la media $\pm$ S.E.M. de seis animales. * $P < 0,05$ vs. grupo SNL y $^{\#}P < 0,05$ vs. grupo simulado se determinó mediante ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Tukey

Se probaron los 4 análogos de los cuales el (R,R)-**3HPX** mostró un aumento del umbral de abstinencia dependiente de la dosis, ya que exhibió el mejor efecto antialodínico con una dosis de 1 mg/Kg a las 2 h (Figura 6A) y alcanzó el efecto máximo ($73,9 \pm 4,8$ %) a las 4 h (Figura 6B). El DE_{50} de (R,R)-**3HPX** es de 0,7014 mg/kg, i.p. mientras que el DE_{50} de paroxetina es de 1,70 mg/Kg, i.p.; por lo tanto, el análogo (R,R)-**3HPX** es más potente que la paroxetina *in vivo*.

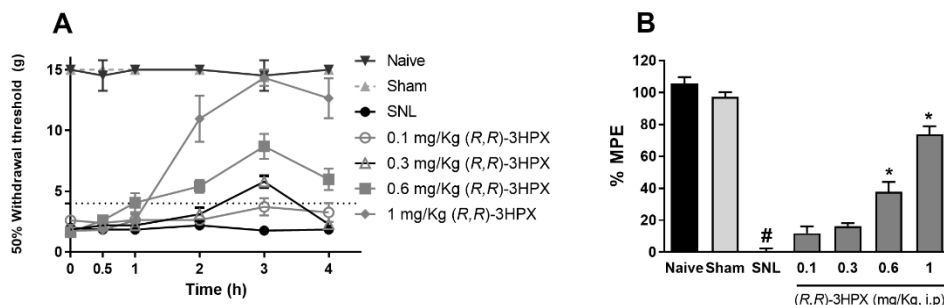


Figura 6 Evolución temporal del efecto antialodínico de (R,R)-3HPX. Los datos se presentan como límite del umbral del 50% (A) o como % del efecto máximo posible (%MPE, B). Los datos son la media $\pm$ SEM, $n = 6$ por grupo. * $P < 0,001$ vs. SNL, # $P < 0,001$ vs. simulado según lo determinado por ANOVA unidireccional seguido de la prueba de Tukey

Los análogos (R,S)-3HPX y (S,R)-3HPX mostraron un modesto efecto antialodínico $34,6 \pm 3,1$ % y $41,5 \pm 8,5$ % respectivamente; en cambio, el análogo (S,S)-3HPX no mostró efecto antialodínico en ninguna de las dosis probadas.

2.5 Conclusiones

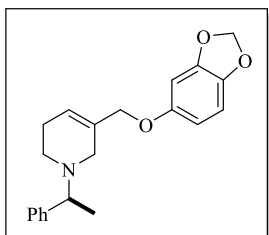
Se implementó con éxito una variante del protocolo de oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con NaClO_2 a sus correspondientes amidas glicídicas en la síntesis estereoselectiva de 3-hidroxi-paroxetinas (3HPXs). Estos nuevos análogos de la paroxetina se prepararon a través del protocolo de apertura regio- y estereoselectiva del epóxido, el cual permite funcionalizar de manera divergente a amidas glicídicas, convirtiéndose en un método rápido y eficiente para la construcción de bibliotecas de nuevos análogos de la paroxetina. Adicionalmente, se llevó a cabo un estudio del efecto antialodínico sobre las 3HPXs, de los cuales el (R,R)-3HPX resultó ser 2.5 veces más bioactivo que la (-)-paroxetina en ratas neuropáticas, por lo tanto este alcaloide sintético podría considerarse como un potencial fármaco para el tratamiento del dolor neuropático.

2.6 Generalidades

Se utilizaron reactivos comercialmente disponibles sin purificación previa. El disolvente (THF) se destiló en atmósfera de nitrógeno a partir de sodio y benzofenona. A menos que se indique lo contrario, las reacciones sensibles al aire o a la humedad se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno en material de vidrio secado al horno y disolventes secos y recién destilados. El CuI se secó en una estufa de vacío a 80 °C durante 12 h. Las reacciones se monitorearon mediante cromatografía en capa fina (CCF). Las purificaciones de los productos se realizaron mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (230-400 poro). Los puntos de fusión no se corrigieron y se llevaron a cabo en un aparato de punto de fusión Fisher Scientific. Las rotaciones ópticas se midieron con un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241 con la línea D de sodio (589 nm) y se reportan en grados a 20 °C; las concentraciones de las muestras se expresan en g/100 mL. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker-500 (500 MHz) y Varian (300 MHz) utilizando TMS como referencia interna para ^1H (0.0 ppm), CDCl_3 para ^{13}C (77.16 ppm) y CD_3OD para ^{13}C (49.0 ppm). Escala relativa en partes por millón (ppm) para el desplazamiento químico (δ), Hz para constantes de acoplamiento (J). Los patrones de división se designan de la siguiente manera: s, singlete; d, doblete; q, cuarteto; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; a, ancha; y sus combinaciones. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en un espectrómetro de masas AccuTOFTM o JOEL JMS AX505HA y se adquirieron en modo de ionización por electropulverización (ESI) utilizando un analizador de masas TOF o en modo de bombardeo de átomos rápidos (FAB) utilizando un analizador de masas QMS.

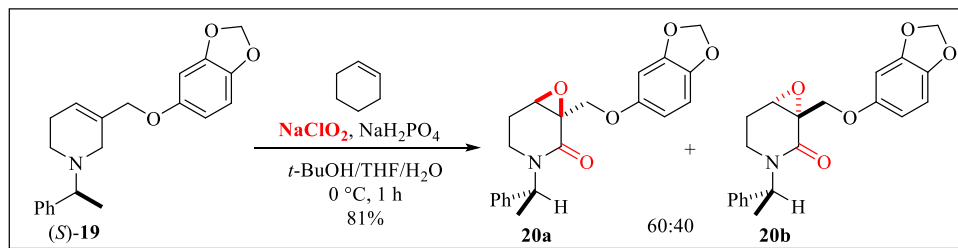
2.7 Sección experimental

Procedimiento de purificación de la dehidropiperidina 19



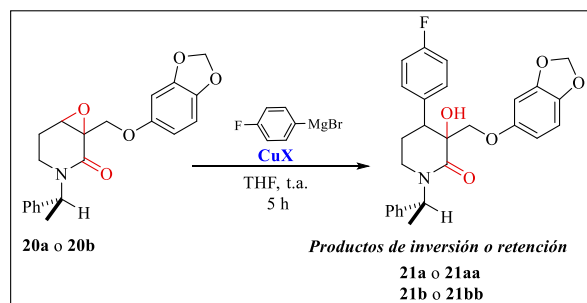
Se usó el siguiente procedimiento de extracción y purificación para incrementar el rendimiento de **19**. Al finalizar la reacción se procedió a evaporar el exceso de disolvente. Después, se adicionaron 20 mL de EtOAc y 10 mL de disolución saturada de NaOH, relación correspondiente para 5 mmol de dehidropiperidina. La mezcla se agitó durante 20 min. Luego, se separaron las fases y la fase orgánica se extrajo con una disolución saturada de NaOH (3 x 10 mL) y se secó con Na₂SO₄. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en 50 mL de Et₂O, inmediatamente precipitaron las sales de óxido de trifenilfosfina, las cuales se filtraron y se lavaron con Et₂O (3 x 10 mL). Este procedimiento se repite hasta ya no observar la formación de sales. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió de nuevo en Et₂O (20 mL) y se agregó una disolución de HCl 5N hasta llegar a pH=2. Se lavó la fase acuosa con Et₂O (2 x 20 mL) y con éter de petróleo (5 x 20 mL). Por último, el matraz que contiene la fase acuosa se colocó en un baño de hielo, se agregaron 20 mL de CH₂Cl₂ y lentamente una disolución saturada de NaOH hasta pH =13. Se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el exceso de disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 5:1). Se obtuvo a **19** como un aceite amarillo en un rendimiento del 70%. Las propiedades físicas y los espectros de ¹H y ¹³C corresponden al producto reportado en la literatura.⁴¹

Método modificado de oxidación tandem de dehidropiperidinas a amidas glicídicas



Una suspensión de dehidropiperidina (S)-19 (1.96 g, 5.81 mmol) y NaH_2PO_4 (8.02 g, 58.12 mmol) en 76 mL de una mezcla de $t\text{-BuOH/THF/H}_2\text{O}$ (7:3:3) se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Después, se adicionó ciclohexeno (74 mL, 726.08 mmol) y luego se agregó NaClO_2 (1.58 g, 17.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 1 h. Después de este tiempo, se agregaron 20 mL de una disolución saturada de NaOH . Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 40 mL). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 . El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano/ EtOAc , 7:1). Se obtuvieron 1.72 g de una mezcla diastereoisomérica de 20a y 20b en una relación 60:40 en un 81% de rendimiento. Las propiedades físicas y los espectros de ^1H y ^{13}C corresponden a los productos reportados en la literatura.⁴¹

Apertura regio- y estereoselectiva del epóxido de amidas glicídicas

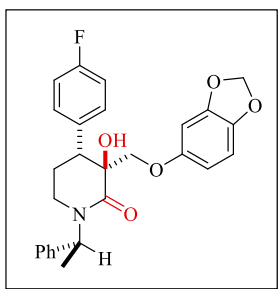


Procedimiento A: A una suspensión de $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (0.3 mmol) y amida glicídica (0.3 mmol) en 5.5 mL de THF se agitó a temperatura ambiente. Después, se agregó lentamente bromuro de p -fluorofenilmagnesio (1.2 mmol, 2 M en Et_2O) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó por 5 h. Después de este tiempo, se agregaron 10 mL de una disolución saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 15 mL). La fase orgánica se

secó en Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice empleando una mezcla hexano/EtOAc como eluyente.

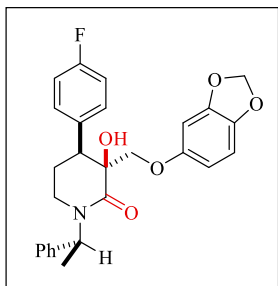
Procedimiento B:³⁸ Una mezcla de **CuI** (0.3 mmol) y bromuro de *p*-fluorofenilmagnesio (1.2 mmol, 2 M en Et₂O) se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, se agregó gota a gota una disolución de amida glicídica (0.3 mmol) en 0.55 mL de THF durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó por 2.5 h. Luego, se agregaron 5 mL de una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 8 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice empleando una mezcla hexano/EtOAc como eluyente.

(3*S*,4*R*)-3-((Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)-3-hidroxi-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-2-ona (21a)



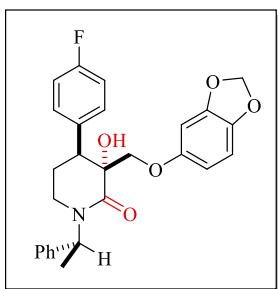
Siguiendo el *procedimiento A*, a través de la amida glicídica **20a** (1.35 mmol) se obtuvieron 0.44 g (70%) de **21a** como un sólido crema. Purificado en una mezcla hexano/EtOAc (5:1). P.f. = 174-176 °C. $[\alpha]_D^{20} = -217.41$ (c = 1.01, CHCl₃). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.84 (m, 1H), 2.87 (dddd, *J* = 13.5, 12.0, 12.0, 5.5 Hz, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 12.0, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (a, 1H), 3.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.93 (m, 2H), 6.10 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.34 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 15.4, 24.2, 41.1, 47.1, 51.5, 72.2, 73.6, 97.8, 101.4, 105.3, 108.1, 115.1 (d, ²*J*_{CF} = 20.9 Hz), 127.3, 127.6, 128.7, 130.3 (d, ³*J*_{CF} = 7.9 Hz), 135.0 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.3 Hz), 139.9, 142.2, 148.5, 153.3, 162.1 (d, ¹*J*_{CF} = 243.9 Hz), 172.5. HRMS (FAB) *m/z*: [M + H]⁺ calculada para C₂₇H₂₇FNO₅ 464.1873; encontrada 464.1880.

(3*S*,4*S*)-3-((Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)-3-hidroxi-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-2-ona (21aa)



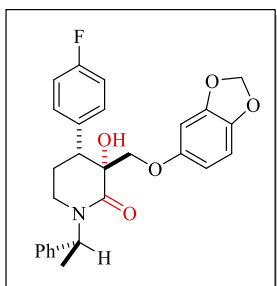
Siguiendo el *procedimiento B*, a través de la amida glicídica **20a** (1.64 mmol) se obtuvieron 0.38 g (50%) de **21aa** como un sólido crema. Purificado en una mezcla hexano/EtOAc (5:1). P.f. = 96-98 °C. $[\alpha]_D^{20} = -120.00$ ($c = 1.0$, CHCl_3). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.59 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.87 (dc, $J = 13.0$, 3.0 Hz, 1H), 2.33 (dddd, $J = 12.5$, 12.5, 12.5, 4.5 Hz, 1H), 2.86 (td, $J = 12.5$, 3.5 Hz, 1H), 3.16 (dt, $J = 12.5$, 3.5 Hz, 1H), 3.31 (a, 1H), 3.42 (dd, $J = 12.5$, 2.5 Hz, 1H), 3.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.02 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.31 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.95 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.34 (m, 5H). RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 14.8, 25.7, 41.5, 43.6, 51.5, 71.4, 74.1, 98.2, 101.3, 105.8, 108.1, 115.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.9$ Hz), 127.6, 127.6, 128.7, 131.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.8$ Hz), 134.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 2.9$ Hz), 139.4, 142.1, 148.4, 153.8, 162.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.8$ Hz), 171.7. HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FNO}_5$ 464.1873; encontrada 464.1871.

(3*R*,4*S*)-3-((Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)-3-hidroxi-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-2-ona (21b)



Siguiendo el *procedimiento A*, a través de la amida glicídica **20b** (1.58 mmol) se obtuvieron 0.66 g (90%) de **21b** como un aceite incoloro. Purificado en una mezcla hexano/EtOAc (7:1). $[\alpha]_D^{20} = +34.15$ ($c = 1.0$, CHCl_3). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.64 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.78 (m, 2H), 5.92 (m, 2H), 6.11 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.33 (m, 7H). RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 15.6, 24.0, 41.2, 46.4, 51.6, 72.3, 73.6, 98.0, 101.4, 105.6, 108.2, 115.2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.0$ Hz), 127.8, 127.8, 128.8, 130.3 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz), 134.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.3$ Hz), 139.3, 142.2, 148.4, 153.4, 162.2 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.9$ Hz), 172.3. HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FNO}_5$ 464.1873; encontrada 464.1873.

(3R,4R)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(p-fluorofenil)-3-hidroxi-1-((S)-1-feniletil)piperidin-2-ona (21bb)

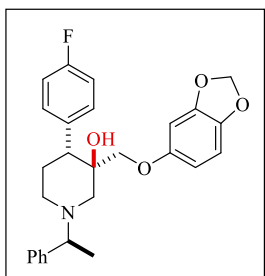


Siguiendo el *procedimiento B*, a través de la amida glicídica **20b** (1.95 mmol) se obtuvieron 0.48 g (53%) de **21bb** como un sólido blanco. Purificado en una mezcla hexano/EtOAc (4:1). P.f. = 138-140 °C. $[\alpha]_D^{20} = -98.46$ ($c = 1.01$, CHCl_3). RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.78 (dc, $J = 13.0, 3.5$ Hz, 1H), 2.15 (dddd, $J = 13.0, 11.5, 11.5, 5.5$ Hz, 1H), 2.98 (ddd, $J = 12.0, 4.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.31 (td, $J = 12.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.44 (dd, $J = 12.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.86 (m, 2H), 6.01 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.27 (m, 5H). RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 16.1, 25.7, 41.4, 43.7, 51.4, 71.4, 74.2, 98.4, 101.4, 106.1, 108.1, 115.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.9$ Hz), 127.3, 127.7, 128.8, 131.0 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.9$ Hz), 134.8 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz), 140.0, 142.2, 148.4, 153.8, 162.1 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.9$ Hz), 171.8. HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{FNO}_5$ 464.1873; encontrada 464.1871.

Procedimiento general de reducción del grupo carbonilo de 3-hidroxipiperidonas

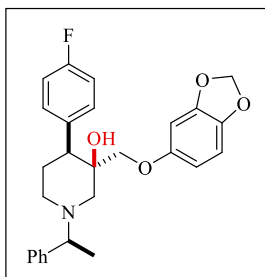
A una suspensión de LiAlH_4 (4.0 equiv) en 2 mL de THF a 0 °C, se adicionó gota a gota una disolución de 3-hidroxipiperidona (**21a**, **21aa**, **21b** o **21bb**) (0.31 mmol) en 1.5 mL de THF. Después de 10 min, la reacción se agitó a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo por 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego a 0 °C. Se agregaron 5 mL de EtOAc y gotas de H_2O destilada hasta observar la formación de sólidos. Los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc (5 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 . El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna en gel de sílice empleando una mezcla hexano/EtOAc como eluyente.

(3R,4R)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(p-fluorofenil)-1-((S)-1-feniletíl)piperidin-3-ol (22a)



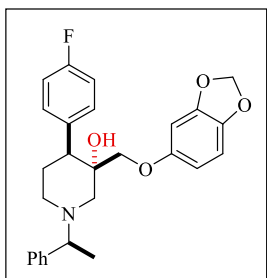
A partir de **21a** (0.7 mmol) se obtuvieron 0.28 g (90%) de **22a** como un aceite incoloro. Purificado en una mezcla hexano/EtOAc (6:1). $[\alpha]_D^{20} = -43.31$ ($c = 1.01$, CHCl_3). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.44 (a, 1H), 2.81 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.91 (m, 2H), 6.15 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.24 (m, 7H). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 19.6, 28.5, 49.5, 50.6, 59.0, 64.2, 69.2, 72.5, 98.3, 101.3, 106.0, 107.9, 114.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.5$ Hz), 127.0, 127.6, 128.3, 130.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$ Hz), 135.9 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$ Hz), 141.9, 143.6, 148.2, 154.1, 162.0 (d, $^1J_{\text{CF}} = 243.7$ Hz). HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FNO}_4$ 450.2081; encontrada 450.2087.

(3R,4S)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(p-fluorofenil)-1-((S)-1-feniletíl)piperidin-3-ol (22aa)



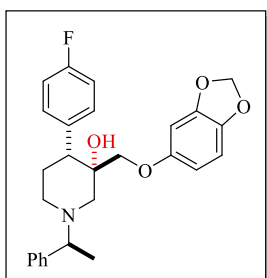
A partir de **21aa** (0.72 mmol) se obtuvieron 0.29 g (89%) de **22aa** como un aceite incoloro. Purificado en una mezcla hexano/EtOAc (7:1). $[\alpha]_D^{20} = -33.20$ ($c = 1.0$, CHCl_3). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.64 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.44 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 3.42 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.17 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.31 (m, 7H). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 18.7, 29.2, 46.4, 50.6, 59.2, 63.8, 71.1, 72.2, 98.1, 101.2, 105.6, 108.0, 114.8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 20.5$ Hz), 127.3, 127.7, 128.5, 130.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.0$ Hz), 137.0 (d, $^4J_{\text{CF}} = 3.5$ Hz), 141.8, 142.9, 148.3, 154.2, 161.8 (d, $^1J_{\text{CF}} = 242.9$ Hz). HRMS (FAB) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FNO}_4$ 450.2081; encontrada 450.2087.

(3*S*,4*S*)-3-((Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-3-ol (22b)



A partir de **21b** (1.9 mmol) se obtuvieron 0.77 g (91%) de **22b** como sólido blanco. Purificado en una mezcla hexano/EtOAc (7:1). P.f. = 136-138 °C. $[\alpha]_D^{20} = +72.30$ ($c = 1.09$, CHCl₃). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.76 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 2.16 (td, $J = 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.32 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.56 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 6.19 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (m, 2H), 7.23 (m, 7H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 18.3, 28.4, 49.6, 51.5, 57.6, 63.6, 69.6, 72.6, 98.5, 101.3, 106.3, 107.9, 114.8 (d, $^2J_{CF} = 20.8$ Hz), 127.0, 127.6, 128.3, 130.6 (d, $^3J_{CF} = 7.8$ Hz), 135.9 (d, $^4J_{CF} = 3.4$ Hz), 142.0, 144.0, 148.2, 154.2, 161.9 (d, $^1J_{CF} = 243.4$ Hz). HRMS (FAB) m/z : $[M + H]^+$ calculada para C₂₇H₂₉FNO₄ 450.2081; encontrada 450.2087.

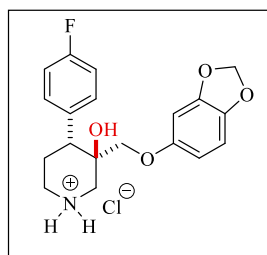
(3*S*,4*R*)-3-((Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-3-ol (22bb)



A partir de **21bb** (0.25 mmol) se obtuvieron 0.11 g (97%) de **22bb** como un aceite incoloro. Purificado en una mezcla hexano/EtOAc (6:1). $[\alpha]_D^{20} = +24.89$ ($c = 1.01$, CHCl₃). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.68 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.39 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.89 (dd, $J = 11.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.40 (s, 2H), 3.59 (a, 1H), 3.71 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.87 (s, 2H), 6.13 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.31 (m, 7H). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 17.9, 29.3, 46.4, 49.9, 59.3, 63.7, 71.1, 72.2, 98.1, 101.2, 105.7, 108.0, 114.8 (d, $^2J_{CF} = 21.6$ Hz), 127.3, 127.8, 128.5, 130.6 (d, $^3J_{CF} = 8.0$ Hz), 137.1 (d, $^4J_{CF} = 3.4$ Hz), 141.8, 142.4, 148.3, 154.2, 161.9 (d, $^1J_{CF} = 242.6$ Hz). HRMS (FAB) m/z : $[M + H]^+$ calculada para C₂₇H₂₉FNO₄ 450.2081; encontrada 450.2087.

Procedimiento general de desbencilación para obtener clorhidratos de 3-hidroxi-*paroxetinas* o 3HPX·HCl

Una suspensión de piperidinol (**22a**, **22aa**, **22b** o **22bb**) (0.3 mmol), Pd(OH)₂ (0.027 g, 20% en H₂O) y 5 gotas de AcOH en 3 mL de EtOAc se agitó bajo atmósfera de H₂ (100 psi) durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con CH₃OH. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en 8 mL de CH₂Cl₂ y luego se agregó una disolución saturada de NaOH hasta pH=8. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 8 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por medio de cromatografía en columna en gel de sílice en una mezcla CH₂Cl₂/CH₃OH como eluyente. La 3HPX se disolvió en una disolución de HCl (4M en etanol). El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por recristalización en una mezcla CH₂Cl₂/CH₃OH para dar a la 3HPX·HCl.

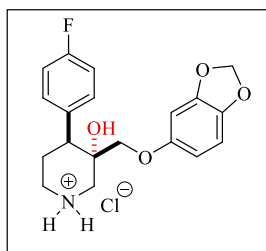


(3R,4R)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)piperidin-3-ol o (*R,R*)-3HPX

A partir del piperidinol **22a** (0.5 mmol) se obtuvieron 0.15 g (87%) de (*R,R*)-**3HPX** como un aceite café. Purificado en una mezcla CH₂Cl₂/CH₃OH (9:1). $[\alpha]_D^{20} = -68.76$ ($c = 1.0$, CHCl₃). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.86 (m, 1H), 2.11 (dddd, $J = 13.2, 13.2, 13.2, 3.9$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.81 (td, $J = 11.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 12.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.27 (a, 3H), 3.50 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 6.22 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.25 (m, 2H). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 28.5, 46.3, 49.6, 53.8, 69.4, 71.5, 98.4, 101.3, 106.2, 108.0, 115.0 (d, $^2J_{CF} = 21.6$ Hz), 130.6 (d, $^3J_{CF} = 8.0$ Hz), 135.6 (d, $^4J_{CF} = 2.8$ Hz), 142.2, 148.3, 154.0,

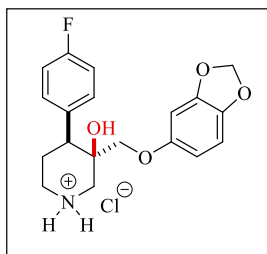
162.0 (d, $^1J_{CF} = 243.7$ Hz). HRMS (FAB) m/z: $[M + H]^+$ calculada para $C_{19}H_{21}FNO_4$ 346.1455; encontrada 346.1456.

Clorhidrato de (R,R)-3HPX: Sólido blanco. P.f.= 196-198 °C. $[\alpha]_D^{20} = -57.50$ (c = 1.01, CH₃OH). RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ : 2.16 (dc, $J = 14.5$, 4.0 Hz, 1H), 2.46 (dddd, $J = 15.5$, 12.0, 12.0, 4.0 Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.30 (a, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 6.33 (dd, $J = 8.5$, 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.37 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ : 26.5, 44.8, 49.4, 50.9, 70.5, 72.0, 99.3, 102.6, 106.9, 108.8, 115.9 (d, $^2J_{CF} = 21.2$ Hz), 132.0 (d, $^3J_{CF} = 8.0$ Hz), 135.7 (d, $^4J_{CF} = 3.4$ Hz), 143.8, 149.8, 154.9, 163.6 (d, $^1J_{CF} = 243.1$ Hz).



ent-(R,R)-3HPX o (S,S)-3HPX: A partir del piperidinol **22b** (1.2 mmol) se obtuvieron 0.39 g (95%) de *ent*-(R,R)-3HPX como un aceite café pálido. Purificado en una mezcla CH₂Cl₂/CH₃OH (9:1). $[\alpha]_D^{20} = +64.9$ (c = 1.0, CHCl₃).

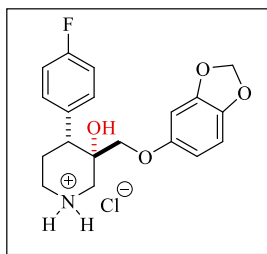
Clorhidrato de (S,S)-3HPX: Sólido blanco. P.f. = 196-198 °C. $[\alpha]_D^{20} = +56.27$ (c = 1.03, CH₃OH).



(3*R*,4*S*)-3-((Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(*p*-fluorofenil)piperidin-3-ol o (*R,S*)-3HPX

A partir del piperidinol **22aa** (0.3 mmol) se obtuvieron 92 mg (89%) de (*R,S*)-**3HPX** como un aceite rosado pálido. Purificado en una mezcla CH₂Cl₂/CH₃OH (8:1). $[\alpha]_D^{20} = -47.32$ (*c* = 1.0, CHCl₃). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.66 (m, 1H), 2.21 (dddd, *J* = 13.2, 13.2, 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.77 (td, *J* = 12.3, 2.4 Hz, 1H), 2.95 (m, 2H), 3.11 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.65 (a, 1H), 5.89 (s, 2H), 6.17 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (m, 2H), 7.28 (m, 2H). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 28.9, 46.5, 46.6, 54.8, 70.6, 72.3, 98.1, 101.3, 105.7, 108.0, 115.0 (d, ²*J*_{CF} = 20.5 Hz), 130.6 (d, ³*J*_{CF} = 8.0 Hz), 136.8 (d, ⁴*J*_{CF} = 2.9 Hz), 142.0, 148.3, 154.1, 162.0 (d, ¹*J*_{CF} = 242.6 Hz). HRMS (FAB) *m/z*: [*M* + *H*]⁺ calculada para C₁₉H₂₁FNO₄ 346.1455; encontrada 346.1450.

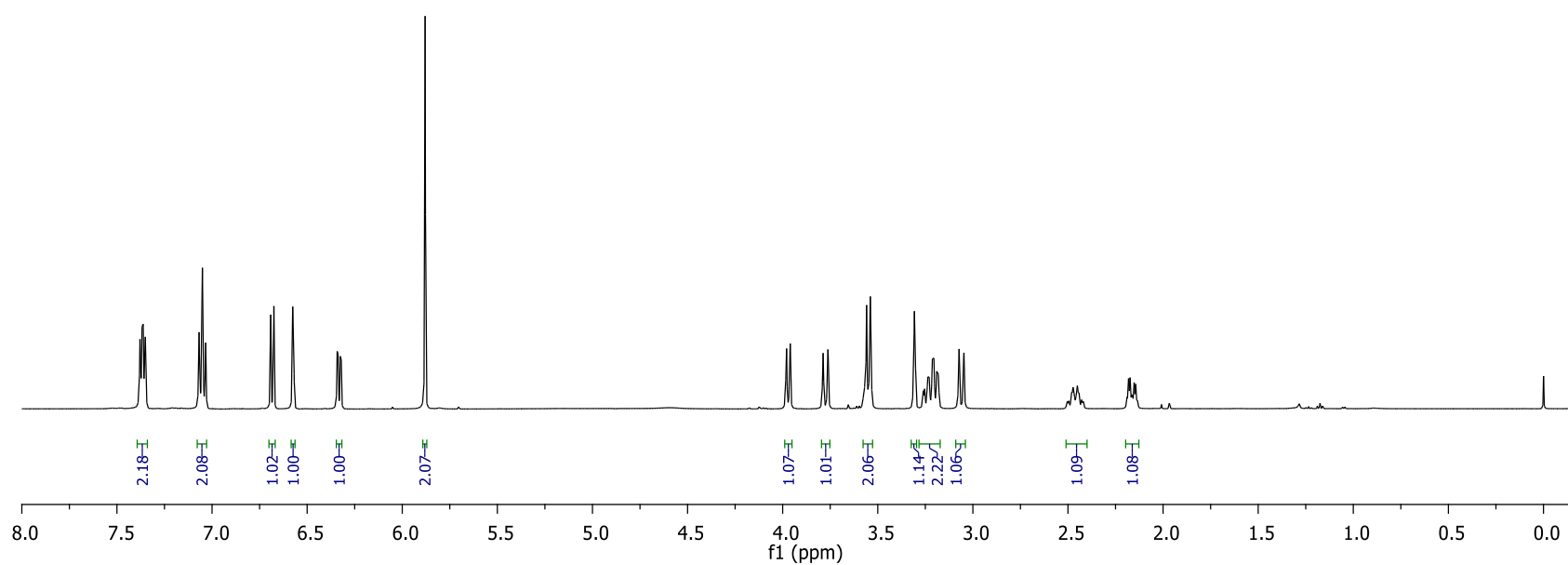
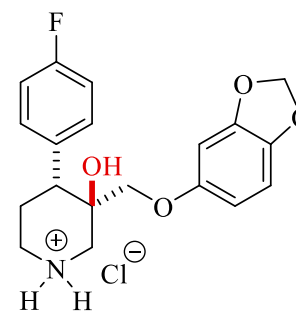
Clorhidrato de (*R,S*)-3HPX: Sólido blanco. P.f. = 136-138 °C. $[\alpha]_D^{20} = -56.03$ (*c* = 1.0, CH₃OH). RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD) δ : 1.83 (m, 1H), 2.58 (dddd, *J* = 13.5, 13.5, 13.5, 4.2 Hz, 1H), 3.19 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 6.25 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (m, 2H), 7.36 (m, 2H). RMN-¹³C (75 MHz, CD₃OD) δ : 26.3, 45.5, 45.6, 53.1, 70.7, 72.7, 98.9, 102.6, 106.7, 108.9, 115.8 (d, ²*J*_{CF} = 21.2 Hz), 132.1 (d, ³*J*_{CF} = 7.9 Hz), 136.6 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.3 Hz), 143.7, 149.8, 155.0, 163.6 (d, ¹*J*_{CF} = 242.8 Hz).



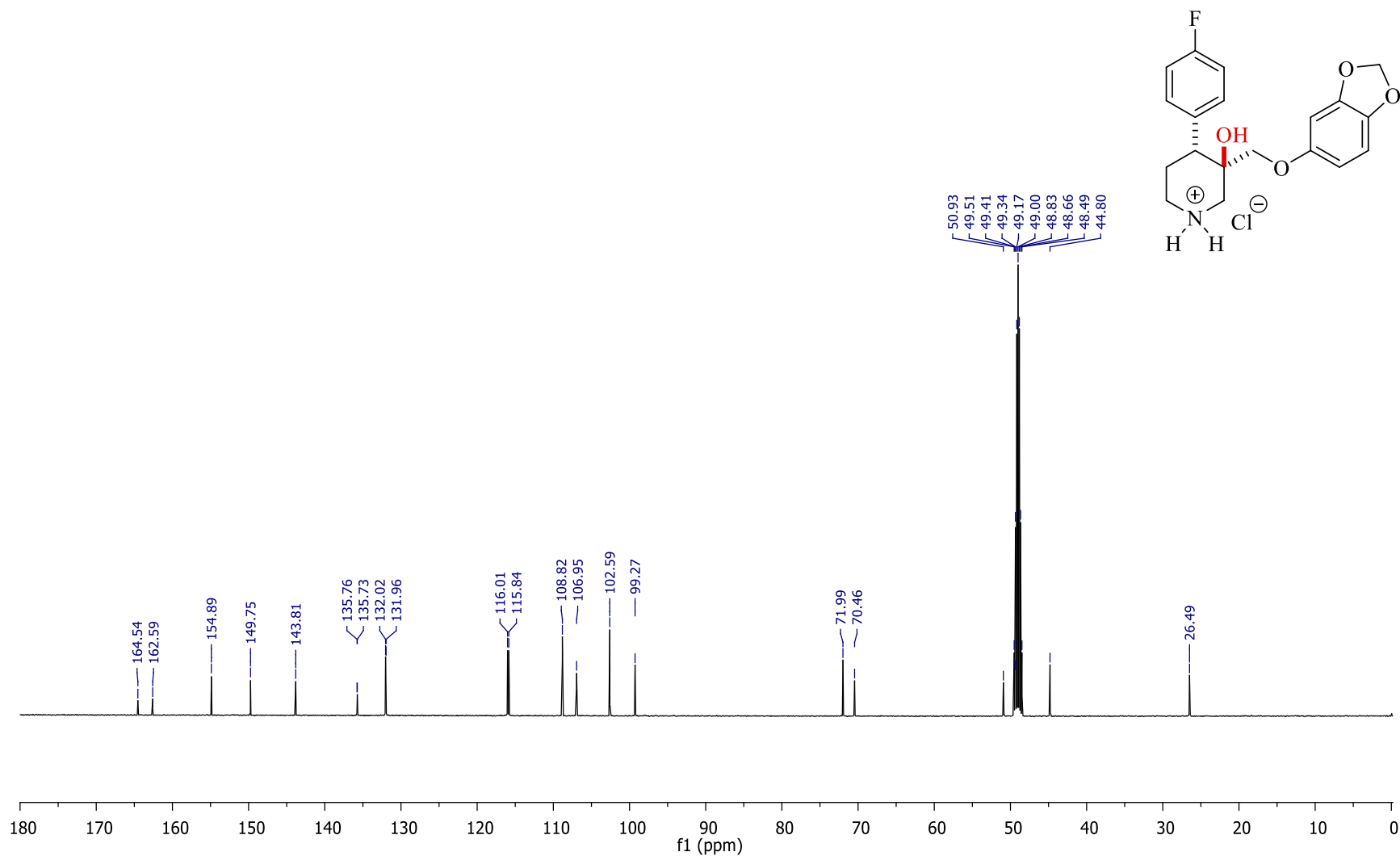
ent-(*R,S*)-**3HPX** o (*S,R*)-**3HPX**: A partir del piperidinol **22bb** (0.22 mmol) se obtuvieron 65 mg (85%) de (*S,R*)-**3HPX** como un aceite rosado pálido. Purificado en una mezcla CH₂Cl₂/CH₃OH (8:1). $[\alpha]_D^{20} = +40.60$ (c = 1.31, CHCl₃).

Clorhidrato de (*S,R*)-3HPX: Sólido blanco. P.f. = 136-138 °C. $[\alpha]_D^{20} = +54.88$ (c = 0.67, CH₃OH).

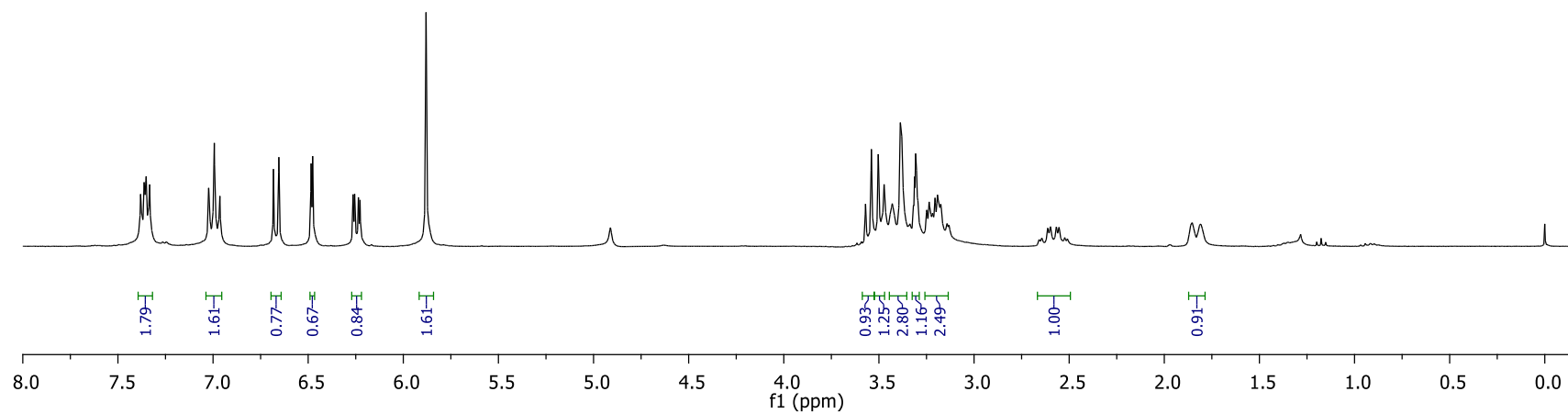
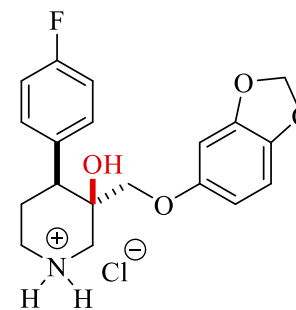
Clorhidrato de (R,R)-3HPX: RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD)



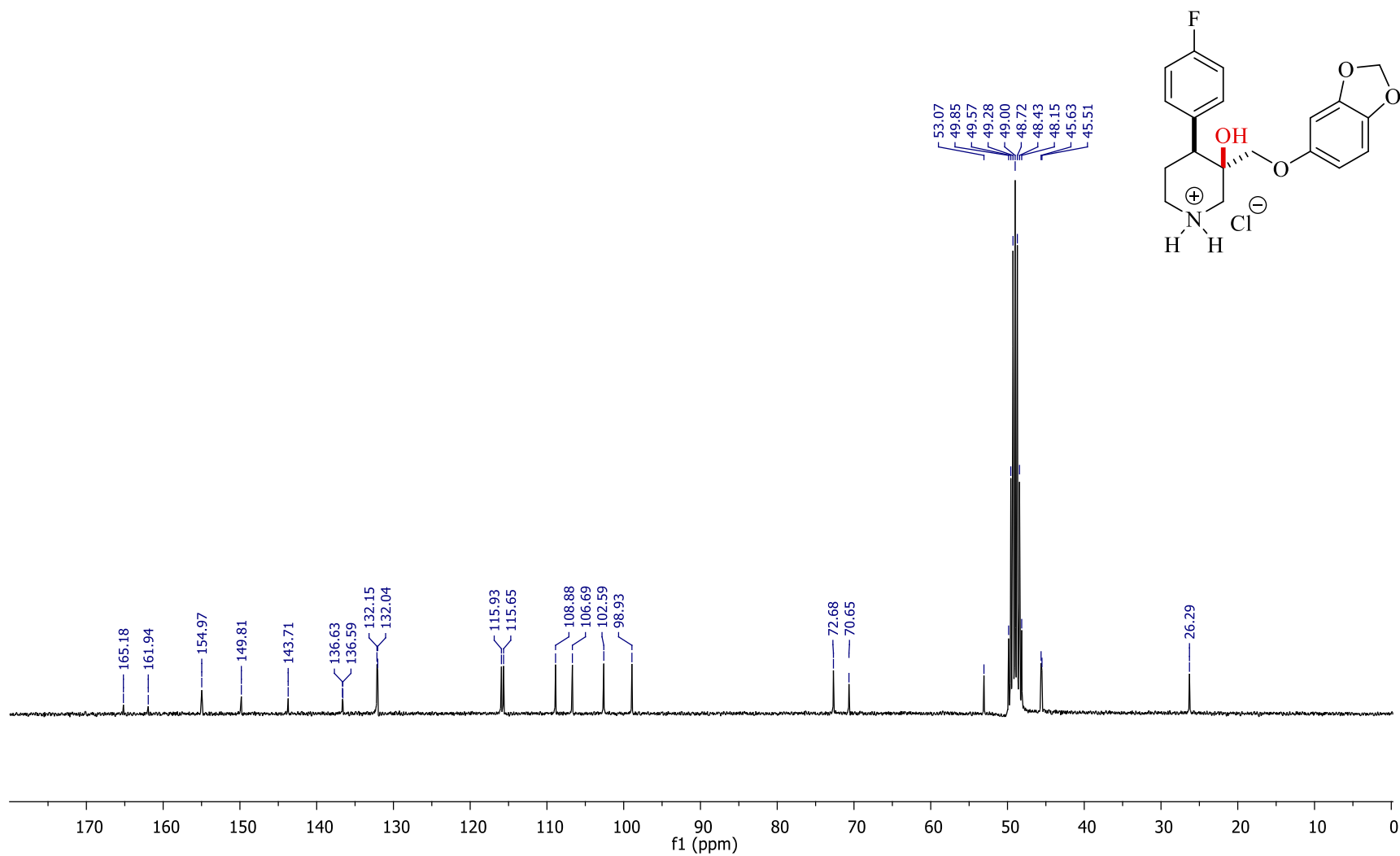
Clorhidrato de (*R,R*)-3HPX: RMN-¹³C (125 MHz, CD₃OD)



Clorhidrato de (R,S)-3HPX: RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD)



Clorhidrato de (R,S)-3HPX: RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃)



CAPÍTULO III

Oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H de piperazinas y morfolinas en ausencia de metales de transición

3.1 Introducción

3.1.1 2,3-Dicetopiperazinas

Un gran número de dicetopiperazinas son metabolitos secundarios de bacterias, hongos, plantas y animales.¹ Se caracterizan por su estabilidad, rigidez conformacional y permeabilidad celular, lo que les confiere bioactividad como: antibacterianos,² antivirales, anticancerígenos, etc.³ La naturaleza provee tres regioisómeros del fragmento dicetopiperazina: (1) 2,3-dicetopiperazina, (2) 2,5-dicetopiperazina y (3) 2,6-dicetopiperazina (Figura 1).

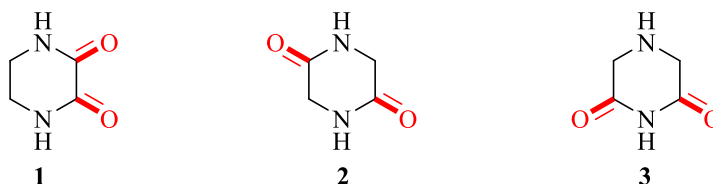


Figura 1 Regioisómeros del fragmento dicetopiperazina

Si bien, las 2,5-dicetopiperazinas son las más abundantes en la naturaleza,⁴ hay un incremento considerable en el número de 2,3-dicetopiperazinas sintetizadas que exhiben actividades biológicas y que han inspirado en el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas para su preparación.

En el 2018, se aislaron tres nuevos alcaloides nombrados oricofragina A-C (Figura 2); de las cuales la oricofragina A contiene al fragmento 2,3-dicetopiperazina como núcleo

¹(a) Sammes, P. G. *Natural Products*, **1975**, 51-118 (b) Huang, R., Zhou, X.; Xu, T., Yang, X.; Liu, Y. *Chem. Biodivers.* **2010**, *7*, 2809-2829

²Mishra, A. K.; Choi, J.; Choi, S. J.; Baek, K. H. *Molecules* **2017**, *22*, 1796

³Prasad, C. *Peptides* **1995**, *16*, 151-164

⁴(a) Borthwick, A. D. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3641-3716 (b) Martins, M. B.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9923-9932 (c) Fischer, P. M. *J. Peptide Sci.* **2003**, *9*, 9-35

principal mientras que las otras son bicíclos fusionados de 2-piperazinona y 2,4-dioxohexahidro-1,3,5-triazina.⁵ Cuando se evaluó la actividad citotóxica de las oricofraginas A-C contra 4 diferentes líneas de células cancerosas *in vitro*, se observó que la oricofragina A presentó actividad citotóxica en todas las líneas celulares. La biosíntesis de estos alcaloides sugiere que los tres provienen de la L-serina.

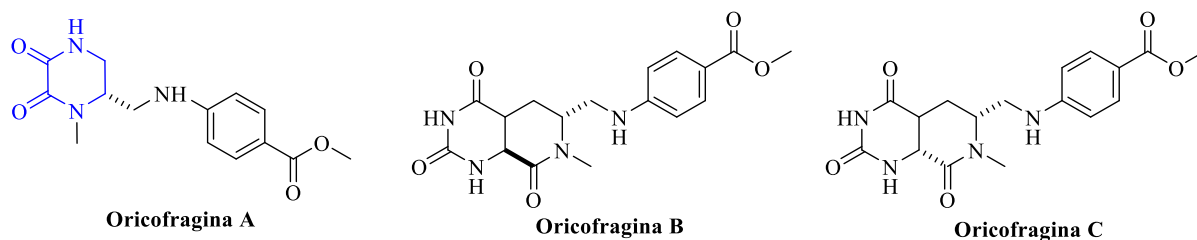


Figura 2 Alcaloides aislados de las semillas de *O. violaceus*

A finales de la década de los 70, por el incremento de la resistencia de cepas bacterianas a alguno antibióticos, estos fragmentos moleculares se fusionaron con penicilinas y cefalosporinas. La obtención rápida de penicilinas y cefalosporinas por fermentación de hongos facilitó la preparación de nuevos antibióticos β -lactámicos como la piperacilina⁶ **4**, antibiótico comercialmente disponible que consta de la unión de un fragmento de ampicilina y de 1-etil-2,3-dicetopiperazina. Los estudios iniciales *in vitro* de la piperacilina **4**, demostraron alto efecto inhibitorio contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas, incluso se demostró que el efecto inhibitorio de **4** fue mayor en algunos casos que la penicilina y ampicilina. Años más tarde, diferentes grupos de investigación comenzaron a preparar análogos de la piperacilina **4**. Las principales modificaciones se realizaron en el fragmento 2,3-dicetopiperazina, tal es el caso de **5a** y **5b**, que tienen un sustituyente en la posición C6 del fragmento mencionado, de los cuales sólo **5a** mostró actividad antibacteriana contra células Gram-negativas en comparación con la piperacilina⁷ (Figura 3). Como la presencia de sustituyentes en el fragmento de dicetopiperazina fue determinante en la

⁵Zhang, 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

⁶Fu, K. P.; Neu, H. C. *Antimicrob. Agents Chemother* **1978**, *13*, 358-367

⁷Takano, S.; Ochiai, H.; Nitta, J.; Komatsu, M.; Taki, M.; Tai, M.; Yasuda, T.; Saikawa, I. *Yakugaku Zasshi* **1979**, *99*, 371-379

actividad biológica, se investigó la influencia de un sustituyente en C5, como lo demuestran Davies y Southgate,⁸ quienes prepararon una serie de análogos de la piperacilina con el fragmento formamida incorporado en C6 del ácido 6-aminopenicilánico (6-APA).

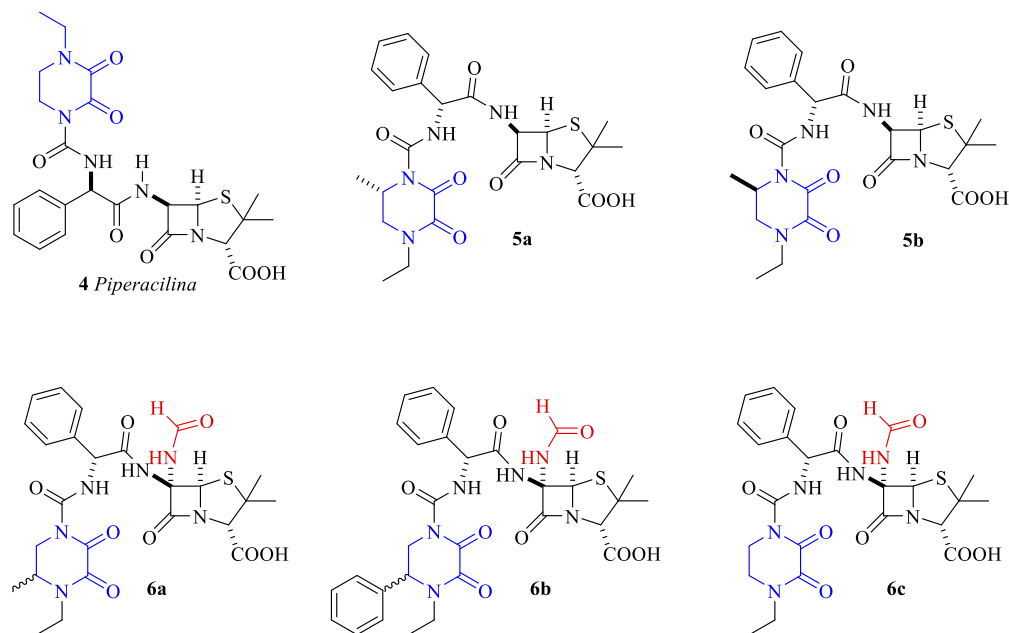


Figura 3 Compuestos análogos de la piperacilina 4

Los resultados finales demostraron que la presencia de grupos metilo o fenilo en la dicetopiperazina no confería actividad biológica (compuestos **6a** y **6b**) ya que ninguno ofreció alguna ventaja significativa sobre el compuesto **6c**, el cual mostró actividad antibacteriana contra células Gram-negativas productoras de β -lactamasas (Figura 3). También se prepararon derivados catecólicos de piperacilina **7a-7c**, los cuales tuvieron efecto antibacteriano contra un gran número de bacterias Gram-negativas. En estos análogos la posición del fragmento catecol no fue determinante en la actividad biológica, sin embargo la presencia de los hidroxilos favoreció en la penetración de la barrera celular de las células bacterianas.⁹ Así mismo, el fragmento 2,3-dicetopiperazina se encuentra en cefalosporinas, como en la cefoperazona (Figura 4), la cual posee el fragmento 1-etil-2,3-dicetopiperazina y

⁸Davies, D. T.; Harrington, F. P.; Knott, S. J.; Southgate, R. J. *Antibiotics* **1988**, 42, 367-373

⁹Basker, M. J.; Frydrych, C. H.; Harrington, F. P.; Milner, P. H. *J. Antibiotics* **1989**, 42, 1328-1330

un derivado del ácido 7-amino-3-desacetoxicefalosporánico (7-ADCA)¹⁰ y en análogos de esta, como los preparados por Dixon y Taylor,¹¹ cuya particularidad es el fragmento hidroximetilo en la posición 7 α de cefalosporinas (**8a-8c**). Estos compuestos presentaron actividad biológica en diferentes líneas celulares bacterianas (Figura 4).

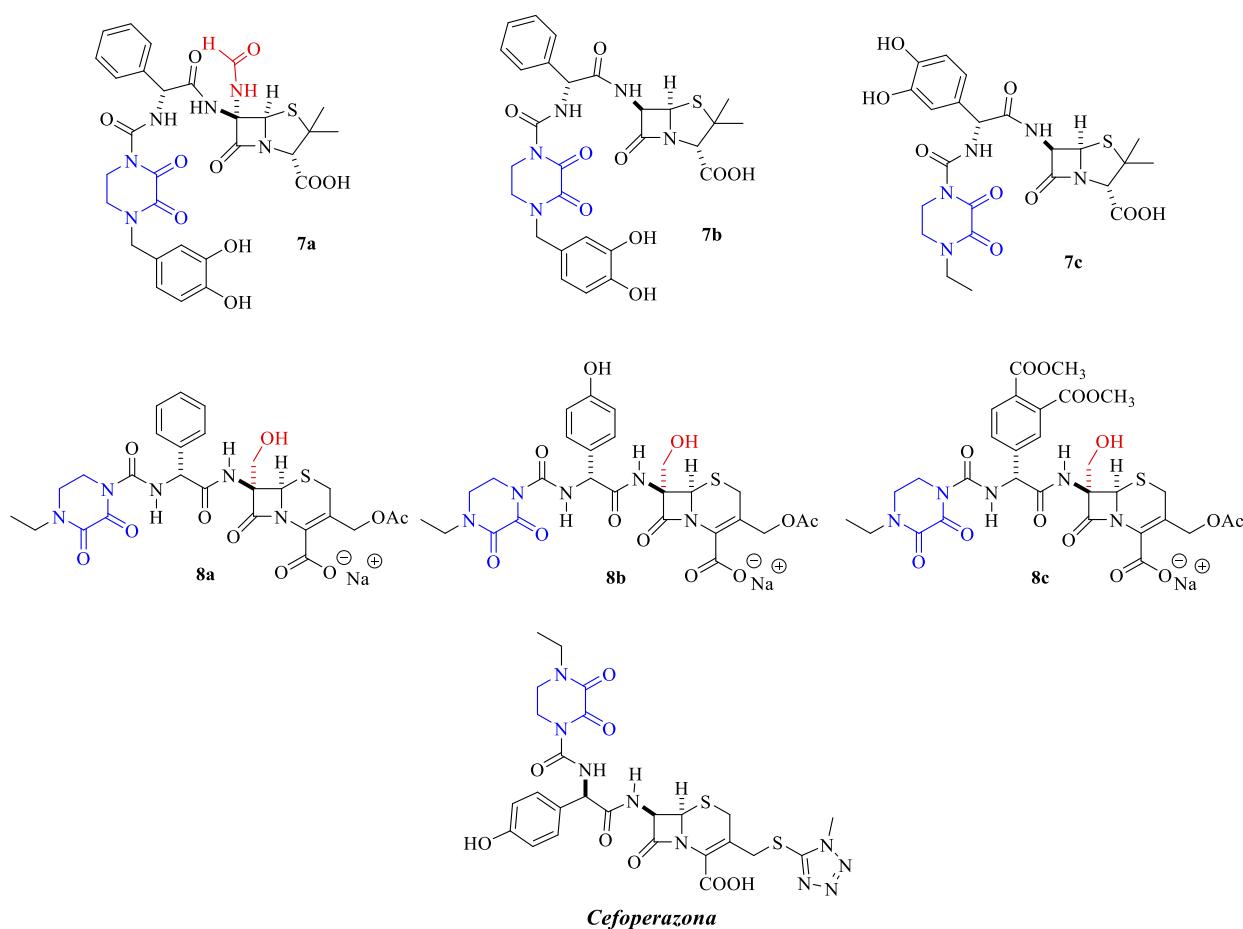


Figura 4 Compuestos análogos de la piperacilina y cefalosporina

Varios estudios destacan la utilidad de las 2,3-diketopiperazinas como agentes terapéuticos contra el cáncer, como lo demuestran Dinsmore y Williams,¹² quienes estudiaron la regulación de las señales oncogénicas-*ras* de la proteína FTasa, mediante

¹⁰Funk, E. A.; Strausbaugh, L. J. *Pharmacotherapy* **1982**, 2, 185-196

¹¹Dixon, R. A.; Hardy, K. D.; Kaura, A. C.; Milner, P. H.; Taylor, A. W. *J. Antibiotics* **1984**, 37, 1732-1735

¹²Dinsmore, C. J.; Bergman, J. M.; Wei, D. D.; Zartman, C. B.; Davide, J. P.; Greenberg, I. B.; Liu, D.; O'Neill, T. J.; Gibbs, J. B.; Koblan, K. S.; Kohl, N. E.; Lobell, R. B.; Chen, I-W.; McLoughlin, D. A.; Olah, T. V.; Graham, S. L.; Hartman, G. D.; Williams, T. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 537-540

derivados oxigenados de *N,N*-piperazinas disustituidas. La proteína Ftasa está implicada en el crecimiento del 20% y 30% de los tumores en humanos. De los productos de sintetizados, **9** exhibió buenos niveles de actividad antiproliferativa ($IC_{50} = 3 \text{ nM}$). Más recientemente, se prepararon 2,3-dicetopiperazinas quirales que demostraron ser altamente selectivas en la inhibición de la enzima ADAM17¹³ (**10a** y **10b**), la cual está relacionada con enfermedades como el cáncer, enfermedad de Alzheimer y en artritis reumatoide (Figura 5). Está claro que el fragmento 2,3-dicetopiperazina es de gran relevancia química y biológica, es por eso que la preparación de este bloque estructural mediante un protocolo rápido, eficiente y amigable con el medio ambiente, es una vía prometedora en el desarrollo de nuevos fármacos.

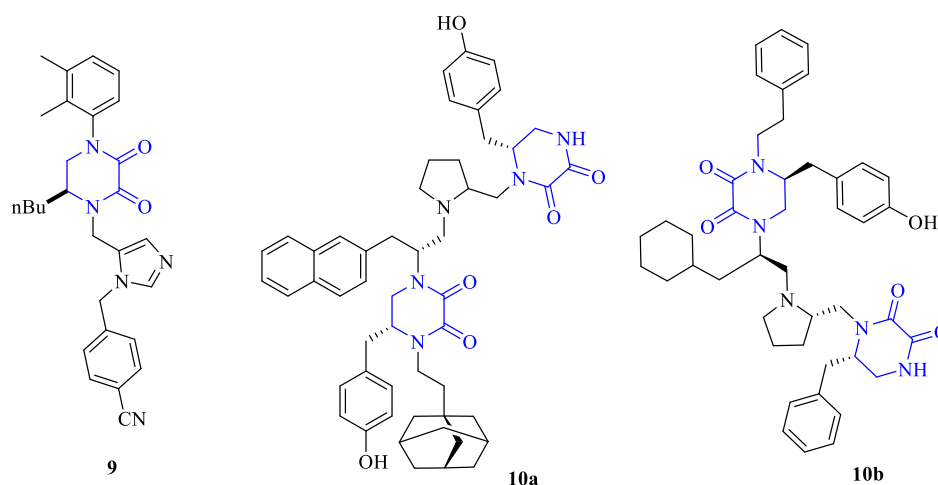


Figura 5 2,3-dicetopiperazinas con potencial actividad biológica como anticancerígenos

3.1.2 3-Morfolinonas

El heterociclo de 3-morfolinona es poco común en la naturaleza, son escasos los reportes de productos naturales aislados de organismos vivos que contienen este bloque estructural. Por ejemplo, en el 2001 Ciminiello y Fattorusso¹⁴ reportaron tres metabolitos secundarios

¹³Knapinska, A. M.; Dreytmüller, D.; Ludwig, A.; Smith, L.; Golubkov, V.; Sohail, A.; Fridman, R.; Giulianotti, M.; LaVoi, T. M.; Houghten, R. A.; Fields, G. B.; Minond, D. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 5808-5824

¹⁴Ciminiello, P.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, E.; Forino, M.; Magno, S.; Ianaro, A.; Di Rosa, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 49-53

nombrados oxazinin-1, -2 y -3 (Figura 6), cuyo singularidad estructural es una 3-morfolinona enlazada con un indol en C2. Estos metabolitos secundarios se aislaron de las glándulas digestivas del *Mytilus galloprovincialis*, una familia de mejillones azules conocidos por su alta toxicidad. Las estructuras moleculares de estos compuestos se elucidaron mediante RMN de ¹H, ¹³C y de dos dimensiones, así como IR y UV; y en pruebas biológicas sobre diferentes líneas celulares (fibrosarcoma y monocitos/macrófagos en ratones) determinando que Oxazinin-1 presentó mayor actividad biológica (IC₅₀ = 16.5 µg/mL y 10.9 µg/mL).

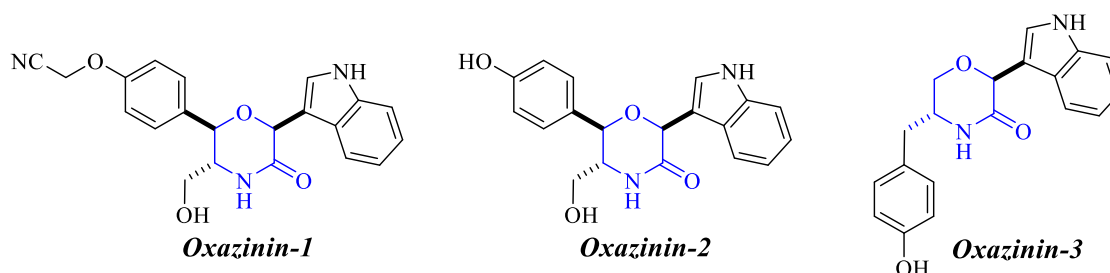


Figura 6 Metabolitos secundarios aislados de *Mytilus galloprovincialis*

Gracias a su perfil lipofílico-hidrofílico bien equilibrado y a su rigidez conformacional, el fragmento molecular 3-morfolinona es considerado como un intermediario clave en el desarrollo de candidatos a fármacos. Este bloque estructural ha sido objeto de múltiples estudios de investigación, así como las diferentes actividades biológicas que presentan los compuestos en los que se encuentra. Algunos derivados de 3-morfolinonas se han preparado, y se encuentran en fase preclínica y otros ya están en el mercado. Por ejemplo, este fragmento molecular ha encontrado aplicación como inhibidor de trombina, enzima que actúa sobre el factor de coagulación conocido como fibrinógeno y que está implicada en trastornos tromboembólicos (**11**, IC₅₀ = 0.130 µM).¹⁵ También se ha observado alta actividad biológica como agentes terapéuticos para tratar el VIH, a través de la inhibición de la proteasa-VIH.¹⁶ La composición estructural de **12** y **13** fue altamente mimética en función biológica como lo es el fármaco amprenavir®.¹⁷ Incluso, se ha demostrado inhibición

¹⁵Nielson, J. W.; Kvarnström, I.; Mustil, D.; Nilsson, I.; Samulesson, B. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3985-4001

¹⁶Kazmierski, W. M.; Furfine, E.; Spaltenstein, A.; Wright, L. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5226-5230

¹⁷Fármaco empleado para tratar infecciones de VIH

antitumoral de los compuestos **14** y **15** (ED₅₀ = 41 mg/Kg) a través de estudios exhaustivos sobre la interacción MDM2-p53¹⁸ (Figura 7).

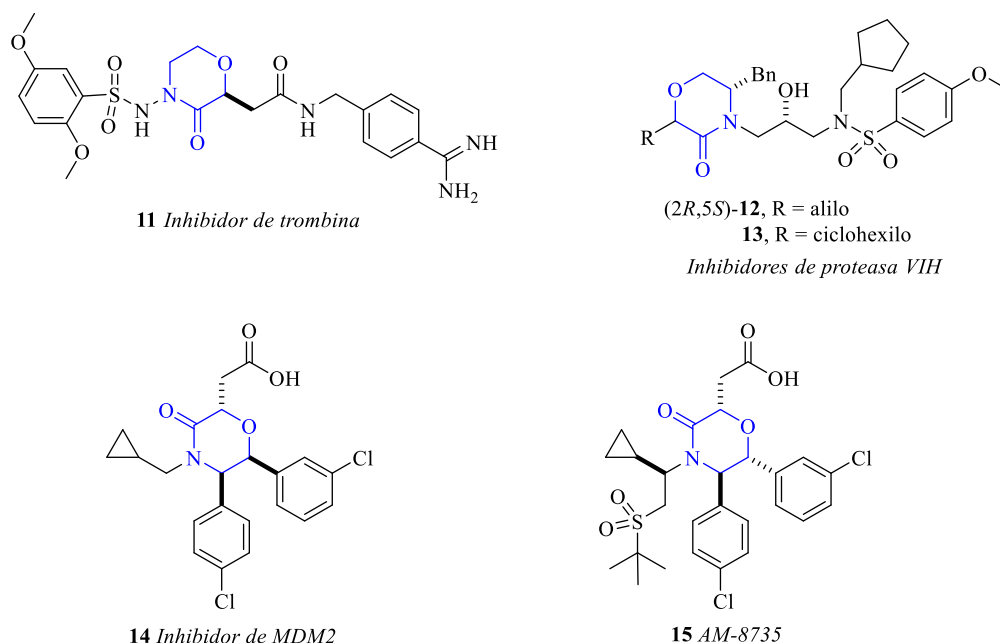


Figura 7 Derivados del fragmento 3-morfolinona con actividad biológica

Así mismo el fragmento 3-morfolinona es un intermediario clave en la síntesis del ribaroxabán (XARELTO[®], IC₅₀ = 8.52 ± 0.21 nM), ya que forma parte de la estructura base que consta de la unión de una 4-fenil-3-morfolinona y una oxazolidinona (Figura 8). Este fármaco se emplea como agente anticoagulante,¹⁹ el cual actúa inhibiendo la forma activa del factor de la coagulación Xa. Los esfuerzos se han centrado en desarrollar análogos del ribaroxabán cuyas modificaciones se han hecho en el fragmento de oxazolidinona

¹⁸(a) Gonzalez-Lopez de Turiso, F.; Sun, D.; Rew, Y.; Bartberger, M. D.; Beck, H. P.; Canon, J.; Chen, A.; Chow, D.; Correl, T. L.; Huang, X.; Julian, L. D.; Kayser, F.; Lo, M.-C.; Long, A. M.; McMinn, D.; Oliner, J. D.; Osgood, T.; Powers, J. P.; Saiki, A. Y.; Schneider, S.; Shaffer, P.; Xiao, S.-H.; Yakowec, P.; Yan, X.; Ye, Q.; Yu, D.; Zhao, X.; Zhou, J.; Medina, J. C.; Olson, S. H. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 4053-4070 (b) Gonzalez, A. Z.; Eksterowicz, J.; Bartberger, M. D.; Beck, H. P.; Canon, J.; Chen, A.; Chow, D.; Duquette, J.; Fox, B. M.; Jiasheng, F.; Huang, X.; Houze, J. B.; Jin, L.; Li, Y.; Li, Z.; Ling, Y.; Lo, M.-C.; Long, A. M.; McGee, L. R.; McIntosh, J.; McMinn, D. L.; Oliner, J. D.; Osgood, T.; Rew, Y.; Saiki, Shaffer, P.; Wortman, S.; Yakowec, P.; Yan, X.; Ye, Q.; Yu, D.; Zhao, X.; Zhou, J.; Olson, S. H.; Medina, J. C.; Sun, D. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 2472-2488

¹⁹Roehrig, S.; Straub, A.; Pohlmann, J.; Lampe, T.; Pernerstorfer, J.; Schlemmer, K.-H.; Reinemer, P.; Perzborn, E. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5900-5908

(compuesto **16**, inhibidor de trombina, IC₅₀ = 3.41 ± nM).²⁰ Si bien estos derivados conservan el fragmento 3-morfolinona intacto, por la relevancia biológica que presenta, también ha inspirado en el desarrollado de metodologías sintéticas para su preparación.

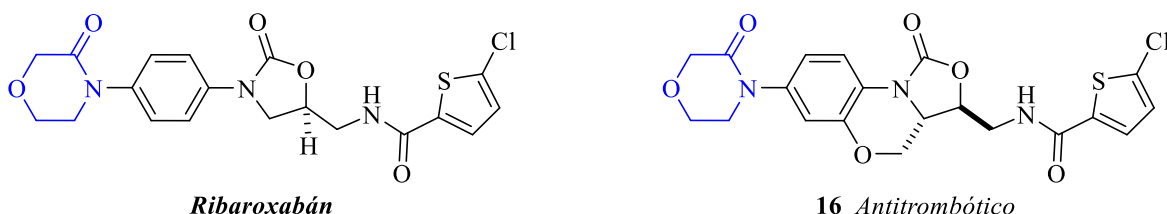


Figura 8 Inhibidores del factor de coagulación Xa

3.2 Antecedentes

Por la importancia que tienen las 2,3-diketopiperazinas y 3-morfolinonas en química medicinal como intermediarios clave en programas de diseño de nuevos fármacos, es imprescindible desarrollar nuevos métodos sintéticos para prepararlos de forma rápida, eficiente y en buenos rendimientos y con un enfoque amigable con el medio ambiente.

Los métodos que actualmente existen se pueden clasificar en dos tipos generales:

- a) Métodos de ciclación intramolecular o intermolecular. - Estos métodos se caracterizan por emplear materias primas prefuncionalizadas. Constan de varios pasos de reacción y se obtienen buenos rendimientos. Son útiles para construir 2,3-diketopiperazinas y 3-morfolinonas quirales al incorporar sustituyentes dentro y fuera del ciclo.
- b) Métodos de funcionalización directa C-H del heterociclo. - Estos métodos consisten en la funcionalización selectiva de los carbonos endocíclicos del heterociclo a través de metales de transición o agentes oxidantes fuertes.

²⁰Xue, T.; Ding, S.; Guo, B.; Zhou, Y.; Sun, P.; Wang, H.; Chu, W.; Gong, G.; Wang, Y.; Chen, X.; Yang, Y. *J. Chem. Med.* **2014**, 57, 7770-7791

3.2.1 Métodos de ciclación intramolecular o intermolecular para la preparación de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas

Una de las primeras estrategias para la preparación de 2,3-dicetopiperazinas fue reportada por Goulding y Pollard,²¹ la cual consistió en la condensación entre una oxamida y 1,2-etanodiamina (**I**) en medio ácido (Esquema 1, **Ruta 1**). Actualmente, es la estrategia más común para preparar 2,3-dicetopiperazinas y ha sustituido el empleo de oxamida por el cloruro de oxalilo,²² oxalatos de dialquilo²³ o 1,1'-oxalildiimidazol.²⁴ Un enfoque más eficiente fue descrito por Dinsmore y Bergman²⁵ el cual consiste en una reacción tándem de ciclación-aminación reductiva de sales de aminas (**II**) con cetonas o aldehídos. Este método es viable en la preparación de 2,3-dicetopiperazinas 1,4-disustituidas (Esquema 1, **Ruta 2**). Más adelante, el mismo grupo de investigación reportó una variante de la estrategia de ciclación-aminación reductiva, esta vez empleando a una amina primaria alifática o aromática y bencilaminooxoacetato de alquilo²⁶ (**III**) en presencia de NaBH(OAc)₃, AcOH y malla molecular. Con esta estrategia se pueden preparar 2,3-dicetopiperazinas 1,4-disustituidas no simétricas en buenos rendimientos (Esquema 1, **Ruta 3**)

²¹Goulding, C. E.; Pollard, C. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1967-1968

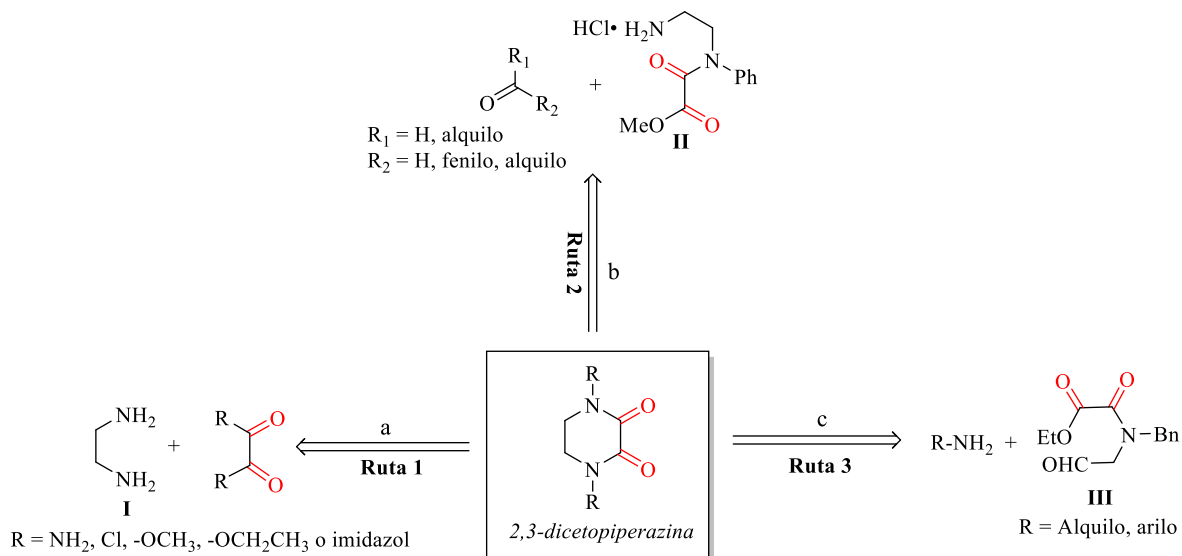
²²Polniaszek, R. P.; Bell, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 575-578

²³Bellouard, F.; Chuburu, F.; Kervarec, N.; Toupet, L.; Triki, S.; Mest, Y. L.; Handel, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 23, 3499-3505

²⁴Nefzi, A.; Giulianotti, M. A.; Houghten, R. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3319-3326

²⁵Dinsmore, C. J.; Bergman, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4131-4134

²⁶Beshore, D. C.; Dinsmore, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8735-8739

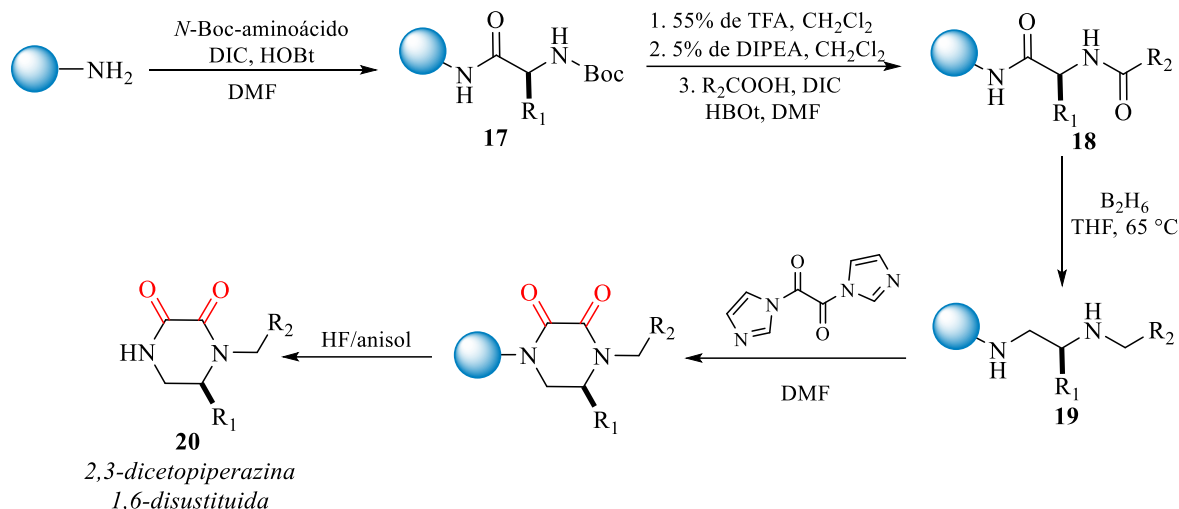


Condiciones: a) $\text{R}=\text{NH}_2$, HCl, dioxano, reflujo, 50% b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ c) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, 4 Å malla molecular, DCE, 0 °C a t.a. a reflujo, 80%

Esquema 1 Estrategias sintéticas para la preparación de 2,3-dicetopiperazinas

La estrategia de síntesis de 2,3-dicetopiperazinas en fase sólida, se ha consolidado como una herramienta útil en la preparación de 2,3-dicetopiperazinas 1,6-disustituidas quirales. Fue desarrollada por Nefzi y Houghten²⁷ quienes emplean una resina de petilbenhidrilamina y aminoácidos como materia prima. Esta estrategia consta de 7 pasos de reacción, la cual inicia con la preparación de la amida quiral **17** a partir de la resina y del aminoácido *N*-protegido correspondiente. La desprotección con TFA y posterior neutralización permite liberar al nitrógeno del aminoácido para ser acilado en un siguiente paso con diferentes ácidos carboxílicos en presencia de diisopropilcarbodiimida (DIC) e hidroxibenzotriazol (HOBt). La reducción de los grupos carbonilos de **18** con borano en THF, permite la obtención de la diamina **19**. La formación de la 2,3-dicetopiperazina se logró mediante una acilación anulativa entre la diamina **19** y oxalildiimidazol. Finalmente, la escisión con fluoruro de hidrógeno (HF), proporcionó a la dicetopiperazina deseada **20** con buenos rendimientos y alta pureza (Esquema 2).

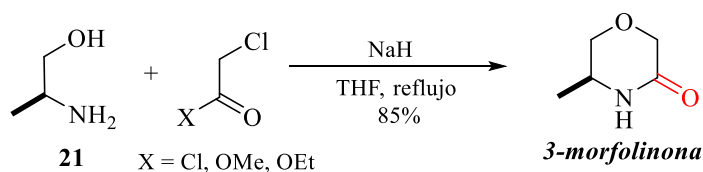
²⁷Nefzi, A.; Giulianotti, M. A.; Houghten, R. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 3319-3326



Esquema 2 Obtención de 2,3-dicetopiperazinas quirales en fase sólida

A pesar de que se puede preparar una biblioteca de nuevas 2,3-dicetopiperazinas quirales en buenos rendimientos a través de estas estrategias sintéticas, el empleo de varios pasos de reacción resulta ser poco atractivo económica- y ambientalmente.

Por otro lado, la síntesis de 3-morfolinonas se realiza principalmente a través de una estrategia de *N*-acilación/ciclación intramolecular²⁸ entre un amino alcohol (**21**) y un α -haloéster o acilo α -halogenado (Esquema 3). Casi siempre el amino alcohol proviene de la reducción de un aminoácido.²⁹ Si bien se obtienen buenos rendimientos, este enfoque requiere de materias primas prefuncionalizadas.



Esquema 3 Obtención de 3-morfolinona mediante un proceso de acilación/ciclación

²⁸(a) Norman, H. B.; Kroin, S. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4990-4998 (b) Reddy, Y. S.; Pal, A. P. J.; Gupta, P.; Ansari, A. A.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *76*, 5972-5984

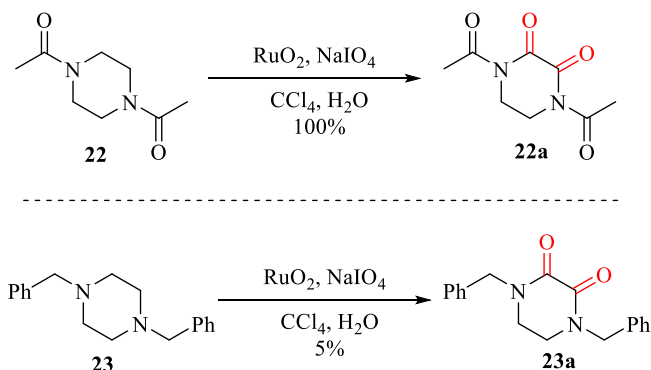
²⁹Haftchenary, S.; Nelson, S. D. Jr.; Furst, L.; Dandapani, S.; Ferrara, S.; Boskovic, Z. V.; Lazú, S. F.; Guerrero, A. M.; Serrano, J. C.; Crews, D. K.; Brackeen, C.; Mowat, J.; Brumby, T.; Bauser, M.; Schreiber, S. L.; Phillips, A. J. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 569-574

3.2.2 Métodos de funcionalización directa C-H del heterociclo mediante el uso de metales de transición o agentes oxidantes fuertes

Existen pocos métodos que han reportado la transformación de piperazinas y morfolinonas a sus correspondientes 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas a través de la oxidación quimio- y regioselectiva C α -H con metales de transición y agentes oxidantes fuertes.

A principios de la década de los 50, se demostró la capacidad oxidante del tetróxido de rutenio (RuO₄) al oxidar compuestos orgánicos como alquenos, alcoholes, dioles, aminas entre otros, y dependiendo del sustrato, se puede usar en cantidades estequiométricas en presencia de CCl₄ o en cantidades catalíticas con un co-oxidante como el NaIO₄ en una mezcla CCl₄/H₂O.

Con la intención de demostrar la capacidad oxidante del RuO₄ (generado in situ) en la preparación de 2,3-dicetopiperazinas, el grupo de Vetuschi y Tortorella³⁰ trataron a piperazinas *N,N*-disustituidas activadas y desactivadas en presencia de RuO₂/NaIO₄ en una mezcla CCl₄/H₂O. Los resultados demostraron que la reacción fue altamente selectiva en la oxidación C α -H en la *N,N*-diacetilpiperazina **22**, ya que proporcionó a la 2,3-dicetopiperazina **22a** en muy buenos rendimientos. Sin embargo, cuando se trató a la *N,N*-dibencilpiperazina **23** en las condiciones de oxidación, produjo a la 2,3-dicetopiperazina **23a** en un rendimiento del 5% (Esquema 4).

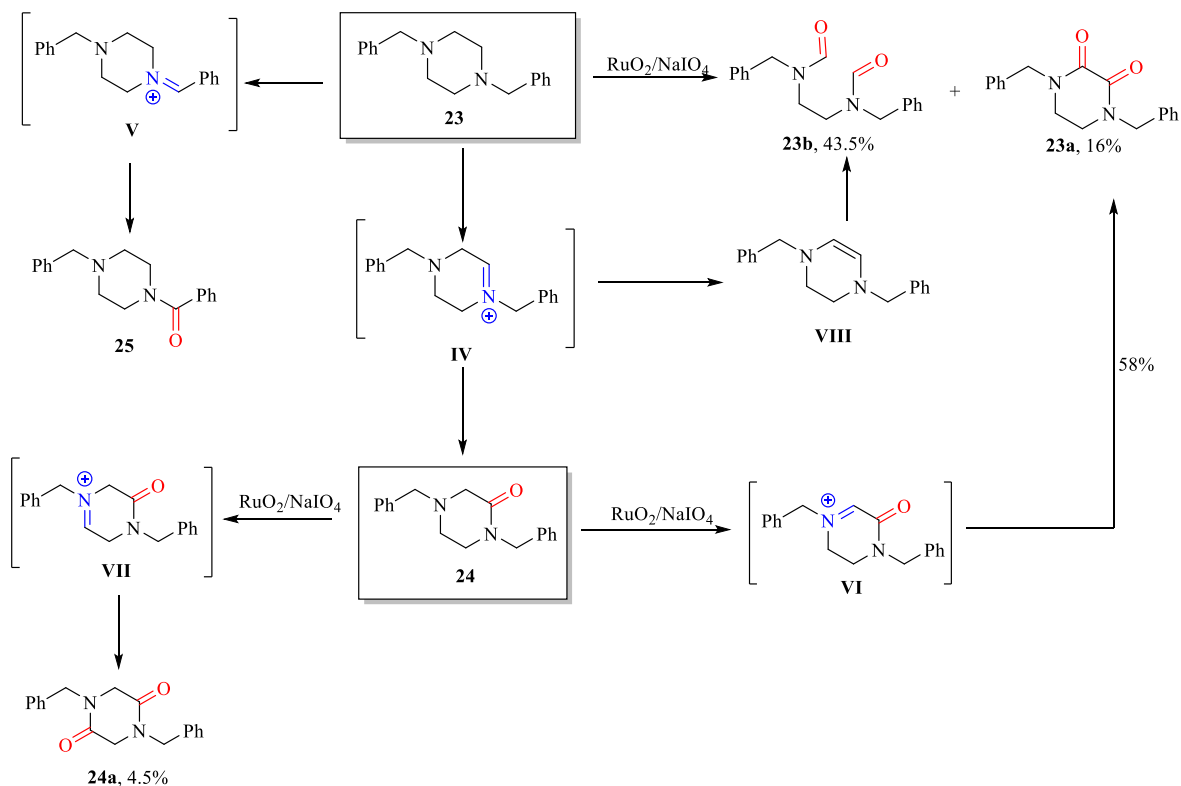


Esquema 4 Oxidación selectiva de piperazinas con RuO₄

³⁰Vetuschi, C.; Tangari, N.; Giovine, M.; Franchini, C.; Tortorella, V. *Farmaco* **1992**, 47, 599-605

Inspirados por estos resultados, Petride y Petride³¹ estudiaron la oxidación de la *N,N*-dibencilpiperazina **23** y de algunos de sus derivados oxigenados en presencia de RuO₂/NaIO₄. Cuando se ensayó la oxidación de **23** con RuO₂/NaIO₄ se obtuvieron a los compuestos **23a** y **23b**, observando resultados similares a los de Tortorella. Para explicar la obtención de **23a** realizaron experimentos de oxidación adicionales sobre la 1,4-dibencil-2-piperazinona **24**. En los cuales observaron que **23a** se obtenía en un mejor rendimiento (58%), además observaron la presencia de **24a** en un 4.5%. Por estos resultados sugirieron que **24** debería de ser un intermediario en la reacción: **23** → **23a** + **23b**; por lo tanto, el mecanismo de reacción propuesto para explicar la formación de los productos de oxidación implicó la formación de cationes iminio como intermediarios. Demostraron que la reacción de oxidación carece de regioselectividad al obtener a **25** en un experimento adicional. Esto sugiere que la obtención de **24** y **25** procede a través de la activación competitiva de los C α -H endocíclico y C α -H exocíclico (**IV** y **V**, respectivamente). También demostraron que la obtención de **23a** ocurre a través de la formación del catión iminio **VI** y no por un proceso simultáneo que involucre la introducción de dos oxígenos, lo que también se justifica por la obtención de **24a** que proviene de la activación C(5)-H endocíclica para generar al catión iminio **VII**. Por último, la obtención de la diformamida **23b** procede de la ruptura oxidativa endocíclica de la enamina **VIII** generada de la isomerización del catión iminio **IV** siendo el proceso cinético de la reacción (Esquema 5).

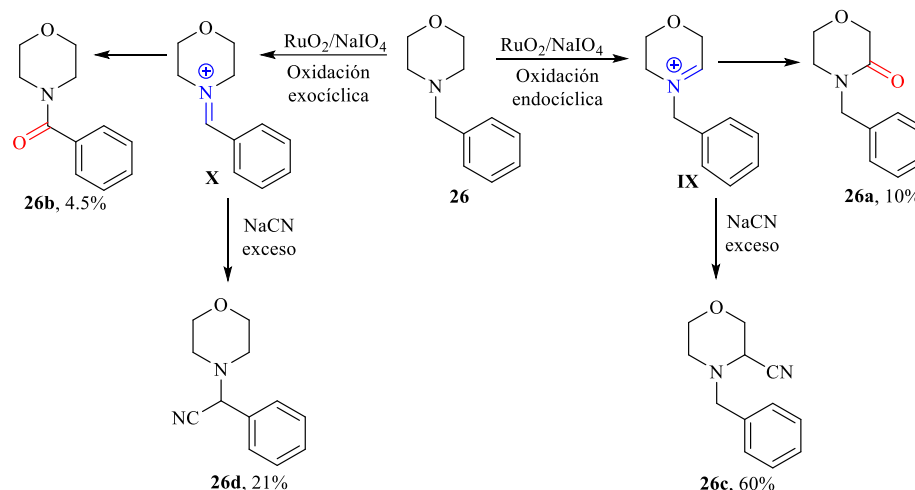
³¹Petride, H.; Drăghici, C.; Florea, C.; Petride, A. *Central Eur. J. Chem.* **2006**, *4*, 674-694



Esquema 5 Oxidación de 1,4-dibenzilpiperazina **23** con $\text{RuO}_4/\text{NaIO}_4$

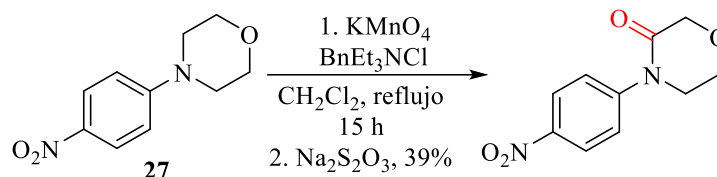
Este grupo de investigación extendió sus estudios en la aplicación del sistema $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$ para oxidar derivados de la morfolina y observar si la reacción procedía mejor o igual que en la oxidación de las piperazinas.³² Sin embargo, cuando ensayaron la oxidación de la 4-bencilmorfolina **26** se obtuvieron a los dos productos **26a** y **26b** en muy bajos rendimientos. Propusieron que **26a** y **26b** procedían de los cationes iminio (**IX** y **X**) generados de la oxidación competitiva C α -H endocíclica y C α -H exocíclica y que pudieron demostrar su existencia al ser atrapados mediante un experimento con un exceso de NaCN. La formación de los nitrilos **26c** y **26d** sugiere la existencia transitoria de los correspondientes cationes iminio **IX** y **X** (Esquema 6).

³²Petride, H.; Drăghici, C.; Florea, C.; Petride, A. *Central Eur. J. Chem.* **2004**, 2, 302-322



Esquema 6 Oxidación de 4-bencilmorfolina con $\text{RuO}_2/\text{NaIO}_4$

Por otro lado, en el 2009 se reportó un protocolo eficaz de oxidación selectiva de 4-fenilmorfolinas **27** con KMnO_4 , para preparar 3-morfolinonas en rendimientos moderados y tiempos de reacción prolongados (Esquema 7).³³



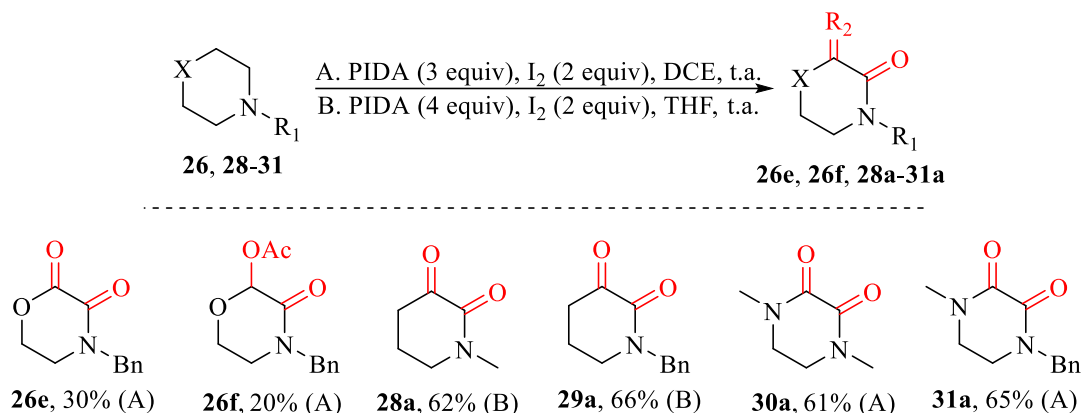
Esquema 7 Oxidación selectiva de 4-fenilmorfolinas con KMnO_4

Existen enfoques diferentes para preparar 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas cuya particularidad es la usencia de metales de transición. En el campo de la funcionalización C-H de *N*-heterociclos, el sistema PIDA/ I_2 ha encontrado aplicación como oxidante para promover la activación selectiva *N*- α -C(sp³)-H y *N*- α,β -C(sp³)-H en derivados de piperidinas, morfolinas y piperazinas para obtener lactamas, 2,3-dicetopiperazinas, 3-morfolinonas y 2,3-morfolidinonas. Por ejemplo, Zhu y Zhao³⁴ reportaron la doble

³³Patente: Masse, C. E. WO200902323, 2009

³⁴Zhu, Y.; Shao, L-D.; Deng, Z-T.; Bao, Y.; Shi, X.; Zhao, Q-S. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10166-10174

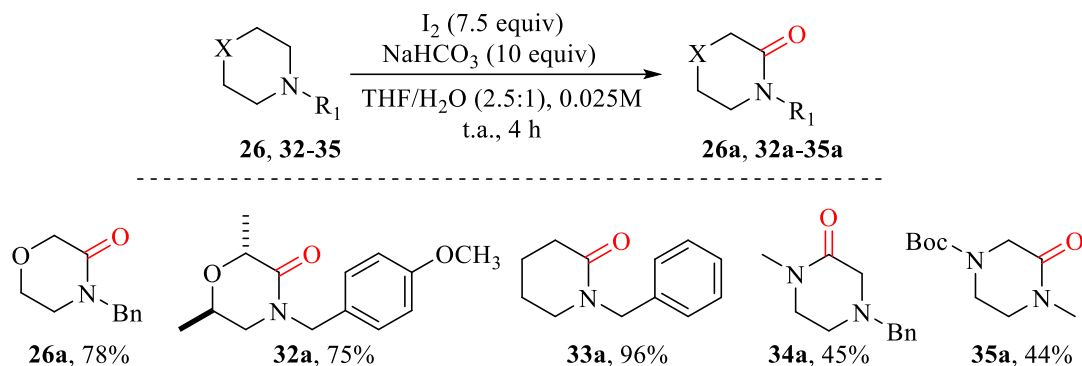
funcionalización oxidativa α,β -C(sp³)-H de *N*-heterociclos mediada con PIDA/I₂ en DCE o THF. Cuando trataron a la morfolina (**26**), a las piperidinas (**28** y **29**) y piperazinas (**30** y **31**) se obtuvieron a los productos de oxidación en rendimientos bajos a moderados **26e**, **26f**, **28a**, **29a**, **30a**, y **31a** (Esquema 8).



Esquema 8 Doble funcionalización oxidativa α,β -C(sp³)-H de *N*-heterociclos

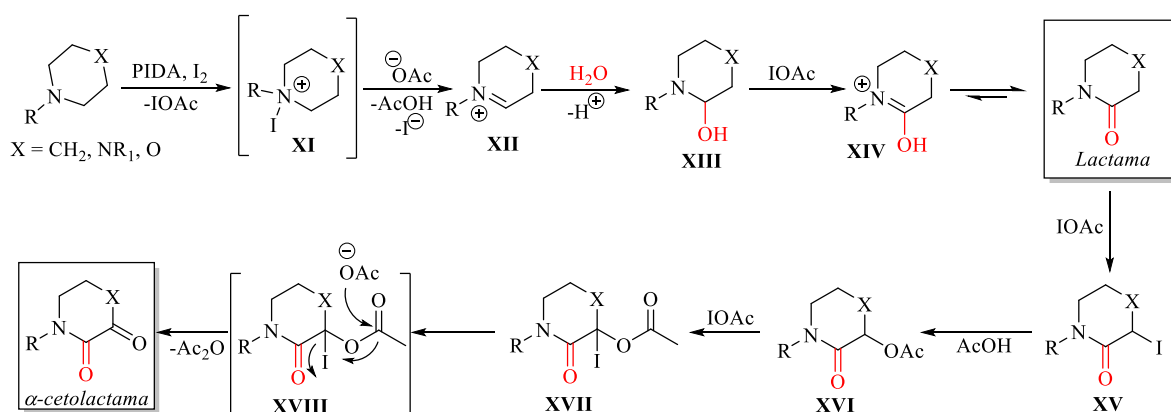
Por otra parte, Griffiths y Talbot³⁵ reportaron un protocolo de oxidación C(sp³)-H de aminas terciarias cíclicas con I₂ en presencia de NaHCO₃ en una mezcla de disolventes THF/H₂O o DMSO/H₂O. Estas condiciones de reacción fueron compatibles con diferentes grupos funcionales. Cuando trataron a derivados de la morfolina (**26** y **32**), piperidina (**33**) y piperazinas (**34** y **35**) obtuvieron las morfolinonas (**26a** y **32a**), lactama (**33a**) y a 2- y 3-cetopiperazinas (**34a** y **35a**) en rendimientos moderados a buenos y en tiempos cortos de reacción (Esquema 9).

³⁵Griffiths, R. J.; Burley, G. A.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 870-873



Esquema 9 Oxidación C-H de N-heterociclos con I₂/NaHCO₃

Griffiths y Talbot propusieron que la activación C α -H es promovida por la interacción entre el N y I₂ que conduce a la formación del intermediario **XI**. La desprotonación generó al ion iminio **XII** que es atacado nucleofílicamente por una molécula de agua generando al intermediario α -hidroxilo **XIII**. El proceso se repite para obtener al ion iminio **XIV**, el cual se equilibró a la lactama. Por otra parte, los compuestos preparados por Zhao se obtienen a través del mismo curso de reacción, con la diferencia de que la lactama reacciona con IOAc para generar a la α -yodolactama **XV**. En un siguiente paso, el ataque nucleofílico de AcOH sobre la α -yodolactama genera a **XVI**, la cual reacciona con IOAc para convertirse en **XVII**. Finalmente, una desyodación promovida por AcO⁻ proporciona a α -cetolactama (Esquema 10)



Esquema 10 Mecanismo de reacción para la preparación de α -cetoheterociclos y α,β -dicetoheterociclos

Aunque estos protocolos han mostrado ser selectivos en la oxidación de N-heterociclos, con rendimientos moderados y buenos, la necesidad de desarrollar más alternativas de oxidación C(sp³)-H en ausencia de metales de transición y empleando agentes oxidantes baratos e inocuos con el medio ambiente como el NaClO₂, NaClO y TEMPO representa una gran aportación en el desarrollo de compuestos orgánicos.

3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo general

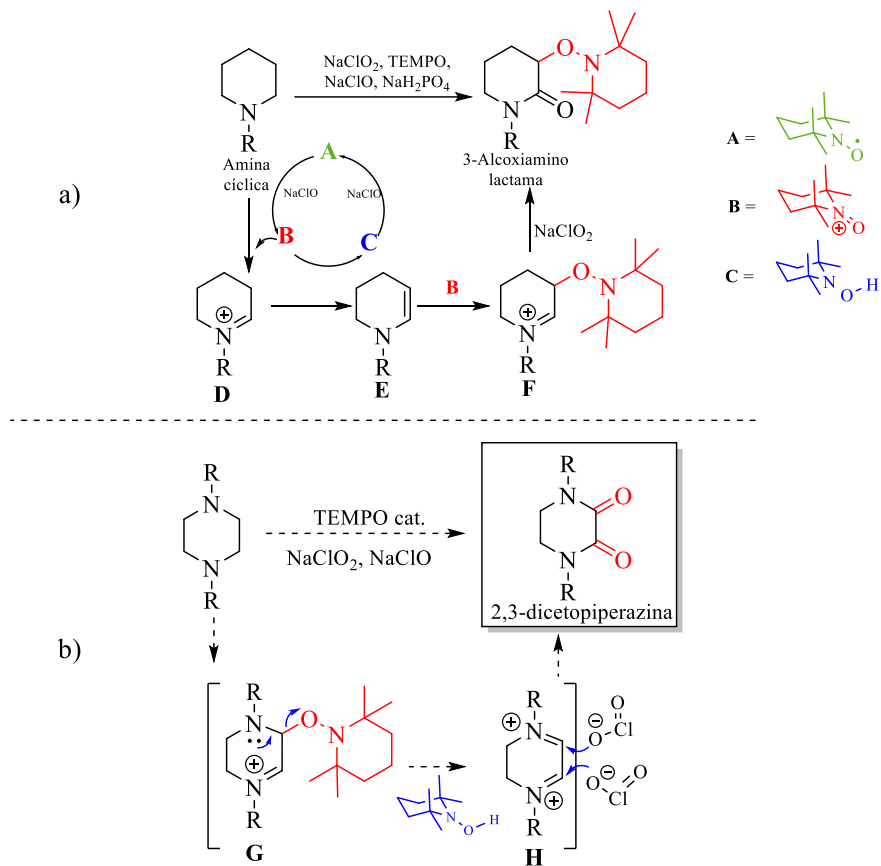
- Diseñar una nueva estrategia de doble oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H de piperazinas y morfolinas para obtener 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas mediante el uso de agentes oxidantes accesibles e inocuos con el medio ambiente como el NaClO₂, NaClO y TEMPO.

3.3.2 Objetivos particulares

- Probar el alcance de esta nueva estrategia de funcionalización selectiva C(sp³)-H en la preparación de una amplia variedad de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas.
- Estudiar el mecanismo de la reacción.

3.4 Discusión y resultados

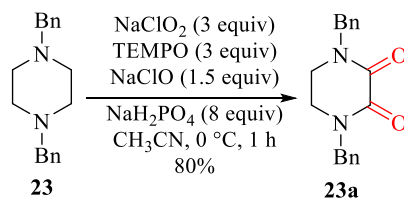
De acuerdo con el mecanismo de reacción propuesto para la obtención de 3-alcoxi-amino lactamas (Esquema 11a), el catión oxamonio (**B**) es generado in situ por la oxidación del radical TEMPO (**A**) con NaClO₂ y NaClO, el cual promueve la “activación” selectiva C α -H de aminos cíclicas al catión iminio (**3**) más el *N*-hidroxitretametilpiperidina (TEMPOH, **C**), que luego es oxidado a **B**. Después, el intermediario **D** se transforma a la enamina **E** quien es atrapada por **B** generando así al intermediario **F**, el cual es finalmente oxidado por el anión clorito para generar a la 3-alcoxi-amino lactama. Como se visualizó que la participación del TEMPO es regenerativa, nos cuestionamos lo siguiente. ¿Se podrá dirigir la funcionalización dual α en *N*-heterociclos con dos heteroátomos? Si esto es posible, un derivado de la piperazina podría seguir el mismo curso de reacción (**D** $\rightarrow$ **E** $\rightarrow$ **F**), pero por la presencia de un segundo átomo de nitrógeno en C4 (**G**), el TEMPOH podría ser expulsado e incorporarse al ciclo catalítico, generando el intermediario catión diiminio **H**, el cual sería finalmente oxidado por aniones clorito a la 2,3-dicetopiperazina (Esquema 11b). De esta manera, se obtendrían 2,3-dicetopiperazinas a través del empleo del NaClO₂, NaClO empleando cantidades catalíticas de TEMPO. Al determinar las condiciones de reacción para que esta transformación se efectúe se habría desarrollado una nueva estrategia de oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H de piperazinas y morfolinás, libre de metales de transición.



Esquema 11 Estrategia sintética para la preparación de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfolinonas

Para comprobar si nuestra hipótesis era correcta, se comenzó probando las condiciones de reacción del protocolo antes mencionado sobre la 1,4-dibencilpiperazina **23** (Esquema 12). Después de una hora de reacción, se aisló a la 2,3-dicetopiperazina **23a** como único producto en un rendimiento del 80%, la obtención del producto objetivo demostró que nuestra hipótesis era correcta y presumiblemente selectiva al no observar los subproductos obtenidos por Petride y Tortorella.³⁶

³⁶(a) Vetuschi, C.; Tangari, N.; Giovine, M.; Franchini, C.; Tortorella, V. *Farmaco* **1992**, 47, 599-605 (b) Petride, H.; Drăghici, C.; Florea, C.; Petride, A. *Central Eur. J. Chem.* **2006**, 4, 674-69



Esquema 12 Ensayo inicial de oxidación de la 1,4-dibencilpiperazina con NaClO₂ y TEMPO

Tras este resultado se procedió a optimizar las condiciones de reacción. Se sabe que la presencia del NaClO es fundamental por dos cosas: 1) intensifica el poder oxidante del NaClO₂ y 2) está involucrado en el ciclo catalítico al transformar al radical TEMPO al catión oxoammonio (Esquema 11a). Como nuestro propósito era emplear cantidades catalíticas del TEMPO, nuestros esfuerzos se centraron en variar los equivalentes del NaClO y TEMPO; y conservar los 3 equivalentes de NaClO₂ por su participación en la oxidación del putativo catión diiminio **H** (Esquema 11b) en la etapa final de la reacción y por estar involucrado en el proceso catalítico.³⁷ Los experimentos realizados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1 Optimización de las condiciones de reacción

Ensayo ^a	NaH ₂ PO ₄	TEMPO	NaClO	Disolvente	t, (h)	Producto, Rdto. %
1	-	1.5	1	MeCN	2	- ^b
2 ^c	3	1.5	-	MeCN	13	23a , 70%
3	3	0.1	0.7	MeCN	1	23a , 95%
4	3	0.05	0.7	MeCN	2	23a , 65%
5	3	0.1	0.7	MeOH	- ^d	- ^e
6	0.2	0.1	0.7	Acetona	1.5	23a , 50%

^aEn todos los ensayos se emplearon 3 equiv de NaClO₂ y la reacción se realizó a 0 °C. Se emplearon 5 mL de disolvente para 0.3 mmol de **23**. ^bSe recuperó la materia prima. ^cSe aisló ácido benzoico. ^dTiempo de reacción inmediato. ^eSe recuperó la materia prima, el producto de reacción fue acetaldehído.

Se demostró la importancia de mantener un medio de reacción ligeramente ácido y que al excluir al NaH₂PO₄ la reacción no procedió (ensayo 1), es por eso que para los siguientes ensayos se emplearon 3 equiv. de NaH₂PO₄. Para observar el comportamiento de la reacción en ausencia de NaClO, se realizó el ensayo 2 pero la reacción se prolongó hasta

³⁷Se ha identificado la presencia de un complejo [TEMPO-ClO₂] en la oxidación de 1,2-dioles a α-hidroxiácidos con TEMPO/NaClO/NaClO₂: Furukawa, K.; Shibuya, M.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2282-2285

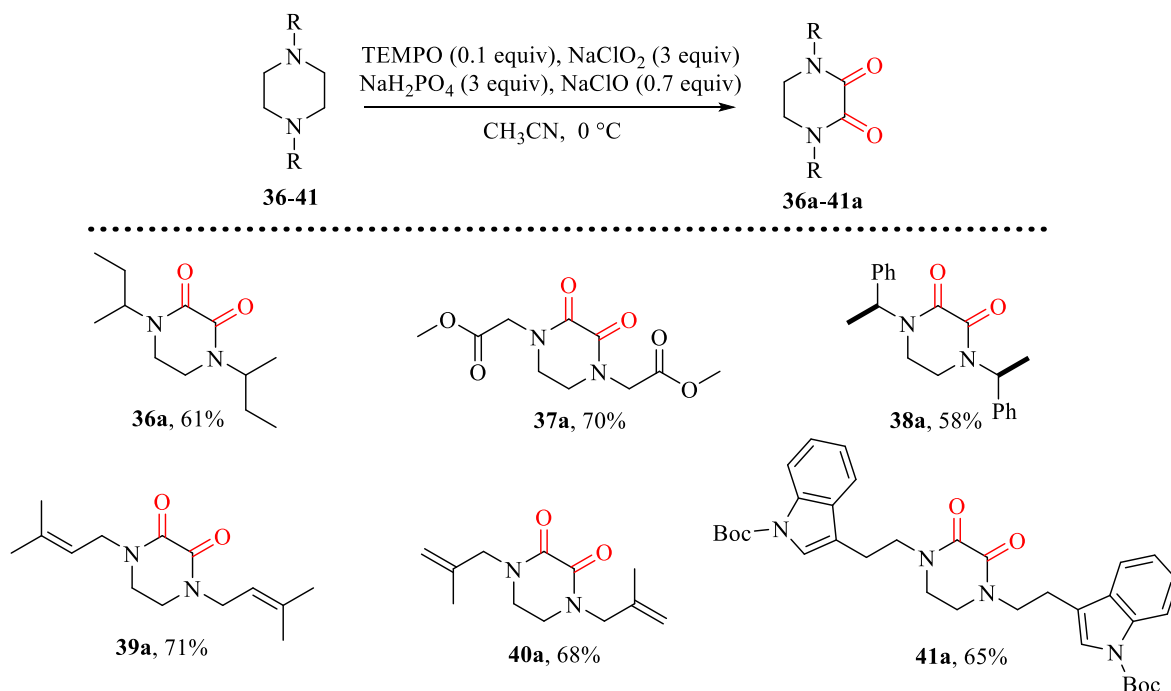
por 13 h dando a **23a** en un rendimiento del 70%. El ensayo 3 se diseñó para estudiar la viabilidad de llevar a cabo el proceso de funcionalización C(sp³)-H con cantidades catalíticas de TEMPO. Se pasó de usar 1.5 equiv de TEMPO a 0.1 equiv y de 1 equiv de NaClO a 0.7 equiv, después de 1 h se aisló a **23a** en un rendimiento del 95% (ensayo 3), demostrando que la reacción sí procede en cantidades catalíticas de TEMPO. En un siguiente ensayo se probaron 0.05 equiv de TEMPO, pero la reacción demoró 2 h y el rendimiento no fue mejor al obtenido en el ensayo 3 (ensayo 4).

En busca de un disolvente más amigable con el medio ambiente se decidió probar disolventes que de acuerdo con la química verde causan un menor impacto ambiental, como el MeOH. El uso de metanol implicó la posibilidad de que fuera oxidado en las condiciones de reacción consumiendo el oxidante.³⁸ Una vez iniciada la reacción un olor a aldehído se desprendió del matraz de reacción. La reacción cinética de oxidación del alcohol fue más rápida que la oxidación de la piperazina y sólo pudo recuperarse la materia prima (ensayo 5). Cuando se empleó acetona como disolvente se aisló a **23a** en un rendimiento del 50% después de 1.5 h. De acuerdo con los experimentos ejecutados, las condiciones de reacción óptimas son: 3 equiv de NaClO₂, 3 equiv de NaH₂PO₄, 0.1 equiv de TEMPO y 0.7 equiv de NaClO en CH₃CN a 0 °C.

Se procedió a probar el alcance de la reacción al evaluar la oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H en diferentes sustratos derivados de la piperazina. Para este propósito se prepararon piperazinas 1,4-disustituidas simétricas (**36-41**) y no simétricas derivadas de la 1-etilpiperazina (**42-46**) y de la 1-fenilpiperazina (**47-50**). Estas piperazinas se sintetizaron mediante procedimientos sencillos de alquilación con el correspondiente halogenuro de alquilo.³⁹ Las piperazinas 1,4-disustituidas se trataron bajo condiciones estandarizadas de oxidación selectiva catalítica, rindiendo 2,3-dicetopiperazinas en moderados y buenos rendimientos (Esquemas 13, 14 y 15).

³⁸Alcoholes primarios son oxidados con NaClO₂ y TEMPO: Merbouth, N.; Bobbitt, J. M.; Brückner, C. *Org. Prep. Proced. Int* **2004**, 36, 1-36

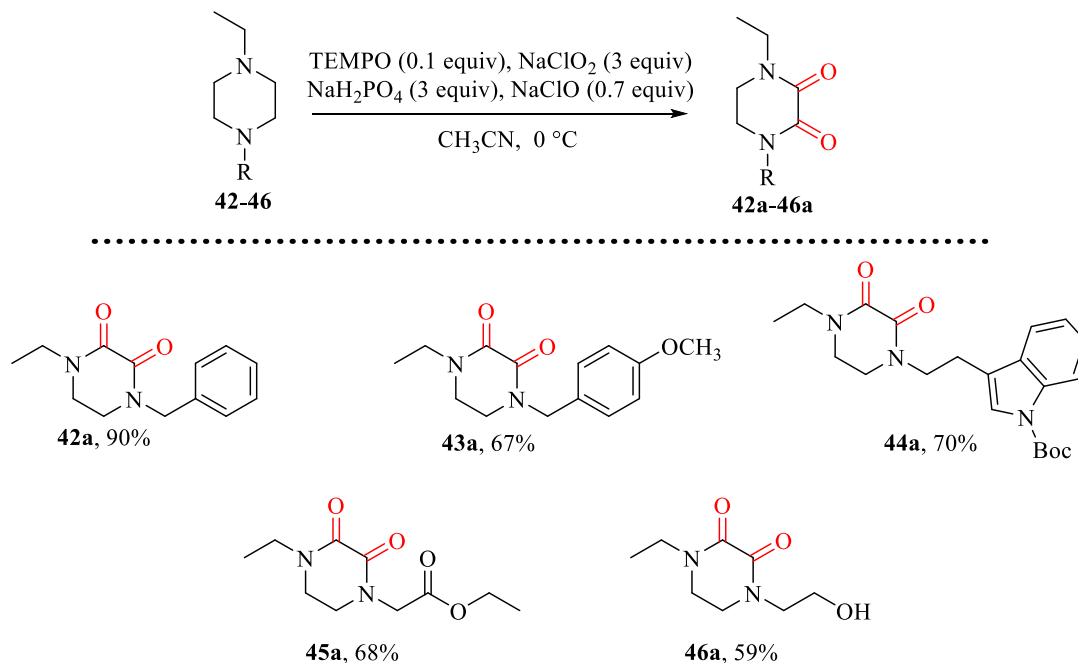
³⁹Consultar la parte experimental para saber más sobre la obtención de las piperazinas 1,4-disustituidas. Aquí solo se muestran los productos de oxidación de todas las piperazinas (**36-50**).



Esquema 13 Oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H de piperazinas 1,4-disustituidas simétricas

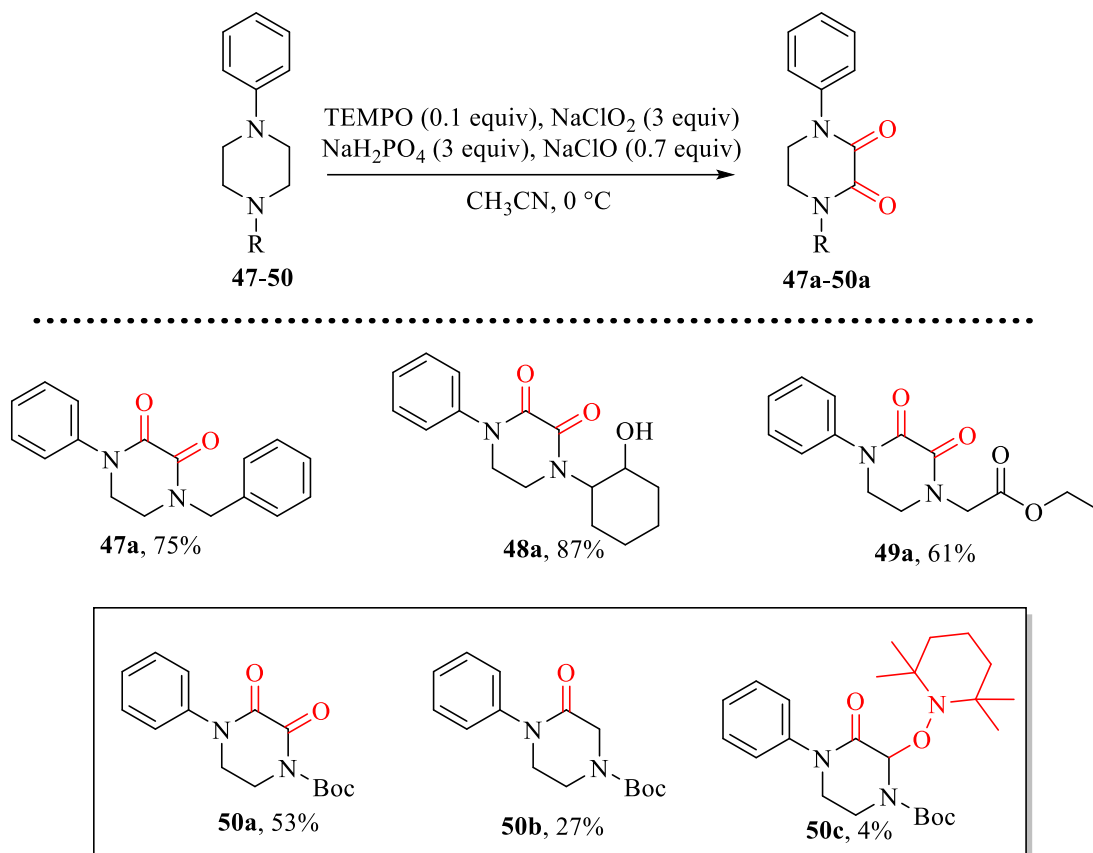
La oxidación catalítica C(sp³)-H demostró ser altamente selectiva, ya que no se observó el producto de la oxidación exocíclica en **36a**, **37a** y **38a**; de igual manera, la oxidación C(sp³)-H demostró ser quimioselectiva ya que no se observó la formación de los productos de oxidación de la posición alílica (**39a** y **40a**). También se observó la compatibilidad de las condiciones de reacción con el heterociclo indol ya que no se aisló un producto de S_EA pese a la presencia de especies electrofílicas derivadas de la degradación del NaClO₂ (**41a**).

Por la importancia que tiene el fragmento 1-etil-2,3-dicetopiperazina en programas de diseño de nuevos fármacos en química medicinal, se evaluó la oxidación selectiva catalítica en diferentes derivados de la 1-etilpiperazina. Las 2,3-dicetopiperazinas se obtuvieron en buenos rendimientos que van del 59% al 90% (Esquema 14), incluso en aquellos sustratos que contenían grupos hidroxilo (**46a**), los cuales toleraron las condiciones de reacción oxidantes sin sufrir transformaciones posteriores.



Esquema 14 Oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H de piperazinas 1,4-disustituidas no simétricas derivadas de la 1-etilpiperazina

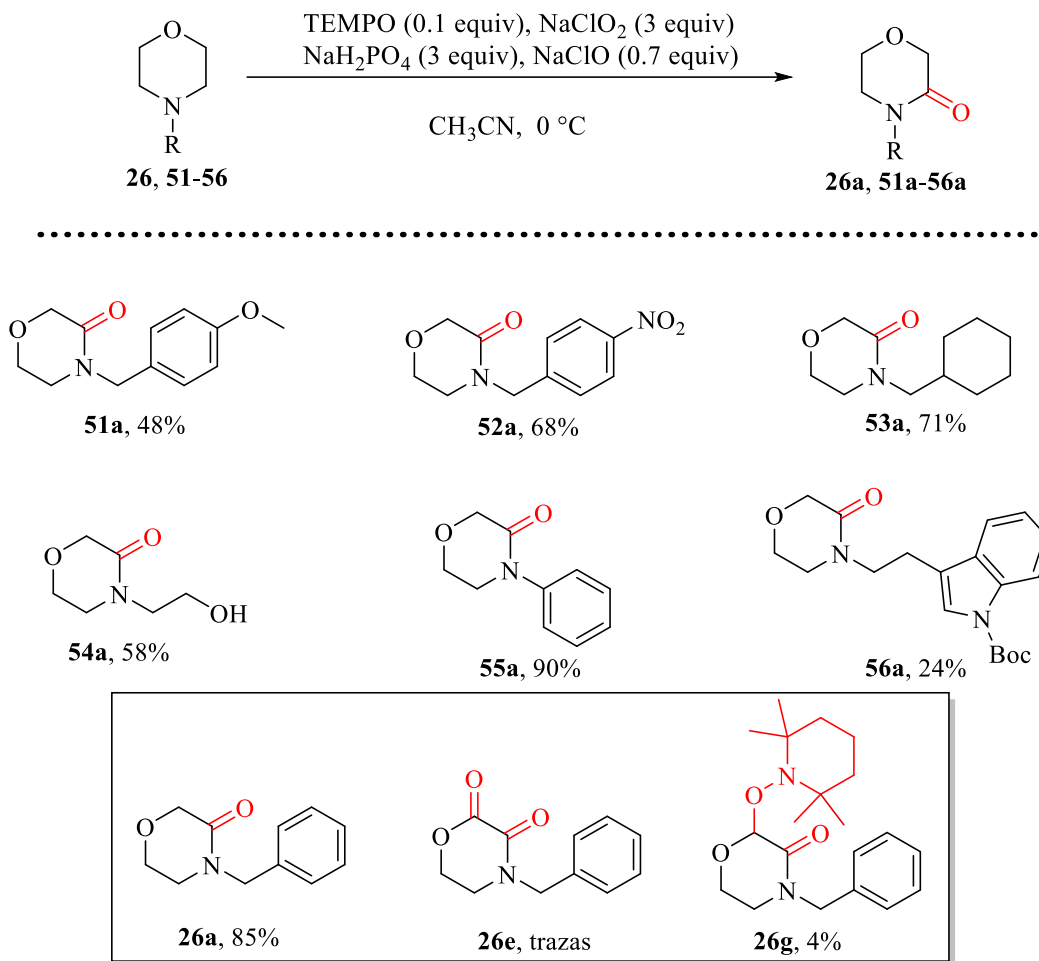
Por otra parte, se sintetizaron 2,3-dicetopiperazinas derivadas de la 1-fenilpiperazina, las cuales se obtuvieron en rendimientos que van del 53% al 87% (Esquema 15). Los resultados observados en los ensayos de oxidación fueron sustancialmente diferentes de aquellos discutidos previamente. Por ejemplo, los compuestos **47a** y **49a** fueron difíciles de aislar por cromatografía en columna o por métodos de recristalización debido a la presencia de un subproducto que tenía el mismo R_f, por lo que se tuvo que recurrir al empleo de 2-metil-2-butenol, lo que mejoró el rendimiento de reacción, así como la pureza de los compuestos. Por otra parte, la presencia del grupo Boc en uno de los átomos de nitrógenos propició la obtención de tres compuestos (**50a**, **50b** y **50c**) al retardar el proceso de doble oxidación ya que se aislaron a los productos de oxidación parcial (**50b**, 27%), al producto con incorporación del TEMPO (**50c**, 4%) y la 2,3-dicetopiperazina (**50a**, 53%). La versatilidad de la reacción queda demostrada al ser compatible con diferentes grupos funcionales.



Esquema 15 Oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H de piperazinas 1,4-disustituidas no simétricas derivadas de la 1-fenilpiperazina

Continuando con este trabajo, otro de los objetivos planteados fue extender esta nueva estrategia de oxidación selectiva en la preparación de 3-morfolinonas, esto sería posible por la presencia del átomo de oxígeno de la morfolina, el cual podría retardar la doble oxidación C α -H por su carácter electronegativo y de esta manera interrumpir la doble oxidación. Para corroborar la hipótesis, se preparó una variedad de morfolinas *N*-sustituidas (**26**, **51-56**) mediante reacciones de alquilación con el correspondiente halogenuro de alquilo.⁴⁰

⁴⁰Las condiciones de reacción detalladas pueden encontrarse en la parte experimental de este capítulo.

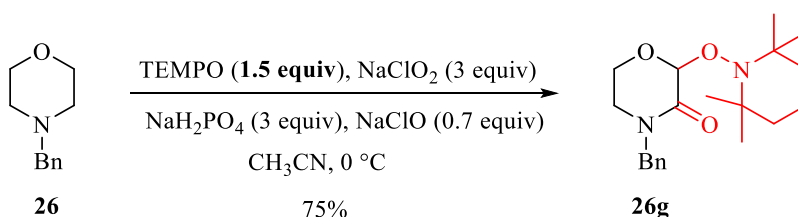


Esquema 16 Oxidación selectiva catalítica de sustratos derivados de la morfolina

En todos los compuestos que se ensayaron, se obtuvo al producto de oxidación C α -H en rendimientos que van del 24% al 90% (Esquema 16). En comparación con la oxidación de las piperazinas, las condiciones de reacción son poco agresivas en la oxidación de morfolinas con anillos aromáticos activados, por ejemplo, en el caso de **51a** (48%) se aisló el producto de desalquilación oxidativa (no mostrado en el esquema), además, la presencia de subproductos de S_EA por productos de degradación del NaClO₂ mermó el rendimiento de **55a** y **56a** (24%).

La utilidad de esta nueva estrategia de oxidación se demostró al sintetizar **55a** el cual es un intermediario clave en la síntesis de inhibidores del factor de coagulación Xa. El

compuesto **55a** se aisló junto con un subproducto⁴¹ observado por RMN de ¹H y ¹³C el cual fue imposible de asilar ya que ambos compuestos tenían el mismo factor de retención en las diferentes fases móviles que se probaron para llevar a cabo la purificación por métodos cromatográficos. Este inconveniente se evitó agregando al medio de reacción 2-metil-2-butenol, lo que permitió obtener a **55a** en un 90%. El compuesto **26a** (85%) se aisló junto con otros dos compuestos los cuales se cuantificaron y se caracterizaron. Se identificó a **26e** como la 2,3-morfolidinona en un rendimiento del 2% y a **26g** como la 2-alcoxi-amino-3-morfolinona obtenida en un 4% de rendimiento. En este último resultado, se advirtió un valor sintético adicional por la incorporación del fragmento TEMPO en C2 de **26a** ya que podría ser un intermediario sintético útil en la síntesis de productos naturales y de fármacos. Al tratar a la 4-bencilmorfolina **26** en condiciones no catalíticas, se obtuvo **26g** en un rendimiento del 75% (Esquema 17).



Esquema 17 Obtención de la 2-alcoxi-amino 3-morfolinona **26g** en condiciones no-catalíticas

3.4.1 Estudio del mecanismo de reacción

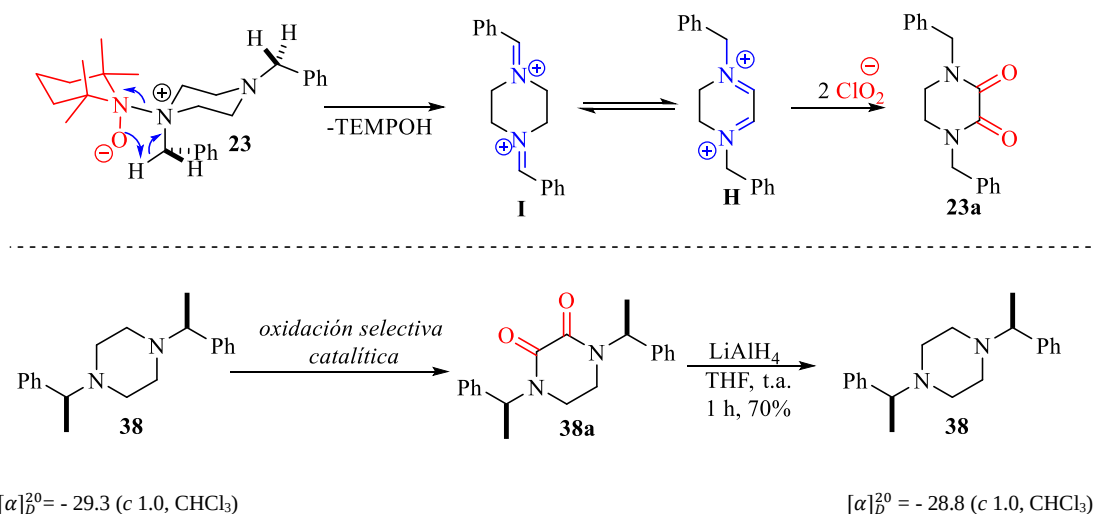
Al principio de esta discusión se propuso que, para sintetizar a las 2,3-dicetopiperazinas, el curso de la reacción tendría que involucrar la formación del catión diiminio **H** y el posterior ataque nucleofílico por parte de aniones clorito. Debido a que el H_α bencílico es un hidrógeno más lábil que el H_α endocíclico,⁴² es posible que el ión diiminio **H** provenga del ión diiminio **I** a través de un proceso de isomerización (Esquema 18).

Se diseñó un experimento que nos brindaría evidencia acerca de la selectividad de la reacción. Se pensó que si se somete a una piperazina *N*-bencilada ópticamente pura a estas

⁴¹Liu, C.; Yu, T.; Yang, T.; Sun, H.; Qin, C.; Jia, Q.; Chu, C. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 2633-2638

⁴²Como lo demuestra Petride al proponer dos intermediarios catiónicos (catión iminio-exocíclico y catión iminio-endocíclico) para explicar la obtención de los productos de oxidación con RuO₄ en derivados de morfolinas y piperazinas. Referencia 36.

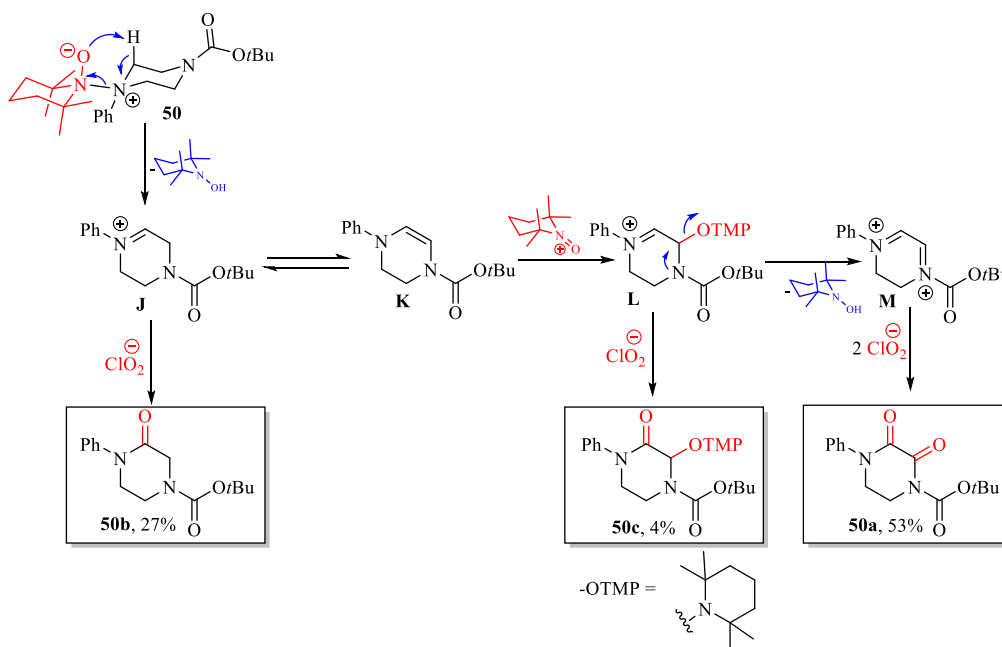
condiciones de reacción, la extracción selectiva del H_α endocíclico no provocaría ningún cambio sobre la estereoquímica del carbono quiral, no obstante, si la preferencia fuera la opuesta, la piperazina perdería su pureza óptica. Para probar esta hipótesis, la 2,3-dicetopiperazina quiral **38a** se redujo con LiAlH₄ para regenerar a la piperazina de origen **38**. La medición de la rotación óptica de **38** después del proceso de oxidación-reducción demostró que no se perdió actividad óptica durante el proceso de oxidación; esto sugiere que existe la preferencia por la extracción del H_α endocíclico sobre el H_α exocíclico a pesar de ser éste un hidrógeno bencílico (Esquema 18).



Esquema 18 Determinación de la selectividad de la reacción a través de la pureza óptica de **38**

Un análisis adicional que nos brindó más información acerca del mecanismo de reacción se realizó sobre los compuestos obtenidos de la oxidación de la *N*-Boc-fenilpiperazina. La presencia del grupo Boc en uno de los átomos de nitrógeno compromete su par de electrones provocando que la selectividad de la reacción esté dirigida hacia el lado del nitrógeno más básico, llevándose a cabo la primera oxidación C α -H (**J**). Como el proceso de transformación de **J** a la enamina **K** es un proceso lento, se obtiene a **50b** (27%) por el ataque nucleofílico de un anión clorito, mientras que, la otra parte ya transformada reacciona con el catión oxoamonio para generar a **L**. En este punto, como el átomo de nitrógeno de

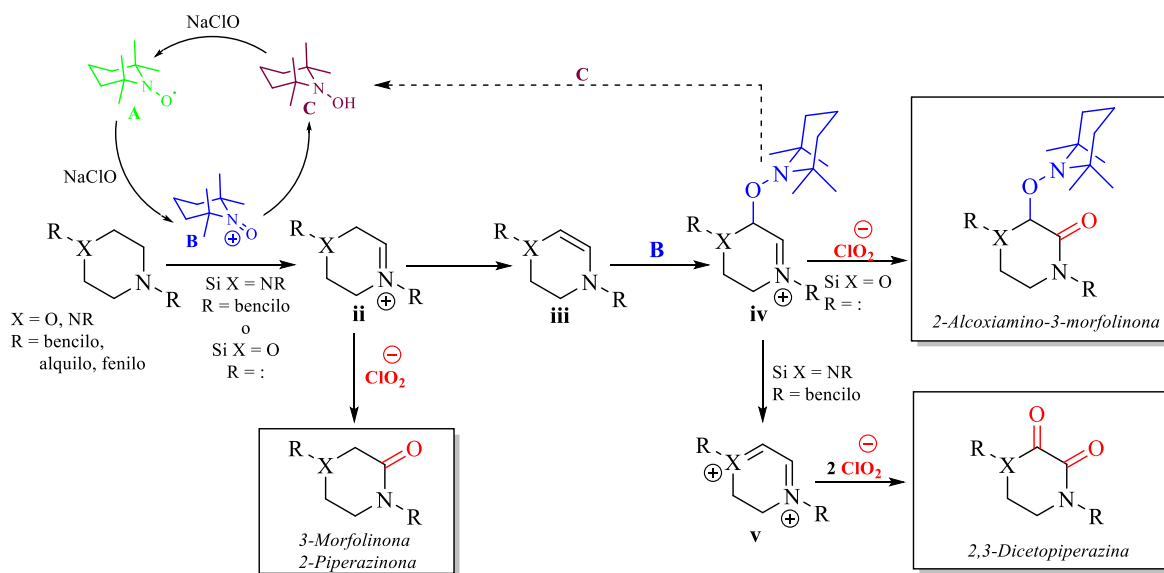
amida tiene comprometido su par de electrones, retarda el proceso de doble oxidación, ya que le es difícil expulsar al fragmento TEMPO y restaurar el ciclo catalítico, como consecuencia se obtiene a **50c** en 4%. A pesar de esto, el nitrógeno desactivado logra expulsar al fragmento TEMPO, generando al catión diiminio **M** que finalmente es oxidado por aniones clorito para generar a la 2,3-dicetopiperazina **50a** en un bajo rendimiento. Estos resultados ponen en evidencia que el átomo de oxígeno se comporta de la misma manera que el átomo de nitrógeno desactivado retardando el proceso de doble oxidación y favoreciendo la obtención de las 3-morfolinonas (Esquema 19).



Esquema 19 Análisis del mecanismo de reacción

Con base en los resultados obtenidos, se planteó que el mecanismo de reacción el cual procede a través de un ciclo catalítico representado en el Esquema 20. La obtención de 2,3-dicetopiperazinas, 3-morfolinonas y 2-alcoxi-amino-3-morfolinonas procede a partir del intermediario común **ii**, el cual es formado por la acción del catión TEMPO **B**, el cual “activa” de manera selectiva al C α -H de piperazina o morfolina formando también a la *N*-hidroxitetrametilpiperidina (TEMPOH, **C**), donde este último regresa al ciclo catalítico para

ser oxidado hasta el catión oxoamonio (**B**) y comenzar de nuevo el ciclo. Si se tiene un nitrógeno desactivado o un átomo de oxígeno, el proceso de doble oxidación es retardado, por lo tanto, el catión iminio **ii** reacciona con ion clorito para obtener a 2-piperazinonas o 3-morfolinonas, en caso contrario (si el nitrógeno no está desactivado) el ion iminio se transforma a la enamina **iii**. El ataque nucleofílico por parte de la enamina **iii** al catión oxoamonio **B** incorpora al TEMPO (**iv**). Si el intermediario **iv** procede de una morfolina, un anión clorito lo oxida para generar a la 2-alcoxi-amino-3-morfolinona. Por el contrario, si es un nitrógeno no desactivado, el par electrónico promueve la expulsión de TEMPO⁻ y genera al ion diiminio **v** que finalmente es oxidado por aniones clorito a la 2,3-dicetopiperazina, mientras tanto en el medio se forma TEMPOH, el cual se reincorpora al ciclo catalítico para ser oxidado otra vez en **B** (Esquema 20).



Esquema 20 Ciclo catalítico de la reacción de oxidación catalítica selectiva C(sp³)-H de N-heterociclos

3.5 Conclusiones

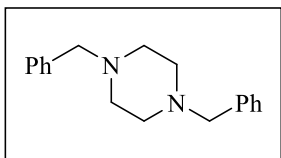
- Como respuesta a la necesidad de desarrollar metodologías más eficientes y amigables con el medio ambiente en la preparación de compuestos de interés biológico se diseñó una nueva estrategia de oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H de piperazinas y morfollnas a sus correspondientes 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfollnonas a través del uso de agentes oxidante baratos e inocuos con el medio ambiente como el NaClO₂, NaClO y TEMPO.
- La utilidad de la nueva reacción de oxidación selectiva catalítica C(sp³)-H se demostró al preparar una amplia variedad de 2,3-dicetopiperazinas y 3-morfollnonas en moderados y buenos rendimientos.
- Al modular los equivalentes de TEMPO en la oxidación C-H de morfollnas, se logró preparar 2-alcoxi-amino-3-morfollnonas en un buen rendimiento. Este nuevo compuesto podría tener aplicación como intermediario sintético clave para acceder a una gran variedad de compuestos bioactivos derivados de 3-morfollnonas.
- Se logró demostrar, comprender y proponer un nuevo mecanismo de reacción de funcionalización selectiva de α -C-H y α,β -C-H de amlnas cíclicas mediadas con el catión oxoamonio derivados del TEMPO.

3.6 Generalidades

Todas las oxidaciones C-H se llevaron a cabo en atmósfera de aire a 0 °C y los disolventes utilizados fueron no anhidros. Todas las demás reacciones sensibles al aire o la humedad se llevaron a cabo en atmósfera de argón en disolventes secos y recién destilados en condiciones anhidras. La mayoría de los sustratos se sintetizaron internamente, excepto la 4-fenilmorfolina, la cual se obtuvo de fuentes comerciales. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF), la cual se visualizó por ultravioleta (UV). Las purificaciones de los productos se realizaron mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice (230-400 poro). Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker-500 (500 MHz para ¹H y 125 MHz para ¹³C). Todas las muestras se analizaron en CDCl₃ con TMS como referencia interna usando una escala relativa en partes por millón (ppm) para el desplazamiento químico (δ) y Hz para las constantes de acoplamiento (*J*). Los patrones de división se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; c, cuarteto; m, multiplete; dd, doblete doblete; a, ancha; y sus combinaciones. La rotación óptica de los compuestos se midió en un polarímetro en la línea D del sodio (589 nm) y se expresó en grados; las mediciones se realizaron a una temperatura de 20 °C y la concentración de la muestra se expresó en g/100 mL. Los espectros de masas FAB⁺ y EI se registraron en un espectrómetro de masas AccuTOFTM o JOEL JMS AX505HA. Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro y no están corregidos.

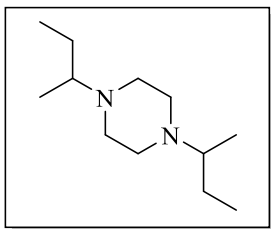
3.7 Sección experimental

1,4-Dibencilpiperazina (23)⁴³



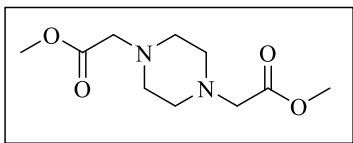
A una suspensión de piperazina (1.00 g, 11.61 mmol) y K₂CO₃ (4.01 g, 29.02 mmol) en CH₃CN (28 mL) se adicionó lentamente bromuro de bencilo (3.04 mL, 25.54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después, las sales se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 15 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 2.79 g (90%) de **23** como un sólido blanco. P.f. = 88-90 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.48 (a, 8H), 3.51 (s, 4H), 7.27 (m, 10H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 53.2, 63.3, 127.2, 128.4, 129.4, 138.3.

1,4-bis(sec-Butil)piperazina (36)⁴⁴



A una suspensión de piperazina (0.18 g, 2.00 mmol) y K₂CO₃ (0.70, 5.00 mmol) en CH₃CN (10 mL) se adicionó bromuro de sec-butilo (0.49 mL, 4.40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 8 h. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.26 g (65%) de **36** como un aceite amarillento. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.02 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.28 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.58 (m, 8H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 11.3, 14.0, 25.9, 48.5, 60.7.

Diacetato de dimetil 2,2'-(piperazin-1,4-diilo) (37)



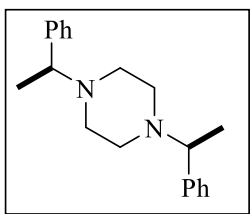
A una suspensión de piperazina (0.42 g, 5.01 mmol), Na₂CO₃ (1.32 g, 12.51 mmol) en CH₃CN (15 mL) se adicionó bromoacetato de metilo (1.04 mL, 11.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo

⁴³Nordstrøm, L. U.; Madsen, R. *Chem. Commun.* **2007**, 5034-5036

⁴⁴Marsella, J. A., *J. Organomet. Chem.*, **1991**, 407, 97-105

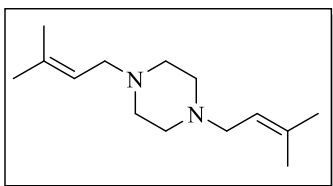
de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvieron 0.69 g (60%) de **37** como un sólido blanco. P.f. = 59-61 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.66 (a, 8H), 3.23 (s, 4H), 3.72 (s, 4H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 51.6, 52.6, 59.2, 170.5. HRMS (FAB): calculada para C₁₀H₁₉N₂O₄ [M + H]⁺ 231.1345; encontrada 231.1341.

1,4-bis((S)-1-Feniletil)piperazina (**38**)⁴⁵



A una mezcla de 1,4-bis((S)-1-feniletil)piperazin-2,5-diona⁴⁶ (0.63 g, 1.95 mmol) y LiAlH₄ (0.22 g, 5.85 mmol) a 0 °C, se adicionó gota a gota THF (6 mL). Después de 10 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó gota a gota H₂O hasta formarse una sal en el medio de reacción. Los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc (5 × 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.43 g (74 %) de **38** como un sólido blanco. P.f. = 43-45 °C. [α]_D²⁰ = –29.0 (c = 1.0, CHCl₃), [α]_D²⁰ = –38.6 (c = 2.5, MeOH); Ref. [45] [α]_D²⁰ = –34.2 (c = 2.54, MeOH). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 2.39 (a, 8H), 3.32 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 7.23 (m, 10H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 20.0, 50.9, 65.1, 126.9, 127.8, 128.3, 143.8. HRMS (FAB): calculada para C₂₀H₂₇N₂ [M + H]⁺ 295.2174; encontrada 295.2180.

1,4-bis(3-Metilbut-2-en-1-il)piperazina (**39**)



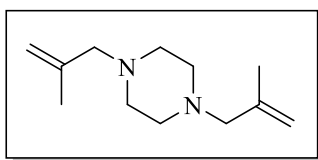
A una suspensión de piperazina (0.3 g, 3.48 mmol) y NaH (0.27 g, 6.96 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en THF (3 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota bromuro de 3,3-dimetilalilo (0.89 mL, 7.66 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 2 h. Luego de este tiempo, se adicionó H₂O (3

⁴⁵Aliev, D. A.; Tiurina, P. E.; Koschevnik, Y. A.; Alieva, L. S.; Krentsel, A. B. *Eur. Polym. J.* **1980**, 16, 679–688

⁴⁶Cho, 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

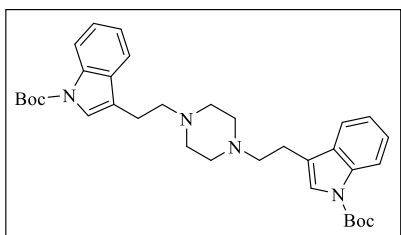
mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 1:2). Se obtuvieron 0.66 g (86%) de **39** como un aceite amarillento. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.63 (s, 6H), 1.72 (s, 6H), 2.43 (a, 8H), 2.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 5.25 (aparente t, *J* = 7.5 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 18.1, 26.0, 53.1, 56.0, 120.8, 135.5. HRMS (EI): calculada para C₁₄H₂₆N₂ [M]⁺ 222.2096; encontrada 222.2099.

1,4-bis(2-Metilalil)piperazina (**40**)



A una suspensión de piperazina (0.5 g, 5.80 mmol) y NaH (0.46 g, 11.61 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en THF (5 mL) a 0 °C, se adicionó gota a gota 3-bromo-2-metilpropeno (0.89 mL, 7.66 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Luego, se adicionó H₂O (3 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 x 8 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 5:1). Se obtuvieron 0.88 g (78%) de **40** como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (s, 6H), 2.40 (a, 8H), 2.87 (s, 4H), 4.83 (s, 2H), 4.86 (s, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 21.1, 53.3, 65.5, 113.0, 142.8. HRMS (EI): calculada para C₁₂H₂₂N₂ [M]⁺ 194.1783; encontrada 194.1789.

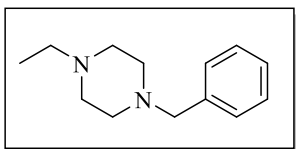
3,3'-(Piperazin-1,4-diilbis(etan-2,1-diil))bis(1*H*-indol-1-carboxilato) de di-*tert*-butilo (**41**)



Una suspensión de piperazina (0.10 g, 1.16 mmol), *N*-Boc-2-bromoetilindol (0.82 g, 2.55 mmol) y K₂CO₃ (0.48 g, 3.48 mmol) en CH₃CN (10 mL) se calentó a reflujo por 6 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos resultantes se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 1:5). Se obtuvieron 0.54 g (81%) de **41** como un sólido crema. P.f. = 131-133 °C. RMN-¹H

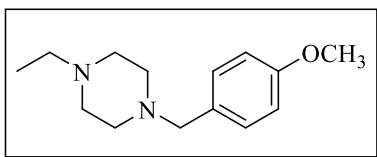
(500 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 18H), 2.68 (a, 8H), 2.74 (aparente t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.92 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.24 (ddd, J = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 2H), 7.31 (ddd, J = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.12 (a, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 22.8, 28.4, 53.4, 58.4, 83.5, 115.4, 119.0, 119.0, 122.5, 122.8, 124.4, 130.8, 135.5, 149.9. HRMS (FAB): calculada para C₃₄H₄₅N₄O₄ [M + H]⁺ 573.3441; encontrada 573.3436.

1-Bencil-4-etilpiperazina (**42**)⁴⁷



A una suspensión de 1-etilpiperazina (0.56 mL, 4.38 mmol) y K₂CO₃ (0.79 g, 5.69 mmol) en CH₃CN (10 mL) se adicionó lentamente bromuro de bencilo (0.57 mL, 4.81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2.5 h. Después, se filtraron y se lavaron las sales con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc/MeOH, 1:2:0.5). Se obtuvieron 0.74 g (83%) de **42** como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.41 (c, J = 7.0 Hz, 2H), 2.49 (a, 8H), 3.51 (s, 2H), 7.28 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.1, 52.4, 52.9, 53.1, 63.2, 127.1, 128.2, 129.3, 138.1.

1-(*p*-Metoxibencil)-4-etilpiperazina (**43**)⁴⁸



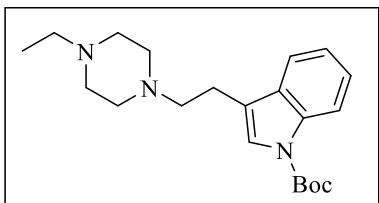
Una mezcla de 1-etilpiperazina (1.27 mL, 10.00 mmol) y Na₂CO₃ (1.58 g, 15.00 mmol) en CH₃CN (20 mL) se adicionó cloruro de *p*-metoxibencilo (1.40 mL, 10.00 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2.5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 15 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 1:1) Se obtuvieron 1.58 g (68%) de **43** como un aceite amarillento. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.07 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 2.40 (c, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (a, 8H), 3.45 (s,

⁴⁷Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6424-6435

⁴⁸Murty, M. S. R.; Jyothirmai, B.; Radha-Krishna, P.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 2483-2486

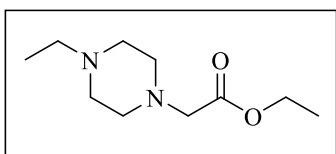
2H), 3.79 (s, 3H), 6.84 (m, 2H), 7.22 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.1, 52.4, 52.8, 53.0, 55.3, 62.5, 113.6, 130.1, 130.5, 158.7.

3-(2-(4-Etilpiperazin-1-il)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**44**)



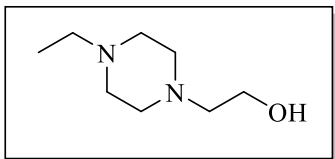
A una suspensión de *N*-Boc-2-bromoetilindol (0.40 g, 1.23 mmol) y K₂CO₃ (0.25 g, 1.84 mmol) en CH₃CN (12 mL) se adicionó 1-etilpiperazina (0.18 mL, 1.47 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 95:05). Se obtuvieron 0.41 g (93%) de **44** como un aceite café. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.67 (s, 9H), 2.47 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.61 (a, 8H), 2.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.90 (aparente t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (a, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 22.7, 28.4, 52.5, 52.9, 53.2, 58.3, 83.5, 115.4, 119.0, 119.0, 122.5, 122.8, 124.4, 130.7, 135.5, 149.9. HRMS (ESI): calculada para C₂₁H₃₂N₃O₂ [M + H]⁺ 358.2494; encontrada 358.2487.

Acetato de etil 2-(4-etilpiperazin-1-ilo) (**45**)



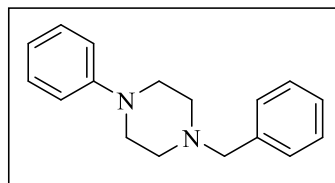
A una suspensión de 1-etilpiperazina (0.83 mL, 6.58 mmol) y K₂CO₃ (1.07 g, 7.78 mmol) en CH₃CN (12 mL) se adicionó bromoacetato de etilo (0.66 mL, 5.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 h. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/ MeOH, 4:1). Se obtuvieron 1.11 g (93%) de **45** como un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.43 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.58 (a, 8H), 3.21 (s, 2H), 4.19 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.1, 14.3, 52.3, 52.6, 53.2, 59.7, 60.7, 170.4; HRMS (FAB): calculada para C₁₀H₂₁N₂O₂ [M + H]⁺ 201.1603; encontrada 201.1612.

2-(4-Etilpiperazin-1-il)etan-1-ol (**46**)



A una suspensión de 1-etilpiperazina (0.88 mL, 7.00 mmol) y K₂CO₃ (1.25 g, 9.10 mmol) en CH₃CN (10 mL) se adicionó 2-bromoetanol (0.54 mL, 7.69 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH, 8:1). Se obtuvieron 0.86 g (78%) de **46** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) 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). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.0, 52.4, 52.8, 52.8, 57.8, 59.4. HRMS (ESI): calculada para C₈H₁₉N₂O₁ [M + H]⁺ 159.1497; encontrada 159.1496.

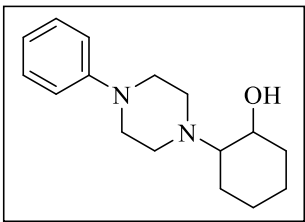
1-Bencil-4-fenilpiperazina (**47**)⁴⁹



A una suspensión de 1-fenilpiperazina (0.81 g, 5.00 mmol), Na₂CO₃ (0.79 g, 7.50 mmol) en CH₃CN (15 mL) se adicionó bromuro de bencilo (0.71 mL, 6.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 15 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 5:1). Se obtuvieron 1.06 g (84 %) de **47** como un sólido blanco. P.f. = 47-49 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.61 (aparente t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.20 (aparente t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 6.84 (aparente tt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.26 (m, 3H), 7.34 (m, 4H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 49.2, 53.2, 63.2, 116.1, 119.7, 127.2, 128.4, 129.2, 129.3, 138.0, 151.5.

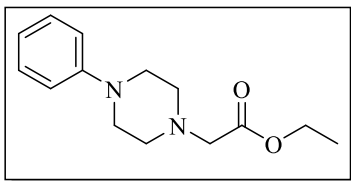
⁴⁹Muruges, V.; Bruneau, C.; Achard, M.; Sahoo, A. R.; Sharma, G. V. M.; Suresh, S. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10448-10451

***rac-trans*-2-(4-Fenilpiperazin-1-il)ciclohexanol (**48**)**⁵⁰



A una disolución de óxido de ciclohexeno (0.62 mL, 6.11 mmol) en H₂O (2.5 mL) se adicionó gota a gota 1-fenilpiperazina (1.12 mL, 7.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 8 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/MeOH, 1:0.3). Se obtuvieron 1.73 g (98%) de **48** como un sólido blanco. P.f. = 132-134 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.29 (ddd, *J* = 11.5, 9.5, 3.0 Hz, 1H), 2.59 (ddd, *J* = 11.5, 7.5, 3.5 Hz, 2H), 2.90 (ddd, *J* = 11.5, 8.0, 3.5 Hz, 2H), 3.20 (m, 4H), 3.42 (ddd, *J* = 14.5, 10.0, 4.5 Hz, 1H), 4.02 (a, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.25 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 22.3, 24.1, 25.6, 33.2, 48.3, 49.9, 68.7, 70.2, 116.3, 120.0, 129.2, 151.4.

Acetato de etil 2-(4-fenilpiperazin-1-ilo) (49**)**⁵¹



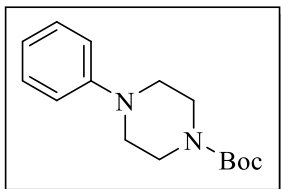
A una suspensión de K₂CO₃ (0.45 g, 3.23 mmol) en CH₃CN (7 mL) se adicionó 1-fenilpiperazina (0.33 mL, 2.16 mmol) y bromoacetato de etilo (0.26 mL, 2.37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.40 g (75%) de **49** como un aceite amarillento. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.75 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.28 (s, 2H), 4.21 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 8.5, 7.0 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 49.0,

⁵⁰Labrie, P.; Maddaford, S. P.; Lacroix, J.; Catalano, C.; Lee, D. K. H.; Rakhit, S.; Gaudreault, R. C. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3854-38698

⁵¹Brown, D. A.; Kharkar, S. K.; Parrigton, I.; Reith, M. E. A.; Dutta, A. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7806-7819

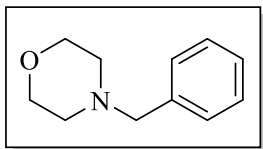
53.1, 59.6, 60.8, 116.2, 119.9, 129.2, 151.2, 170.3. HRMS (ESI): calculada para C₁₄H₂₁N₂O₂ [M + H]⁺ 249.1603; encontrada 249.1598.

4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (**50**)⁵²



A una disolución de di-*tert*-butil dicarbonato (1.22 g, 5.59 mmol) y DMAP (0.11 g, 0.86 mmol) en CH₂Cl₂ (14 mL), se agregó lentamente 1-fenilpiperazina (0.66 mL, 4.13 mmol) y Et₃N (0.64 mL, 4.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después de este tiempo, se adicionó H₂O (10 mL). La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (5 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 18:1). Se obtuvieron 1.11 g (98%) de **50** como un sólido blanco. P.f. = 69-71 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) 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). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 28.6, 43.1, 44.2, 49.6, 80.0, 116.8, 120.4, 129.3, 151.4, 154.9.

4-Bencilmorfolina (**26**)⁵³

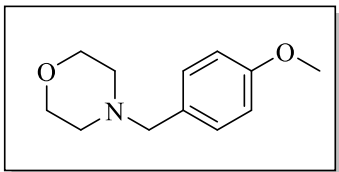


A una suspensión de morfolina (1.51 mL, 17.22 mmol) y K₂CO₃ (3.09 g, 22.38 mmol) en CH₃CN (20 mL) se adicionó gota a gota bromuro de bencilo (2.25 mL, 18.94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 6:1). Se obtuvieron 2.87 g (94%) de **26** como un aceite amarillento claro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.42 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.27 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 53.7, 63.6, 67.1, 127.3, 128.4, 129.4, 137.7.

⁵²Varala, R.; Nuvula, S.; Adapa, S. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8283-8286

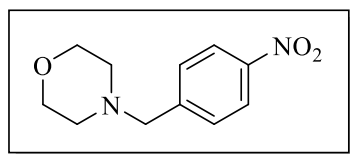
⁵³Huang, H.; Kang, J. Y. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 6604-6614

4-(*p*-Metoxibencil)morfolina (**51**)⁵³



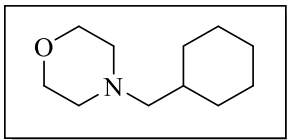
A una mezcla en agitación de morfolina (0.50 mL, 5.74 mmol) y NaH (0.17 g, 7.08 mmol, 60% dispersión en aceite mineral) en THF (4 mL), se adicionó gota a gota una disolución de cloruro de *p*-metoxibencilo (0.99 g, 6.32 mmol) en THF (6 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y luego se adicionó H₂O (3 mL). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (5 x 8 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna. (SiO₂, hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvieron 1.13 g (98%) de **51** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.41 (a, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 3.78 (s, 3H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 53.5, 55.2, 62.8, 67.0, 113.6, 129.7, 130.4, 158.8.

4-(*p*-Nitrobencil)morfolina (**52**)⁵³



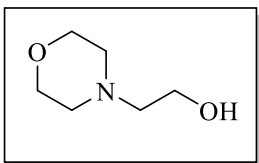
A una suspensión de 1-(yodometil)-4-nitrobenceno (1.20 g, 4.56 mmol) y K₂CO₃ (0.82 g, 5.96 mmol) en CH₃CN (20 mL) se adicionó gota a gota morfolina (0.40 mL, 4.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 5:1). Se obtuvieron 0.99 g (98%) de **52** como un sólido amarillento. P.f. = 75-77 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (a, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.73 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 53.7, 62.6, 67.0, 123.7, 129.6, 146.0, 147.2.

4-(Ciclohexilmetil)morfolina (**53**)⁵⁴



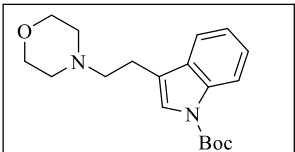
A una suspensión de morfolina (1.00 mL, 11.48 mmol) y K₂CO₃ (1.90 g, 13.77 mmol) en CH₃CN (15 mL) se adicionó lentamente (bromometil)ciclohexano (1.76 mL, 12.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 h. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 15 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 4:1). Se obtuvieron 1.34 g (62%) de **53** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (m, 2H), 1.19 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.38 (a, 4H), 3.70 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 26.2, 26.9, 32.0, 34.7, 54.3, 66.2, 67.1.

2-Morfolinoetan-1-ol (**54**)



A una suspensión de morfolina (0.50 mL, 5.73 mmol) y K₂CO₃ (1.03 g, 7.45 mmol) en CH₃CN (10 mL) se adicionó 2-bromoetanol (0.48 mL, 6.88 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Después, los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). La fase orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/MeOH, 4:1). Se obtuvieron 0.56 g (75%) de **54** como un aceite rojizo claro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.52 (a, 4H), 2.55 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.99 (a, 1H), 3.64 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 53.4, 57.6, 60.0, 70.0; HRMS (FAB): calculada para C₆H₁₄N₁O₂ [M + H]⁺ 132.1025; encontrada 132.1033.

3-(2-Morfolinoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (**56**)

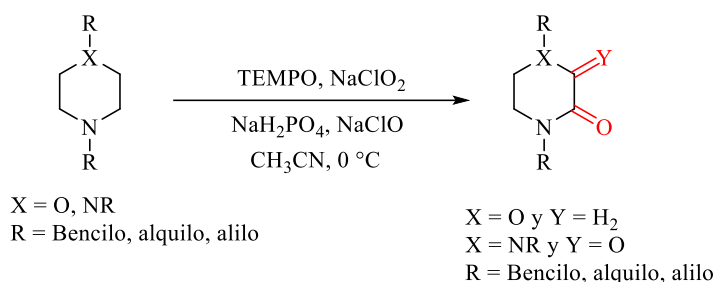


A una suspensión de *N*-Boc-2-bromoetilindol (0.40 g, 1.23 mmol) y K₂CO₃ (0.22 g, 1.59 mmol) en CH₃CN (12 mL) se adicionó morfolina (0.12 mL, 1.46 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se filtraron y se lavaron con EtOAc (3 x 10 mL). La fase

⁵⁴Tillack, A.; Rudloff, I.; Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 523-528

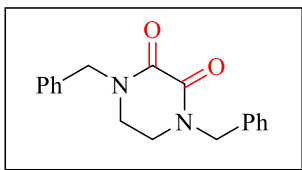
orgánica se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 1:1). Se obtuvieron 0.39 g (94%) de **56** como un aceite amarillento. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 9H), 2.57 (a, 4H), 2.70 (aparente t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.24 (ddd, *J* = 7.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.12 (a, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 22.5, 28.4, 53.8, 58.7, 67.1, 83.6, 115.4, 118.8, 119.0, 122.5, 122.8, 124.5, 130.7, 135.5, 149.9; HRMS (FAB): calculada para C₁₉H₂₇N₂O₃ [M + H]⁺ 331.2022; encontrada 331.1974.

Procedimiento general de oxidación selectiva catalítica C-H



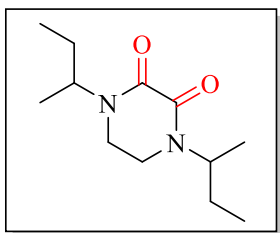
A una mezcla en agitación de NaH₂PO₄ (0.9 mmol) y TEMPO (10 % mol) en CH₃CN (4 mL) a 0 °C, se adicionó una disolución de derivado de piperazina o morfolina (0.3 mmol) en CH₃CN (1 mL) y después de 5 min, se adicionó NaClO₂ (0.9 mmol) y 0.7 mL de una disolución acuosa de NaClO al 3%. Notar que la mezcla de reacción se torne de color naranja a un color purpura oscuro, inmediatamente después de agregar NaClO. El avance de la reacción se monitoreó por CCF hasta observar el consumo total de la materia prima. Después, una disolución saturada de NaOH se agregó a la mezcla de reacción hasta observar la desaparición del color purpura. Las fases de la reacción se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 3 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 3 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron con Na₂SO₄. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice y en una mezcla hexano/EtOAc como fase móvil.

1,4-Dibencil-2,3-dicetopiperazina (23a)⁵⁵



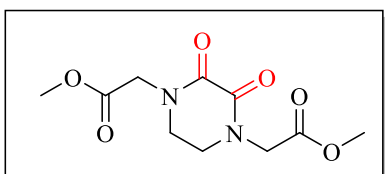
Eluyente (hexano/EtOAc, 1:3). Se obtuvieron 0.5 g (95%) de **23a** como un sólido blanco. P.f. = 199-201 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.34 (s, 4H), 4.67 (s, 4H), 7.31 (m, 10H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 43.4, 50.6, 128.1, 128.4, 128.9, 135.4, 157.4.

1,4-bis(sec-Butil)-2,3-dicetopiperazina (36a)



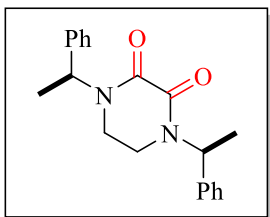
Eluyente (EtOAc). Se obtuvieron (61%) de **36a** como un sólido incoloro. P.f. = 183-186 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 1.15 (ddd, *J* = 7.0, 2.5, 1.0 Hz, 6H), 1.50 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 4.62 (aparente t, *J* = 7.0 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 11.1, 17.7, 26.6, 38.4, 50.7, 157.8. HRMS (FAB) calculada para C₁₂H₂₃N₂O₂ [M + H]⁺ 227.1760; encontrada 227.1758.

2,2'-(2,3-Dicetopiperazin-1,4-diil)diacetato de dimetilo (37a)



Eluyente (EtOAc). Se obtuvieron 0.054 g (70%) de **37a** como un cristal incoloro. P.f. = 112-114 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (s, 4H), 3.76 (s, 6H), 4.28 (s, 4H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 45.6, 48.3, 52.6, 157.2, 168.5. HRMS (FAB): calculada para C₁₀H₁₅N₂O₆ [M + H]⁺ 259.0930; encontrada 259.0924.

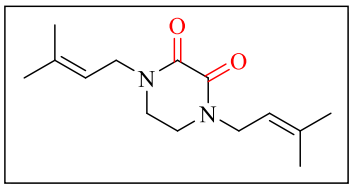
1,4-bis((S)-1-Feniletil)-2,3-dicetopiperazina (38a)



Eluyente (hexano/EtOAc, 1:2). Se obtuvieron 0.063 g (58%) de **38a** como un sólido blanco. P.f. = 252-255 °C. [α]_D²⁰ = -136.2 (c = 1.0, CHCl₃). RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 2.89 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 6.00 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.32 (m, 10H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 15.2, 39.0, 51.2, 127.3, 127.9, 128.7, 138.9, 157.3. HRMS (EI): calculada para C₂₀H₂₂N₂O₂ [M]⁺ 322.1681; encontrada 322.1689.

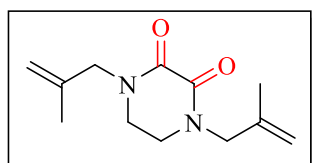
⁵⁵Petride, H.; Drăghici, C.; Florea, C.; Petride, A. *Central Eur. J. Chem.* **2006**, *4*, 674-694

1,4-bis(3-Metilbut-2-en-1-il)-2,3-dicetopiperazina (39a)



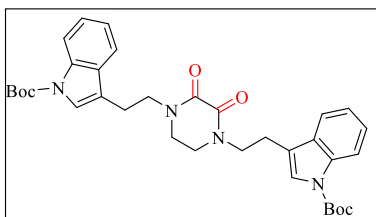
Eluyente (hexano/EtOAc, 1:4). Se obtuvieron 0.053 g (71%) de **39a** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.71 (s, 6H), 1.75 (s, 6H), 3.44 (s, 4H), 4.08 (d, *J* = 3.0 Hz, 4H), 5.15 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 17.9, 25.7, 43.1, 44.3, 117.5, 138.6, 157.2. HRMS (FAB): calculada para C₁₄H₂₃N₂O₂ [*M* + H]⁺ 251.1756; encontrada 251.1751.

1,4-bis(2-Metilalil)-2,3-dicetopiperazina (40a)



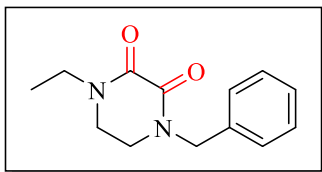
Eluyente (hexano/EtOAc/MeOH, 2:4:1). Se obtuvieron 0.046 g (68%) de **40a** como un sólido incoloro. P.f. = 111-113 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.72 (s, 6H), 3.43 (s, 4H), 4.07 (s, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.97 (s, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 15.4, 39.2, 51.4, 127.5, 128.1, 128.9, 139.1, 157.4. HRMS (FAB): calculada para C₁₂H₁₉N₂O₂ [*M* + H]⁺ 223.1446; encontrada 223.1440.

3,3'-((2,3-Dicetopiperazin-1,4-diil)bis(etan-2,1-diil)bis(1*H*-indol-1-carboxilato) de di-*tert*-butilo (41a)



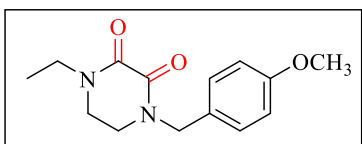
Eluyente (hexano/EtOAc, 3:5). Se obtuvieron 0.10 g (65%) de **41a** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.66 (s, 18H), 3.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 3.16 (s, 4H), 3.73 (aparente t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.23 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 2H), 7.32 (ddd, *J* = 8.5, 8.5, 1.5 Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.12 (a, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 23.2, 28.3, 45.6, 48.5, 83.9, 115.5, 117.3, 119.0, 122.8, 123.4, 124.8, 130.3, 135.6, 149.7, 157.4. HRMS (FAB): calculada para C₃₄H₄₁N₄O₆ [*M* + H]⁺ 601.2979; encontrada 601.2899.

1-Bencil-4-etil-2,3-dicetopiperazina (42a)



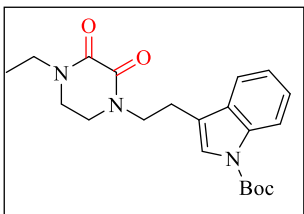
Eluyente (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:1). Se obtuvieron 0.10 g (90%) de **42a** como un sólido blanco. P.f. = 117-119 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.53 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.68 (s, 2H), 7.32 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.3, 42.4, 43.6, 43.9, 50.6, 128.2, 128.5, 129.0, 135.6, 157.0, 157.7. HRMS (ESI): calculada para C₁₃H₁₇N₂O₂ [M+H]⁺ 233.1290; encontrada 233.1293.

1-(*p*-Metoxibencil)-4-etil-2,3-dicetopiperazina (43a)



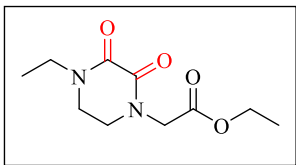
Eluyente (hexano/EtOAc, 1:4). Se obtuvieron 0.18 g (70%) de **43a** como un sólido incoloro. P.f. = 133-135 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.52 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 6.86 (a, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (a, *J* = 8.5 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.2, 42.3, 43.1, 43.7, 49.8, 55.2, 114.1, 127.5, 129.8, 157.0, 157.4, 159.3; HRMS (FAB): calculada para C₁₄H₁₉N₂O₃ [M + H]⁺ 263.1395; encontrada 263.1397.

3-(2-(4-Etil-2,3-dicetopiperazin-1-il)etil)-1*H*-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (44a)



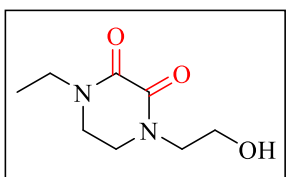
Eluyente (CH₂Cl₂/MeOH, 97:03). Se obtuvieron 0.075 g (70%) de **44a** como un sólido crema. P.f. = 163-165 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.67 (s, 9H), 3.04 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.49 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (a, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.3, 23.2, 28.3, 42.4, 43.8, 45.8, 48.6, 83.9, 115.4, 117.3, 119.0, 122.8, 123.4, 124.7, 130.2, 135.6, 149.7, 157.0, 157.6. HRMS (ESI): calculada para C₂₁H₂₈N₃O₄ [M + H]⁺ 386.2079; encontrada 386.2068.

2-(4-Etil-2,3-dicetopiperazin-1-il)acetato de etilo (45a)



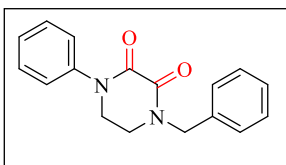
Eluyente (CH₂Cl₂/EtOAc, 1:2). Se obtuvieron 0.11 g (68%) de **45a** como un sólido blanco. P.f. = 66-68 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.56 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 4.21 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.3, 14.2, 42.4, 43.9, 45.6, 48.4, 61.8, 156.5, 157.9, 168.2. HRMS (FAB): calculada para C₁₀H₁₇N₂O₄ [M + H]⁺ 229.1188; encontrada 229.1133.

1-Ethyl-4-(2-hidroxietil)-2,3-dicetopiperazina (46a)



Eluyente (CH₂Cl₂/MeOH, 93:07). Se obtuvieron 0.14 g (59%) de **46a** como un sólido blanco. P.f. = 117-119 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.39 (a, 1H), 3.52 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.57 (aparente dd, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 2H), 3.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.73 (aparente dd, *J* = 6.0, 4.0 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 12.3, 42.4, 44.0, 46.2, 50.6, 60.2, 157.3, 158.2. HRMS (FAB): calculada para C₈H₁₅N₂O₃ [M + H]⁺ 187.1083; encontrada 187.1086.

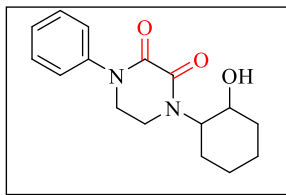
4-Benzyl-1-fenil-2,3-dicetopiperazina (47a)⁵⁶



Siguiendo el procedimiento general de oxidación selectiva catalítica, pero adicionando 2-metil-2-butenol (6.5 equiv). Eluyente (hexano/EtOAc, 1:2). Se obtuvieron 0.063 g (75%) de **47a** como un sólido blanco. P.f. = 131-133 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (ddd, *J* = 7.5, 5.5, 4.0 Hz, 2H), 3.89 (ddd, *J* = 7.5, 6.0, 4.0 Hz, 2H), 4.75 (s, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (m, 9H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 43.8, 47.7, 50.8, 124.6, 127.3, 128.3, 128.6, 129.1, 129.3, 135.5, 140.8, 156.7, 157.7.

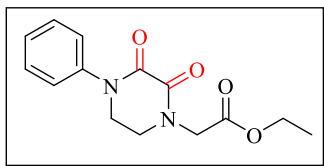
⁵⁶Beshore, D. C.; Dinsmore, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8735-8739

***rac-trans*-1-(2-Hidroxiciclohexil)-4-fenil-2,3-dicetopiperazina (48a)**



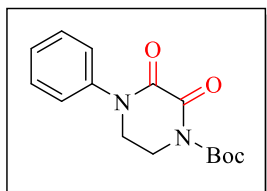
Eluyente (hexano/EtOAc/MeOH, 3:2:0.5). Se obtuvieron 0.29 g (87%) de **48a** como un sólido blanco. P.f. = 245-247 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (m, 2H), 1.44 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.80 (a, 1H), 3.56 (a, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 11.5, 8.0, 3.5 Hz, 1H), 3.73 (ddd, *J* = 11.0, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 11.0, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 4.07 (ddd, *J* = 11.5, 7.5, 3.5 Hz, 1H), 4.24 (td, *J* = 10.5, 4.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 24.7, 24.9, 28.7, 35.1, 40.3, 48.0, 60.7, 70.3, 124.7, 127.2, 129.3, 141.0, 157.2, 158.8. HRMS (ESI): calculada para C₁₆H₂₁N₂O₃ [*M* + *H*]⁺ 289.1552; encontrada 289.1547.

2-(4-Fenil-2,3-dicetopiperazin-1-ilo)acetato de etilo (49a)



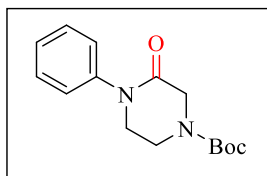
Siguiendo el procedimiento general de oxidación selectiva catalítica, pero adicionando 2-metil-2-butenol (6.5 equiv). Eluyente (hexano/EtOAc, 2:3). Se obtuvieron 0.085 g (55%) de **49a** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 3.79 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 4.24 (c, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.42 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 14.3, 45.9, 47.8, 45.6, 61.9, 124.6, 127.4, 129.4, 140.8, 156.3, 158.0, 168.2. HRMS (ESI): calculada para C₁₄H₁₇N₂O₄ [*M* + *H*]⁺ 277.1188; encontrada 277.1178

4-Fenil-2,3-dicetopiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50a)



Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.097 g (53%) de **50a** como un sólido blanco. P.f. = 153-155 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (s, 9H), 3.98 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.42 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 28.0, 43.0, 47.4, 85.0, 124.3, 127.5, 129.4, 140.1, 151.1, 156.1, 156.2. HRMS (ESI): calculada para C₁₅H₁₉N₂O₄ [*M* + *H*]⁺ 291.1344; encontrada 291.1356.

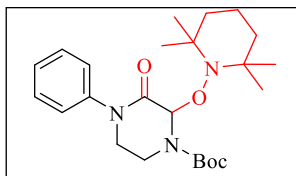
3-oxo-4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (50b)



Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.047 g (27%) de **50b** como un sólido crema. P.f. = 155-157 °C. RMN-¹H (500 MHz,

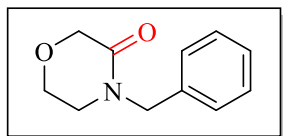
CDCl₃) δ 1.50 (s, 9H), 3.74 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.41 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 28.4, 40.5, 48.4, 49.8, 81.0, 125.7, 127.3, 129.4, 141.8, 153.9, 165.8. HRMS (FAB): calculada para C₁₅H₂₁N₂O₃ [M + H]⁺ 277.1552; encontrada 277.1549.

3-oxo-4-Fenil-2-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50c)



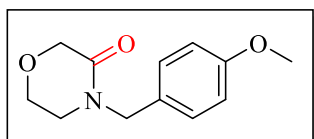
Eluyente (hexano/EtOAc, 9:1). Se obtuvieron 0.010 g (4%) de **50c** como un sólido crema. P.f. = 146-148 °C: Los datos de RMN son reportados como una mezcla de rotameros *E/Z*; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.11 (m), 1.46 (m), 1.55 (s), 3.60 (m), 3.68 (m), 3.75 (m), 4.21 (m), 4.27 (m), 6.14 (s), 6.19 (s), 7.26 (m), 7.34 (m), 7.41 (m). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 17.1, 17.2, 20.0, 20.5, 20.5, 28.3, 28.5, 32.7, 33.0, 33.5, 40.0, 40.2, 40.5, 40.6, 41.2, 42.2, 46.2, 46.5, 59.4, 61.3, 61.4, 80.8, 81.2, 87.3, 87.5, 124.9, 124.9, 126.5, 126.7, 129.0, 129.1, 141.2, 141.3, 154.1, 154.4, 164.5. HRMS (FAB): calculada para C₂₄H₃₈N₃O₄ [M + H]⁺ 432.2862; encontrada 432.2861.

4-Bencilmorfolin-3-ona (26a)⁵⁷



Eluyente (hexano/EtOAc, 2:1). Se obtuvieron 0.091 g (85%) de **26a** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.26 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.30 (m, 5H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 45.5, 49.4, 63.9, 68.2, 127.7, 128.2, 128.8, 136.1, 166.8.

4-(*p*-Metoxibencil)morfolin-3-ona (51a)

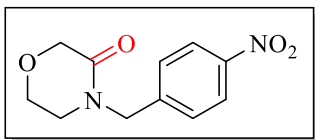


Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.056 g (48%) de **51a** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.25 (t, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.69 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ

⁵⁷Griffiths, R. J; Burley, G. A.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**, 19, 870-873

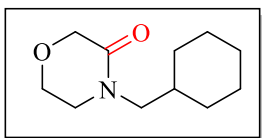
45.1, 48.7, 55.2, 63.7, 68.0, 113.6, 129.0, 132.3, 160.7, 170.3. HRMS (FAB): calculada para C₁₂H₁₆NO₃ [M + H]⁺ 222.1053; encontrada 222.1049.

4-(*p*-Nitrobencil)morfolin-3-ona (52a)⁵⁸



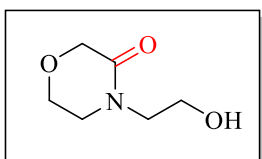
Eluyente (hexano/EtOAc, 1:2). Se obtuvieron 0.066 g (62%) de **52a** como un sólido blanco. P.f. = 136-138 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.35 (aparente t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.91 (aparente t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 46.2, 49.2, 63.9, 68.3, 124.1, 128.9, 143.8, 147.5, 167.2.

4-(Ciclohexilmetil)morfolin-3-ona (53a)



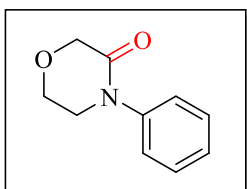
Eluyente (hexano/EtOAc, 1:3). Se obtuvieron 0.090 g (71%) de **53a** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.00 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.69 (m, 5H), 3.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.54 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 25.4, 25.6, 29.1, 30.5, 35.6, 45.7, 53.7, 65.3, 166.8. HRMS (FAB): calculada para C₁₁H₂₀NO₂ [M + H]⁺ 198.1419; encontrada 198.1421.

4-(2-Hidroxietil)morfolin-3-ona (54a)⁵⁹



Eluyente (hexano/EtOAc, 1:7). Se obtuvieron 0.035 g (58%) de **54a** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 2.05 (a, 1H), 3.50 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 47.8, 50.2, 61.1, 63.8, 68.0, 168.6.

4-Fenilmorfolin-3-ona (55a)⁶⁰



Siguiendo el procedimiento general de oxidación selectiva catalítica, pero adicionando 2-metil-2-butenol (6.5 equiv). Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.267 g (98%) de **55a** como un sólido blanco. P.f. = 113-115 °C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3.76

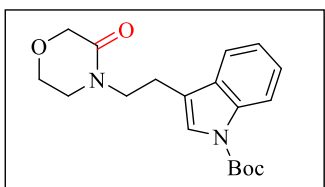
⁵⁸Surrey, A. R.; Winthrop, S. O.; Rukwind, M. K.; Tullar, B. F. **1955**, 77, 633-636

⁵⁹Gore, J.; Kasum, B.; Holman, M. A.; Scharfbillig, I. M.; Ward, A. D. *Aust. J. Chem.* **1996**, 49, 1235-1242

⁶⁰Yuan, J.; Liu, K.; Li, L.; Yuan, Y.; Liu, X.; Li, Y. *Molecules* **2014**, 19, 14999-15004

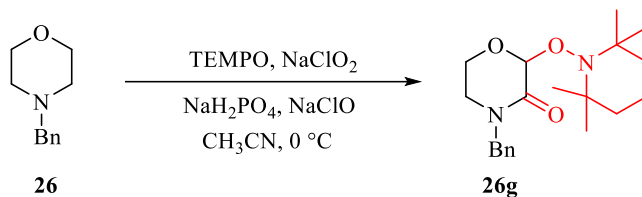
(aparente t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.02 (aparente t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.41 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 49.7, 64.2, 68.6, 125.6, 127.2, 129.4, 141.4, 166.7.

3-(2-(3-Oxomorfolino)etil)-1H-indol-1-carboxilato de *tert*-butilo (56a)



Eluyente (hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.023 g (24%) de **56a** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 9H), 3.01 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.76 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.13 (a, 1H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 23.0, 28.4, 47.3, 47.4, 63.9, 68.3, 83.8, 115.5, 117.6, 119.0, 122.7, 123.3, 124.7, 130.4, 135.6, 149.7, 167.1. HRMS (FAB): calculada para C₁₉H₂₅N₂O₄ [M + H]⁺ 345.1726; encontrada 345.1724.

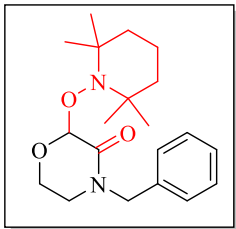
Procedimiento general para la obtención de 2-Alcoxiamino-3-morfolinonas



A una mezcla en agitación de NaH₂PO₄ (1.5 mmol) y TEMPO (0.45 mmol) en CH₃CN (4 mL) a 0 °C, se adicionó una disolución de 4-bencilmorfolina **26** (0.3 mmol) en CH₃CN (1 mL), después se agregó NaClO₂ (0.9 mmol) e inmediatamente se agregó lentamente una disolución de 0.7 mL de NaClO (aq, 3%). Notar que la mezcla de reacción se torne de color rojo a un color púrpura intenso. El curso de la reacción se monitoreó por CCF hasta observar el consumo total de la materia prima. Después, una disolución saturada de NaOH se agregó a la mezcla de reacción hasta observar la desaparición del color púrpura. Las fases de la reacción se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 5 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron con Na₂SO₄. El exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó

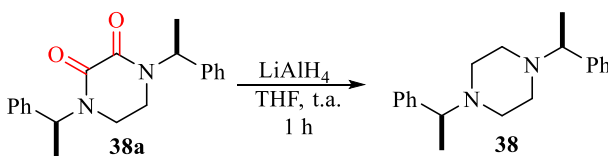
mediante cromatografía en columna en gel de sílice y en una mezcla hexano/EtOAc como fase móvil.

4-Benzyl-2-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)morfolin-3-ona (26g)



Eluyente (hexano/EtOAc, 6:1). Se obtuvieron 0.072g (75%) de **26g** como un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (m, 10H), 1.53 (b, 8H), 3.08 (ddd, *J* = 12.0, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 3.44 (td, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 12.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.34 (m, 2H). RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 17.1, 20.2, 20.9, 32.6, 34.0, 40.6, 40.7, 45.4, 49.9, 57.4, 59.4, 61.8, 100.7, 127.7, 128.3, 128.8, 136.1. HRMS (FAB): calculada para C₂₀H₃₁N₂O₃ [M + H]⁺ 347.2335; encontrada 347.2330.

Reducción de la 2,3-dicetopiperazina 38a con LiAlH₄



A una mezcla de **38a** (0.080 g, 0.25 mmol) y LiAlH₄ (0.028 g, 0.74 mmol) a 0 °C, se adicionó lentamente THF (2 mL). Después de 15 minutos la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 1 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y luego se agregó H₂O hasta observar la formación de sales. Se filtraron y se lavaron los sólidos con EtOAc (5 × 5 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, hexano/EtOAc, 3:1). Se obtuvieron 0.051 g (70 %) de **38** como un sólido blanco. P.f. = 43-45 °C. $[\alpha]_D^{20} = -28.8$ (c = 1.0, CHCl₃).

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

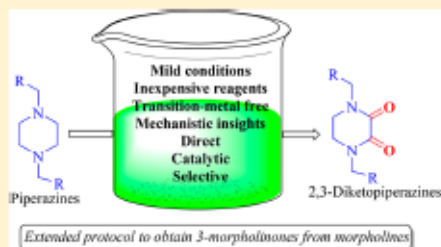
Delfino Chamorro-Arenas,^{†,§} Urbano Osorio-Nieto,^{†,§} Leticia Quintero,[†] Luis Hernández-García,[‡] and Fernando Saitillo-Piscil^{*,†}

[†]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. Orychophragine A is a 2,3-DKP derivative recently isolated from *Orychophragus 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. fumigatus* 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),^{11,12} 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



ACS Publications

© 2018 American Chemical Society

15333

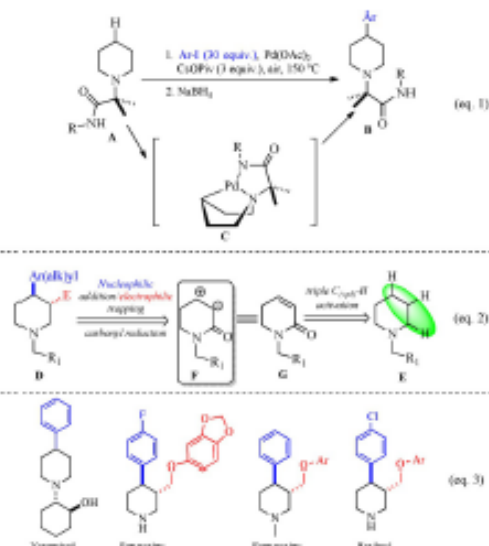
DOI: 10.1021/acs.joc.8b02596
J. Org. Chem. 2018, 83, 15333–15346

■ Synthetic Methods

Transition-Metal-Free Multiple Functionalization of Piperidines to 4-Substituted and 3,4-Disubstituted 2-PiperidinonesDelfino Chamorro-Arenas, Alejandro A. Nolasco-Hernández, Lilia Fuentes, Leticia Quintero, and Fernando Sartillo-Piscil^{1(a)}

Abstract: Remote and multiple functionalization of piperidines without the use of transition-metal catalysts and elaborate directing groups is one of the major challenges in organic synthesis. Herein is reported an unprecedented two-step protocol that enables the multiple functionalization of piperidines to either 4-substituted or *trans*-3,4-disubstituted 2-piperidones. First, by exploiting the duality of TEMPO reactivity, which under oxidative and thermal conditions fluctuates between cationic and persistent-radical form, a novel multiple C(sp³)-H oxidation of piperidines to α,β -unsaturated 2-piperidones was developed. Second, the intrinsic low reactivity of the unsaturated piperidones toward conjugated Grignard additions was overcome by using trimethylsilyl chloride (TMSCl) as Lewis acid. Subsequently, conjugated Grignard addition/electrophilic trapping protocol provided substituted 2-piperidone intermediates, some of which were then transformed into pharmaceutical alkaloids.

The selective C–H functionalization of sp³ carbon atoms can be defined as the chemical transformation that converts a specific unreactive carbon atom into a functionalized carbon group. Accordingly, an unreactive methyl or methylene group can be visualized as a potential functional group in a similar manner to the well-established functional-group interchange (FGI) strategy of the conventional retrosynthetic analysis.^[1] However, this chemical operation is way more complicated to achieve than the classical FGI, particularly at the remote position from a nitrogen atom of saturated N-heterocycles.^[2] Nevertheless, the Sanford group reported a remote palladium-catalyzed C–H arylation of alicyclic amines (A) to various N-heterocyclic precursors of pharmaceutical alkaloids (B) via palladacycle intermediate C, which is formed, in the first instance, by the intersection of palladium catalyst with a directing group derived from the amide *p*-CF₃C₆H₄ aniline (Scheme 1, eq. 1).^[3] Although this seminal report probably provides the most direct access to various monosubstituted piperidine alkaloid precursors (B), the 3,4-disubstituted analogues (D), cannot be prepared following this approach. Therefore, we report the development of a transition-metal-free protocol for accessing to type D compounds in only three steps from simple piperidines (E), without the necessity of using neither transition-metal catalysts nor directing groups.^[4] Consequently, we envisioned a carbon-based nucleophilic addition/electrophilic trapping reaction to 3,4-dipolar synthon (F), from which the unsaturated piperidine (G) would be the synthetic equivalent. Our prime ob-



Scheme 1. Palladium catalyzed γ -C–H arylation of piperidines (R = *p*-CF₃C₆H₄, eq. 1). Proposed retrosynthetic analysis for the transition-metal-free mono and dual C–H arylation and arylation of piperidines (eq. 2). Pharmaceutical relevant mono and *trans*-3,4-disubstituted piperidine alkaloids (Ar = *p*-OMeC₆H₄, eq. 3).

jective was the development of a general synthetic methodology that directly transforms piperidines (E) into α,β -unsaturated piperidones (G) (Scheme 1, eq. 2) rather than to employ dehydrogenation of amides^[5] or the conventional ring-closing metathesis of homoallyl amides.^[6] Thus, the success of this novel approach would provide, not only a new way for the remote mono and double functionalization of piperidines, but also the shortest route to pharmaceutical alkaloids such as Vesamicol,^[7] Paroxetine,^[8] Femoxetine,^[9] and Roche-1^[10] under an economical and ecofriendly fashion (Scheme 1, eq. 3).

In continuing efforts for developing novel synthetic methodologies directed to the selective functionalization of unreactive C(sp³)–C(sp³)^[11] and C(sp³)–H^[12] bonds of N-heterocycle compounds, in which the main premise is to replace the use of precious and transition metal catalysts by cheap and environmentally friendly reagents, the title work was developed. From those efforts we learned that the TEMPO[•]→TEMPO⁺→TEMPOH→TEMPO[•] chemical redox cycle mediates the dual C–H oxidation of tertiary piperidines (H) to 3-alkoxyamino-2-piperidones (I) (Scheme 2).^[13] According to the reaction mechanism, piperidine H is oxidized to enamine intermediate K via iminium intermediate J. The reaction of enamine K and oxammonium cation affords another iminium intermediate L, which is oxidized into alkoxyamino lactam I with a chlorite anion (Scheme 2). Consequently, we realized that the triple C–H oxidation of piperidines (H) to α,β -unsaturated piperidones (N) can be obtained if we are able to incorporate a homolytic C–O bond cleavage step (i.e., thermally) from I to radical M,^[14] from

[a] D. Chamorro-Arenas, A. A. Nolasco-Hernández, Dr. L. Fuentes, Dr. L. Quintana, Prof. Dr. F. Santillán-Pérez
Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP)
14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570 Puebla (México)
E-mail: fernanda.santillan@buap.mx

Supporting Information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
https://doi.org/10.1002/chem.201905262

Stereoselective Synthesis and Antiallodynic Activity of 3-Hydroxylated Paroxetines

Delfino Chamorro-Arenas,^[a] Giovanna Salgado-Moreno,^[b] Liliana Martínez-Mendieta,^[a] Leticia Quintero,^[a] Beatriz Godínez-Chaparro,^{*,[b]} and Fernando Sartillo-Piscil^{*,[a]}

The design, stereoselective synthesis and in vivo antiallodynic activity of four novel paroxetine analogs, named 3-hydroxy paroxetines (3HPXs), is reported herein. Among the novel synthesized compounds, three showed an antiallodynic effect, while (*R,R*)-3HPX was found to be 2.5 times more bioactive than (-)-paroxetine itself in neuropathic rats. Consequently, the current investigation not only discloses a novel promising analgesic drug, but also reveals that functionalization at the C3 position of paroxetine could be as effective as the common functionalization at either C4 or within the sesamol group.

Neuropathic pain is caused by a lesion or disease of the somatosensory nervous system,^[1] and affects around 6.5 to 10 % of the general population.^[2] Although this type of pain can be either spontaneous or evoked, it is possible to differentiate various types of alterations as a pain response to a normally nonpainful stimulus (allodynia) or as an increased response to a painful stimulus (hyperalgesia).^[3] It is known that neuropathic pain is associated with a negative impact on the quality of life and there is a modest efficacy response to existing analgesics like non-steroidal anti-inflammatory drugs or opioids.^[4] In contrast, antidepressants such as amitriptyline, duloxetine, fluoxetine or paroxetine, and antiepileptics like gabapentin and pregabalin, have shown efficacy under various neuropathic pain conditions.^[5,6]

In this regard, (-)-paroxetine is a potent selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), which was initially prescribed for the treatment of depression and anxiety disorders,^[7] and later, has proved to be effective for further clinical disorders.^[8,9] Since SSRIs is a family of antidepressants that inhibits the reuptake of

5-HT into the presynaptic neuron once the 5-HT has been released affecting the duration and intensity of the 5-HT communication,^[10–12] paroxetine significantly attenuates mechanical allodynia and thermal hyperalgesia in different models of neuropathic pain.^[5,13–17]

Although various paroxetine analogs have been synthesized, such as CCG-206584^[18] and femoxetine^[19] (inhibitor of G-protein-coupled receptor kinase 2 and antidepressant, respectively, Figure 1), to the best of our knowledge, the synthesis of paroxetine analogs as potential analgesic drugs has not been reported yet.

Consequently, we envisioned the synthesis and the antiallodynic study of four novel analogs of paroxetine from which they feature a hydroxy group at C3 position. With this structural modification, we anticipated effective biological activity either by increasing the solubility of the analogues in aqueous media or by means of an effective hydrogen bond interaction with the receptor.^[20,21] To this end, we designed the synthesis of four 3-hydroxylated paroxetines (3HPX) from chiral dehydropiperidine (S)-1^[22] (Scheme 1).

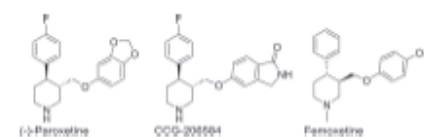
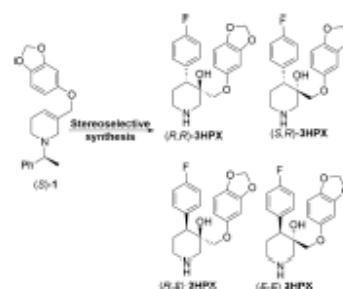


Figure 1. (-)-Paroxetine and two representative bioactive analogues.



Scheme 1. Proposed synthesis of four 3-hydroxyparoxetines (3HPXs) from (S)-1.

[a] D. Chamorro-Arenas, Dr. L. Martínez-Mendieta, Dr. L. Quintero, Prof. F. Sartillo-Piscil
Facultad de Ciencias Químicas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
14 Sur Esq. San Claudio
Col. San Manuel SM
72570, Puebla (Mexico)
E-mail: fernandosartillo@correo.buap.mx

[b] G. Salgado-Moreno, Dr. B. Godínez-Chaparro
Sistemas Biológicos
División de Ciencias Biológicas y de la Salud
Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco
Calzada de Hueso 1100
Col. Villa Quilud
04960, Ciudad de México (Mexico)
E-mail: bgodinez@correo.xoc.uam.mx

Supporting Information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000674>

Pese a toda adversidad fui capaz de llegar a mi destino y mientras contemplaba la calma, me di cuenta
de que quería comenzar otro viaje...