



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Laboratorio de síntesis orgánica

*“DESAMINACIÓN ANÓDICA DE
3-ALCOXILAMINOLACTAMAS A SUS CORRESPONDIENTES
3-HIDROXILACTAMAS”*

Enero 2020

Tesis presentada para obtener el grado de Licenciado en Química

Presenta: *Cruz Gregorio Enrique*

Dirección: *Dra. Leticia Quintero Cortés*

Asesor: *Dr. Mario González Perea,*

Agradecimientos:

A mis padres, quienes aún en los momentos más difíciles siempre me han apoyado y animado a ser una mejor persona cada día, a quienes les debo todo en esta vida, quienes son un gran ejemplo de personas, a quienes tengo como meta y nunca podre terminar de pagarles todo lo que me han dado y enseñado.

A mis directores de tesis, el Dr. Fernando Sartillo Piscil, el Dr. Mario González Perea y la Dra. Leticia Quintero Cortés quienes me enseñaron y aconsejaron en todo este camino de la investigación y quienes me brindaron gran conocimiento sobre la materia.

A mis hermanos y hermanas quienes siempre han estado presentes en mi vida y que gracias a su ejemplo puedo continuar adelante.

Al M. en C. Julio Romero Ibañez, por su paciencia, asistencia, tolerancia, comprensión y siempre disponibilidad en ayudarme y enseñarme durante mi estancia en este laboratorio.

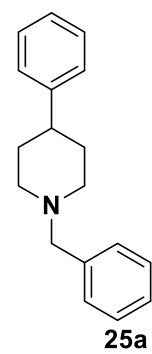
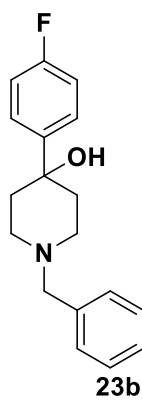
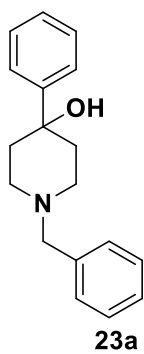
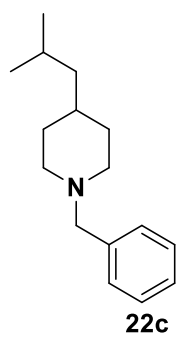
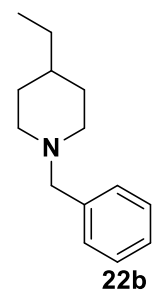
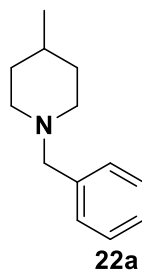
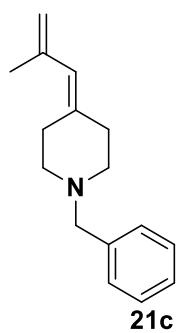
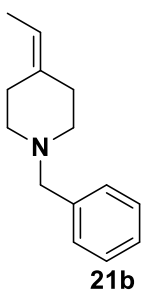
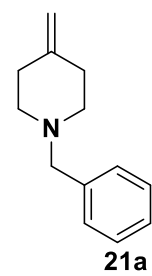
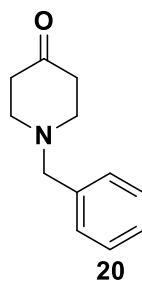
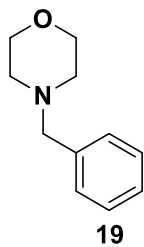
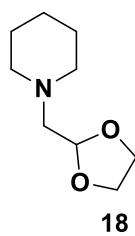
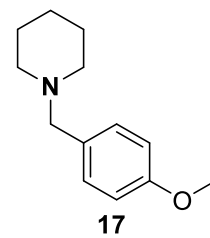
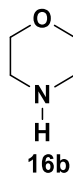
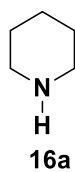
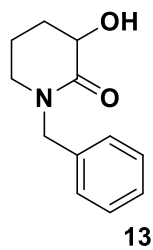
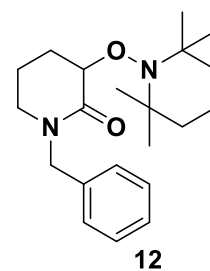
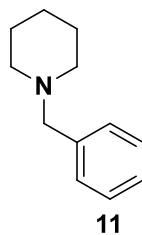
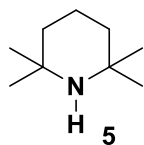
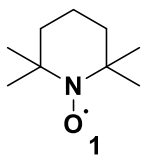
Agradezco también el apoyo económico de CONACYT con el número de beca: 255891.

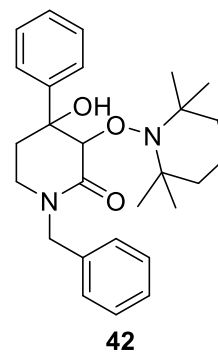
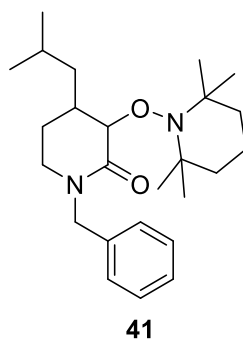
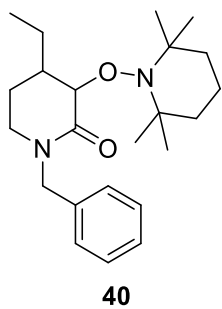
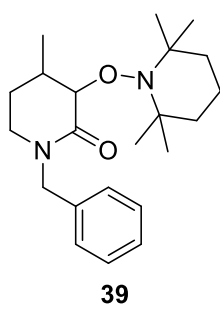
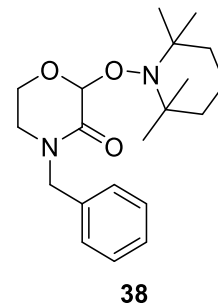
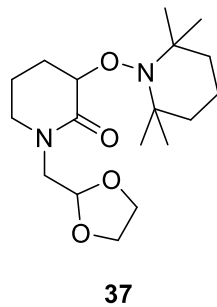
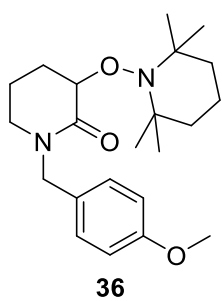
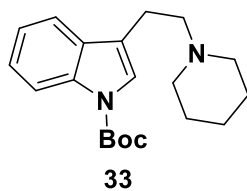
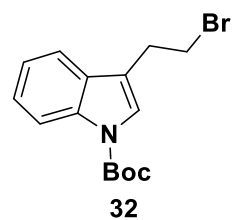
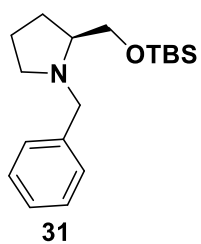
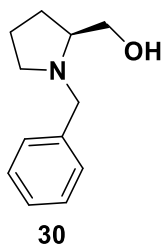
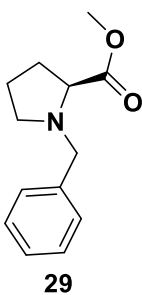
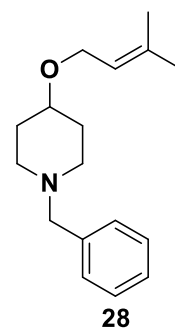
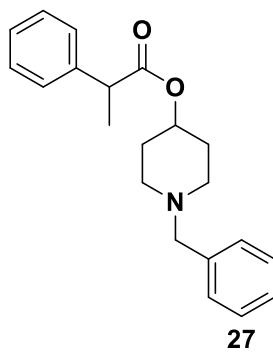
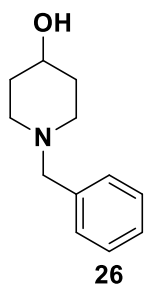
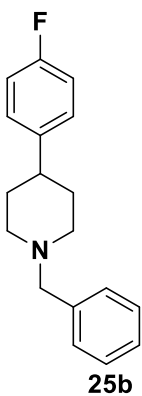
**—QUIEN TIENE EL PODER DE AYUDAR TIENE LA
OBLIGACIÓN DE HACERLO—**

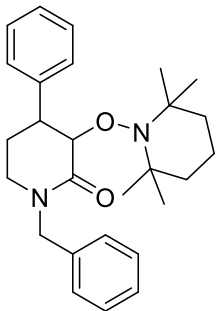
1 TABLA DE CONTENIDO

1. ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	4
2. INTRODUCCIÓN.....	8
3. ANTECEDENTES	11
4. CAPITULO 1: SÍNTESIS TOTAL DE 3-ALCOXIAMINOLACTAMAS VÍA UNA OXIDACIÓN TÁNDEM DE AMINAS CÍCLICAS.	14
4.1. Introducción.....	14
4.2. Objetivos.....	15
4.2.1. Objetivo general	15
4.2.2. Objetivos particulares.....	15
4.3. Discusión de Resultados.	16
4.3.1. Preparación de piperidinas <i>N</i> -sustituidas.....	16
4.3.2. Preparación de las cicloaminas 4 sustituidas.	17
4.3.3. Doble oxidación selectiva sobre aminas cíclicas.	19
4.4. Conclusiones	22
5. CAPÍTULO 2: SÍNTESIS ELECTROQUÍMICA DE 3-HIDROXILACTAMAS A PARTIR DE 3-ALCOXIAMINOLACTAMAS.	23
5.1. Introducción.....	23
5.2. Objetivos.....	29
5.2.1. Objetivo general	29
5.2.2. Objetivos particulares.....	29
5.3. Discusión de resultados	30
5.3.1. Desarrollo del protocolo de rompimiento de enlace N-O empleando un sistema electroquímico	30
5.4. Conclusiones	41
7. BIBLIOGRAFÍA.....	71

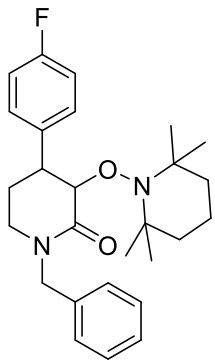
1. ÍNDICE DE COMPUESTOS



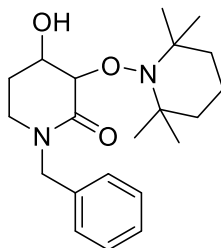




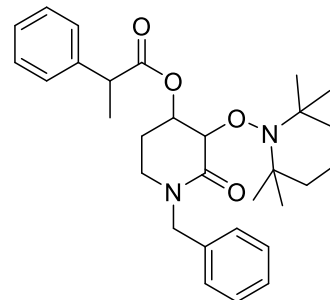
43



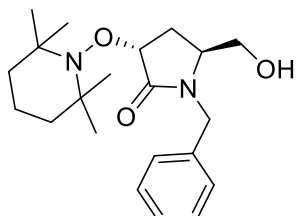
44



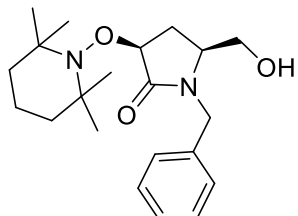
45



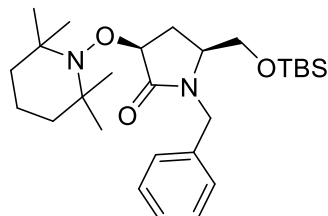
46



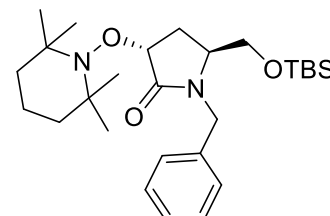
47a



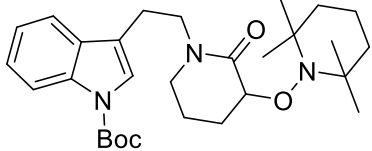
47b



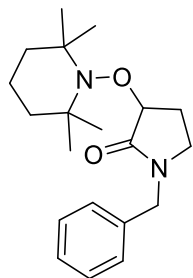
48a



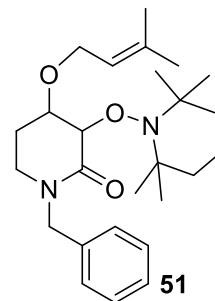
48b



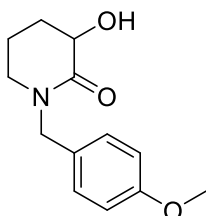
49



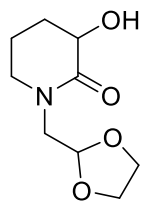
50



51



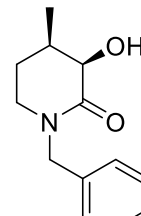
52



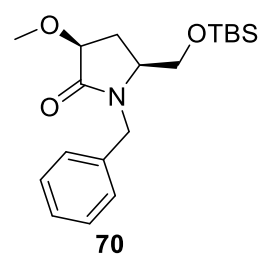
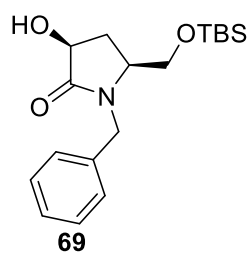
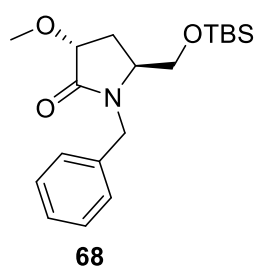
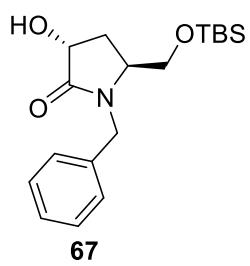
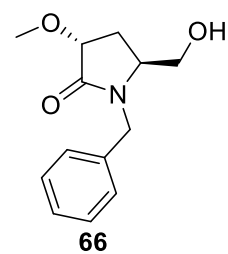
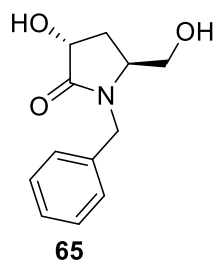
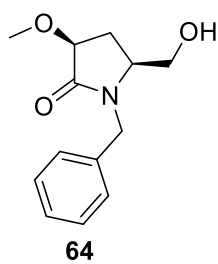
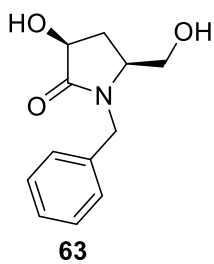
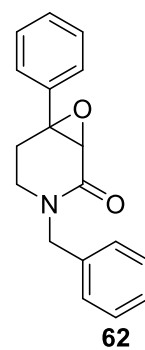
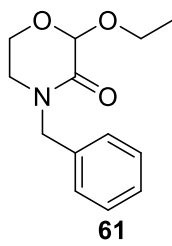
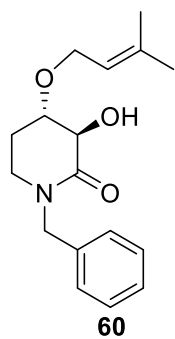
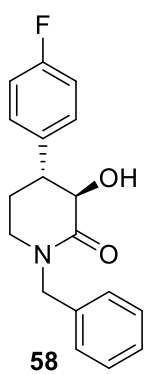
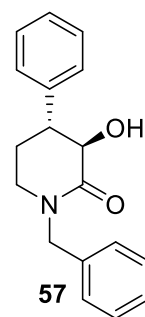
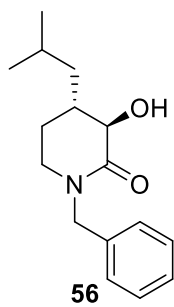
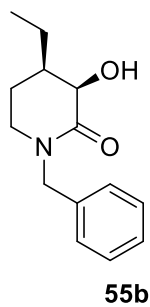
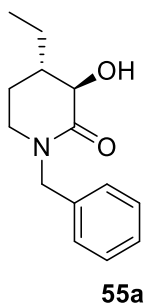
53



54a

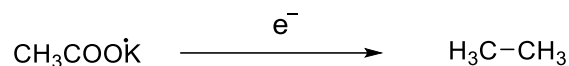


54b



2. INTRODUCCIÓN

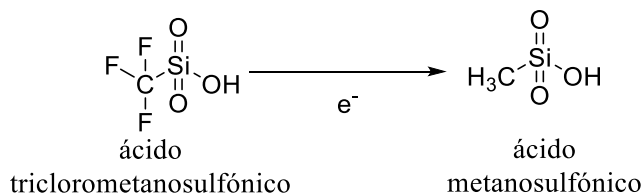
La síntesis de estructuras moleculares complejas es un área de estudio de gran interés en química orgánica debido a que estas estructuras se encuentran presentes en compuestos naturales de interés biológico. Por tal motivo el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas es esencial para acceder a tales estructuras moleculares. El uso de energía eléctrica como reactivo químico en las transformaciones químicas, es un área de oportunidad y constante desarrollo. La electroquímica orgánica consiste en una transferencia electrónica entre el sustrato y un electrodo metálico normalmente inerte para efectuar una transformación específica. La primera reacción de este tipo data de 1836 cuando Michael Faraday electrolizó una disolución de acetato y obtuvo un producto gaseoso, el etano (Esquema 1).¹



Esquema 1.-Electrolisis de acetato de potasio y obtención de etano.

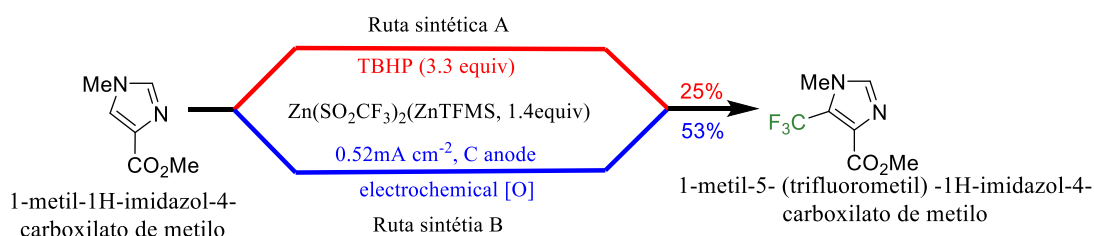
Esta síntesis de hidrocarburos vía oxidación anódica fue desarrollada posteriormente por Kolbe, quien la convirtió en la primera síntesis orgánica de uso práctico (oxidación anódica de sales de ácidos grasos a hidrocarburos con pérdida de dióxido de carbono).² Gracias a esto desde hace más de 145 años Kolbe dio pauta al desarrollo de una poderosa herramienta para poder acceder a una gran cantidad de compuestos orgánicos, a estas reacciones se les conoce como electrosíntesis de compuestos orgánicos.³

En la segunda mitad del siglo XIX (1850-1900) se despertó el interés sobre la entonces nueva técnica electroquímica aplicándose a la síntesis orgánica, ya que parecía tener muchas aplicaciones a nivel industrial. La primera reducción electroquímica de un compuesto orgánico fue la deshalogenación reductiva del ácido triclorometanosulfónico sobre un electrodo de zinc, para originar ácido metanosulfónico (Esquema 2).⁴



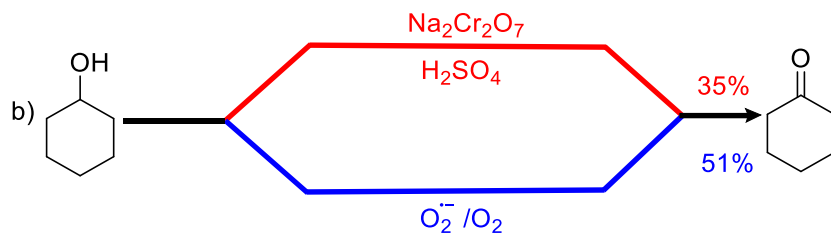
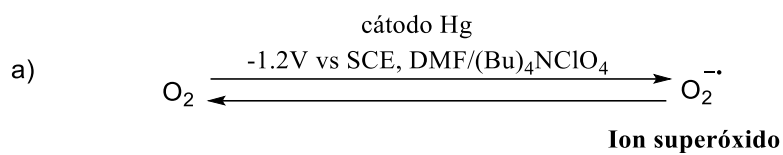
Esquema 2.- Deshalogenación reductiva del ácido triclorometanosulfónico.

Desde entonces la electrosíntesis orgánica ha ganado popularidad por poseer diversos aspectos de la química verde, la cual hace alusión a una química que es amable con el medio ambiente, esto gracias a la eliminación o reducción de reactivos nocivos como es el caso de los metales de transición. Además, ha permitido mejorar el rendimiento de reacciones como es el caso del reporte realizado por O'Brien y colaboradores.⁵ Este grupo de investigación reportó la adición de grupo trifluorometilo en la posición 5 de un derivado imidazol a través de dos procedimientos: en la ruta A se empleó TBHP (3.3 equivalentes) y en la ruta B empleando una corriente constante de 0.52 mA y un electrodo de carbono. Entre estos dos protocolos la ruta B demostró ser más eficiente (Esquema 3).⁵



Esquema 3.-Trifluorometilación de derivados de imidazol.

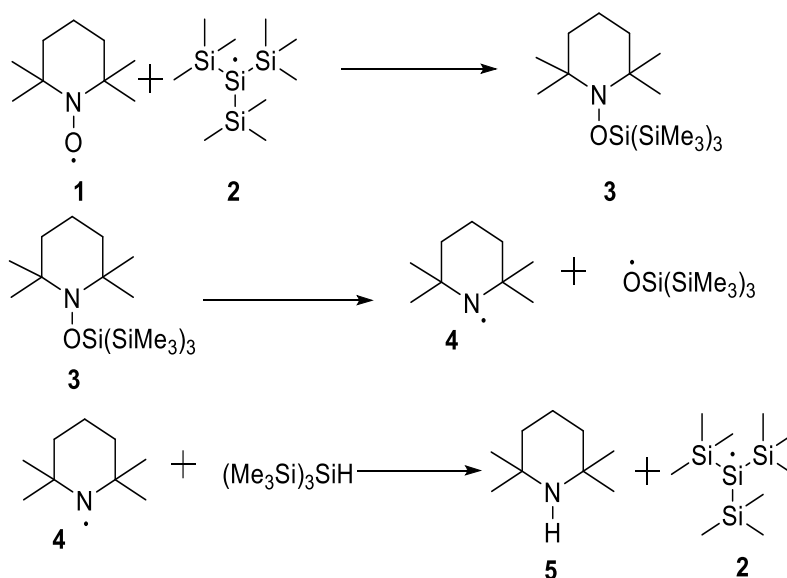
Por otro lado, sabemos que el reactivo de Jones permite la oxidación de alcoholes a cetonas o ácidos carboxílicos empleando Cr(VI). Una estrategia que permite la sustitución de este reactivo tóxico, fue reportada por Misra y Singh en 1989 que consiste en la formación *in situ* del ión superóxido a partir de oxígeno y energía eléctrica lo que permitió la oxidación de alcoholes primarios o secundarios a sus correspondientes cetonas y ácidos carboxílicos⁶ Esto indubitablemente, representa un método más suave y una extensión útil a los procedimientos conocidos. Un ejemplo de su efectividad se vio mostrada en la síntesis de ciclohexanona (Esquema 4).⁶ Gracias al ion superóxido se ha logrado eliminar el uso de metales de transición en las reacciones de oxidación de los alcoholes para la obtención de sus correspondientes productos. Esta reacción mejora el rendimiento, en comparación a las reacciones que normalmente se utilizan.⁶



Esquema 4.-a) Obtención del ion superóxido b) Oxidación de alcohol secundario a su correspondiente cetona.

3. ANTECEDENTES

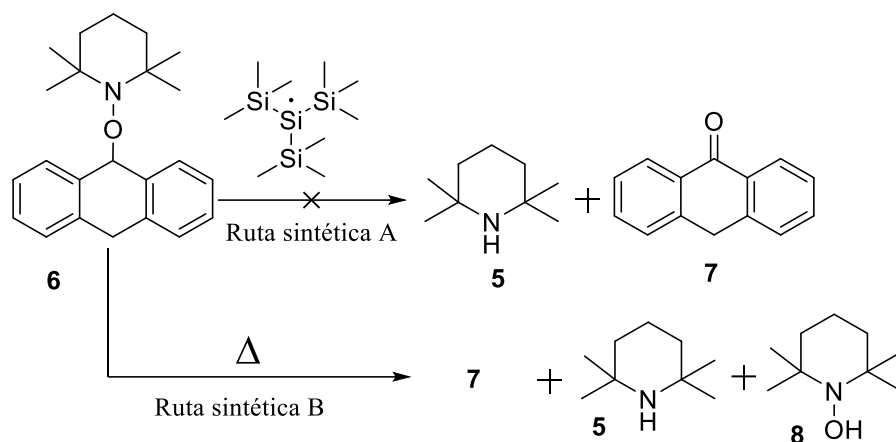
Hasta el día de hoy existen pocos métodos para efectuar un rompimiento del enlace O-N, además de que son de alto costo monetario o agresivos con el medio ambiente, lo cual limita la utilización de estas estrategias. Entre las pocas estrategias que están reportadas para el rompimiento de estos enlaces encontramos la reportada por el grupo de investigación de Gian Franco Pedulli y colaboradores en 1998, que consiste en la obtención de la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina **5**, por medio de una reacción de TEMPO **1** y el radical $(\text{TMS})_3\text{Si}\cdot$ **2** generado mediante transferencia de hidrógeno a los radicales iniciadores. En esta estrategia el radical $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{Si}\cdot$ **2** se adiciona al átomo de oxígeno del compuesto **1**, obteniendo así al derivado sililado **3**. Una fragmentación por escisión del enlace N-O del compuesto **3** genera un radical amínilo **4**, el cual es reducido para generar la correspondiente amina **5** (Esquema 5).⁷



Esquema 5.- Síntesis de la piperidina 5 a partir de TEMPO a través de una escisión O-N.

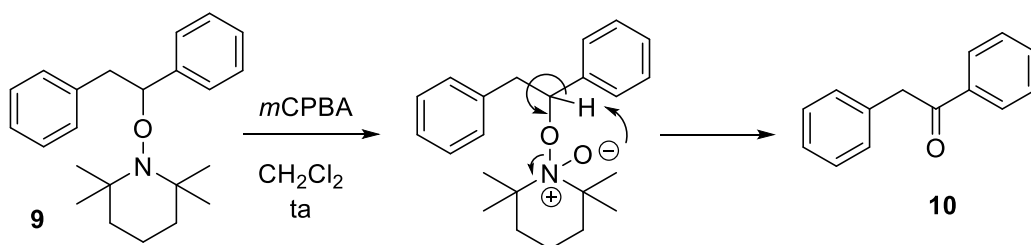
Sin embargo, en la búsqueda de la formación de la Antrona **7**, la cual es muy utilizada para un ensayo de celulosa común y en la determinación colorimétrica de carbohidratos, Peter Mulder y colaboradores en el año 1999 aplicaron sin éxito la metodología anterior (Esquema 6).⁸ Mulder mencionó que, por encima de 460 K (que a diferencia del protocolo anterior que se hace a temperatura ambiente), el grupo tetrametilpiperidinilo se convierte en la amina 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPH) **5** lo cual comprueba un rompimiento del enlace O-N,

sin embargo, también se encuentra como producto de reacción a TEMPOH **8**, haciendo evidente que la ruptura de este enlace resulta ser efectuada en condiciones muy drásticas y con poca “precisión” obteniendo así a la antrona en un rendimiento de 38%, TEMPH 21% y TEMPOH 35% (Esquema 6).⁸



Esquema 6.- Obtención de Antrona **7** a partir de una reacción de TEMPO y 9,10-dihidroantraceno.

Por otra parte, en el año 2002, Armido Studer y su grupo de investigación reportaron una ruptura del enlace O-N utilizando ácido *m*-cloroperbenzoico a temperatura ambiente, logrando la oxidación de la alcoxiamina **9** y la obtención de su correspondiente cetona **10** (Esquema 7).⁹

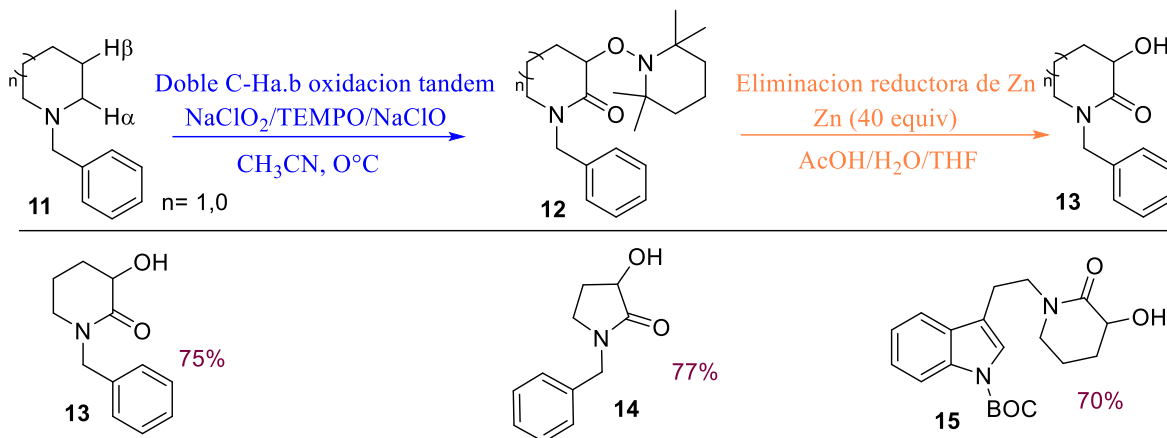


Esquema 7.- Empleo de *m*-CPBA para efectuar la ruptura del enlace N-O.

Otra estrategia para el rompimiento N-O consiste en el uso de Zn en una mezcla de AcOH:H₂O como disolventes. Esta metodología ha sido empleada recientemente en nuestro grupo de investigación para llevar a cabo la síntesis de 3-hidroxiactamas a partir de 3-alcoxiactamas. Si bien, aunque mediante este protocolo se logra acceder a la escisión del enlace N-O, esto involucra el uso de altos excesos de Zn, con la intención de reducir el impacto ecológico que involucra la activación C-H de aminas cíclicas, nuestro

grupo de investigación desarrolló una metodología libre de metales de transición que transforman

3-alcóxiaminas empleando reactivos amigables con el medio ambiente (Esquema 8).¹⁰



Esquema 8.- Metodología de la doble oxidación con TEMPO y utilización del Zn en la deaminación reductiva.

Por tal motivo, en este trabajo se desarrolló una metodología sintética con espíritu “verde” al efectuar la sustitución de Zn por corriente eléctrica en la desaminación de las 3-alcóxiaminolactamas a 3-hidroxiactamas a través de protocolos baratos y amigables con el medio ambiente. Esto nos permitirá acceder a diversos alcaloides piperidínicos y pirrolidínicos importantes como el CP-99,994, febrifujina, (-)-Monatin y Vasicinona (Imagen 1).¹¹

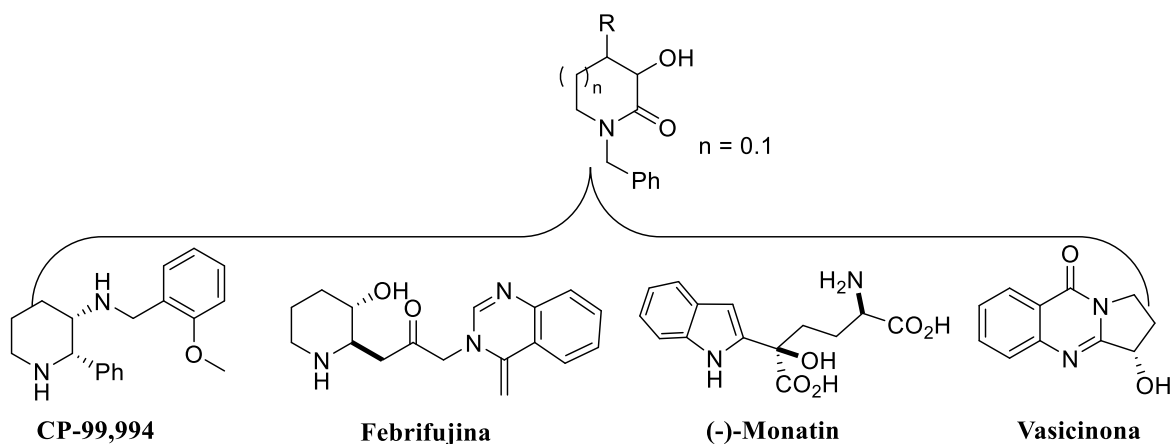
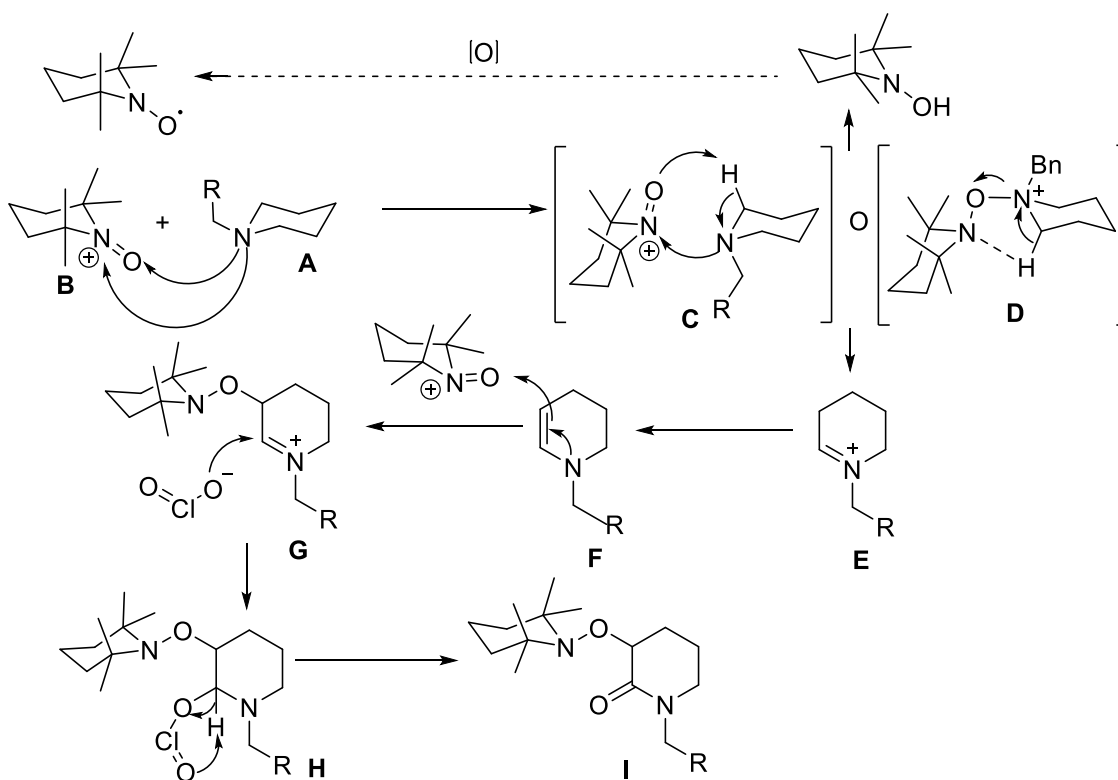


Imagen 1.- Alcaloides piperidínicos y pirrolidínicos derivados de 3-hidroxiactama.

4. CAPITULO 1: SÍNTESIS TOTAL DE 3-ALCOXIAMINOLACTAMAS VÍA UNA OXIDACIÓN TÁNDEM DE AMINAS CÍCLICAS.

4.1. Introducción

En el año 2016 nuestro grupo de investigación reportó la primera doble oxidación de aminas cíclicas **A** a 3-alcoxiaminolactamas **I** (Esquema 9). La metodología reportada permite la síntesis de alcaloides piperidínicos a partir de aminas no activadas. La estrategia consiste en una doble C-H activación de la posición α y β de la amina terciaria **A** (posición 2 y 3 de amina) empleando clorito de sodio, TEMPO e hipoclorito de sodio en acetonitrilo como disolvente. El mecanismo consiste primero en la formación del ion oxoammonio **B** el cual es atacado por el átomo de N de la amina cíclica **A** para dar la formación de **C** o **D**, seguido de la eliminación del H $_{\alpha}$ endocíclico para dar a su paso la formación del ion iminio **E** que evoluciona a **F**. Esta enamina **F** lleva a cabo un ataque nucleofílico sobre un ion oxoammonio para originar así el nuevo ion iminio **G**, el cual es atacado por un anión clorito generando **H**. Esta molécula **H** efectúa un arreglo liberando HClO produciendo la alcoxilactama **I** (Esquema 9).

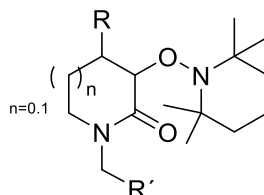


Esquema 9.- C-H activación de la posición α y β de cicloaminas.

4.2. Objetivos

4.2.1. Objetivo general

- Sintetizar diversas 3-alcoxiaminolactamas aplicando la doble oxidación C-H de aminas cíclicas empleando TEMPO, NaClO₂ y NaClO.



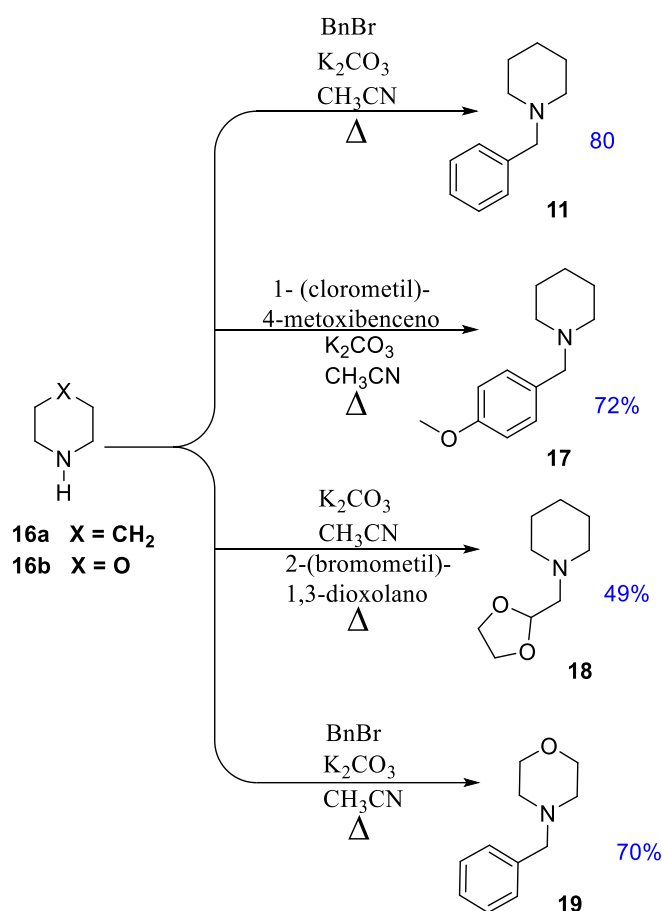
4.2.2. Objetivos particulares

- Preparar las aminas cíclicas precursoras de sus correspondientes 3-alcoxiaminolactamas.

4.3. Discusión de Resultados.

4.3.1. Preparación de piperidinas *N*-sustituidas.

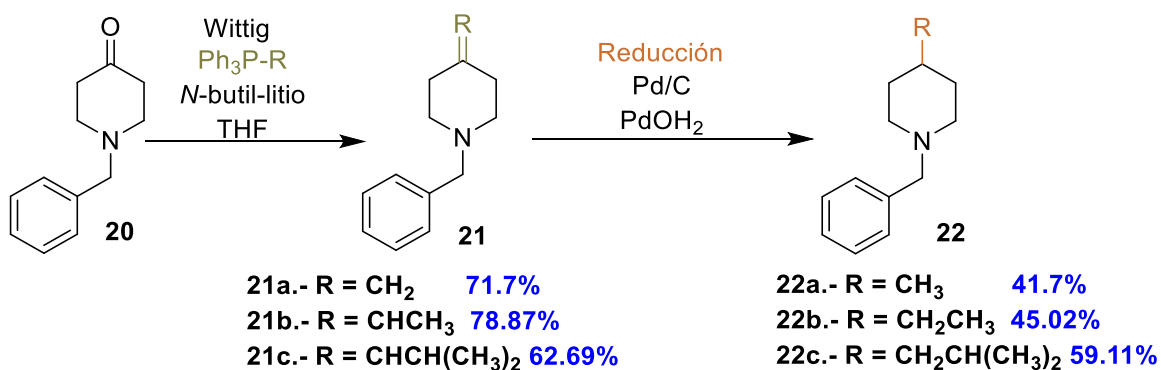
Planteados los objetivos anteriores, llevamos a cabo la preparación de las alcoxilactamas **12**, **36 – 38** a partir de las correspondientes aminas terciarias. Los compuestos **16a** y **16b** se sometieron a una reacción de *N*-bencilación con K_2CO_3 , CH_3CN y bromuro de bencilo, esta reacción generó a los compuestos *N*-bencilados **11** y **19** en rendimientos del 80% y 70%, respectivamente. Por otra parte, la piperidina **16a** se hizo reaccionar con cloruro de *p*-metoxibencilo, K_2CO_3 en acetonitrilo a reflujo para generar al compuesto *N*-(*p*-metoxi)bencilo **17** en 72% de rendimiento. El compuesto **18** se obtuvo en un rendimiento del 49% al hacer reaccionar a **16a** con 2-bromometil-1,3-dioxolano, K_2CO_3 , CH_3CN a reflujo (Esquema 10).



Esquema 10.- Preparación de diversas piperidinas y morfolina *N*-sustituida.

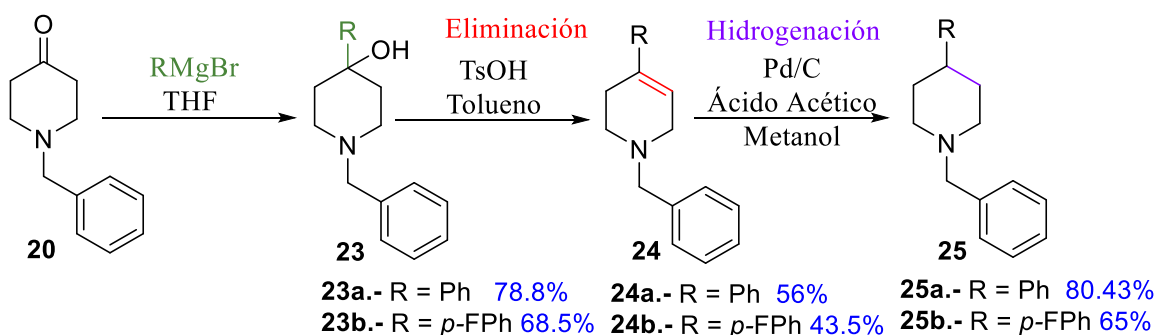
4.3.2. Preparación de las cicloaminas 4 sustituidas.

Otro grupo de aminas terciarias que nos planteamos estudiar son las piperidinas 4-alkil sustituidas, para esto llevamos a cabo la preparación de los compuestos **22a-c** a partir de la 4-piperidona **20** vía una reacción de olefinación de Wittig seguida de una hidrogenación catalítica con Pd/C, Pd(OH)₂ y una atmósfera de hidrógeno para de esta forma acceder a los compuestos **22a-c** en rendimientos del 41.7%, 45.02% y 59.11% respectivamente (Esquema 11).



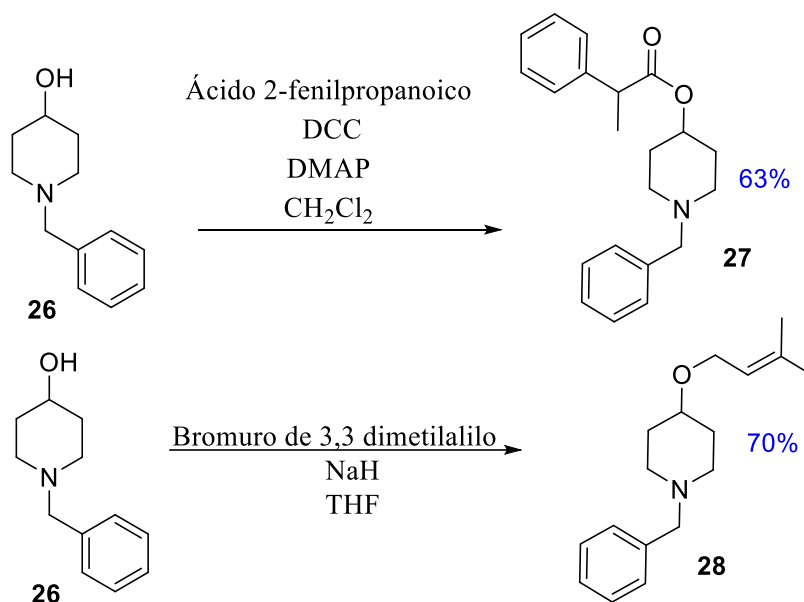
Esquema 11.- Obtención de las cicloaminas 4 sustituidas.

Se hizo reaccionar la 4-piperidona **20** con bromuro de fenilmagnesio para obtener **23a**. Para preparar **23b** se utilizó bromuro de (4-fluorofenil)magnesio. Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de deshidratación con *p*-TsOH en tolueno generando las olefinas **24a** y **24b**, sobre las cuales se llevó a cabo una reacción de hidrogenación catalítica, obteniendo de esta forma a los 4-arilpiperidinas **25a** y **25b** en rendimientos globales del 80.43% y 65%, respectivamente (Esquema 12).



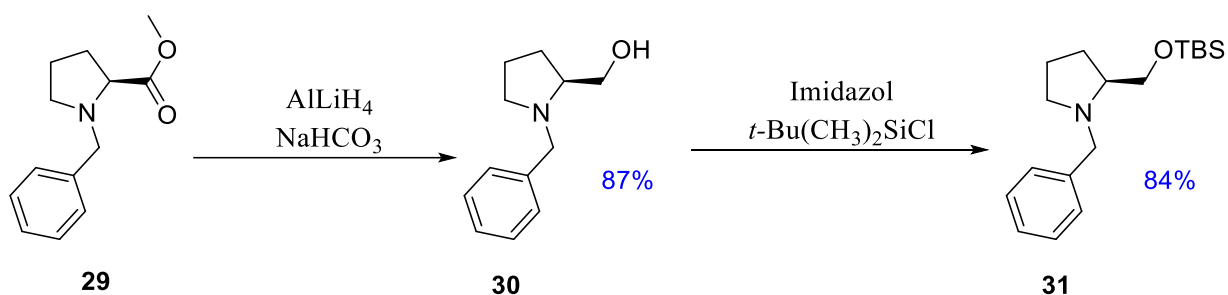
Esquema 12.- Obtención de las 4-arilpiperidinas.

Se prepararon **27** y **28** a partir de 1-bencilpiperidin-4-ol **26**. El compuesto **27** fue preparado en un rendimiento de 63% a partir de una reacción esterificación entre **26** y el ácido fenilpropanoico. Mientras que el compuesto **28** se preparó mediante una reacción de Williamson entre el aminoalcohol **26** y bromuro de 3,3-dimetilalilo (esquema 13).



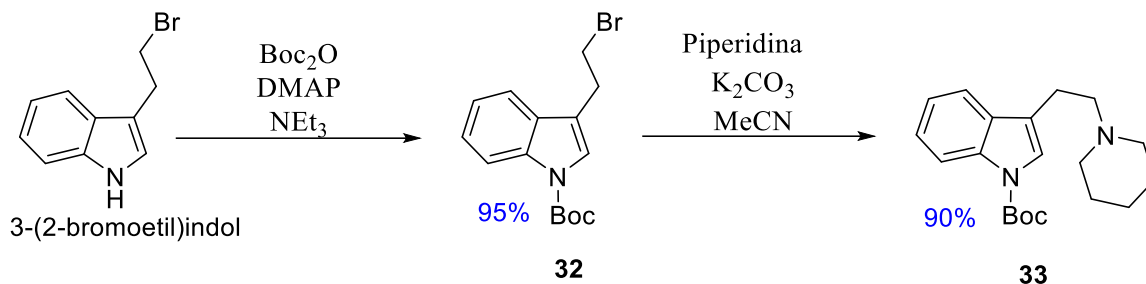
Esquema 13.-Obtencion de piperidinas 4-oxosustituidas.

Otras cicloaminas que nos interesan estudiar son las derivadas de la L-Prolina, por ello se decidió sintetizarlas a partir del *N*-bencilprolinato de metilo **29**. El compuesto **30** se preparó mediante una reducción del éster **29** con LiAlH₄ obteniendo así un rendimiento del 87% del aminoalcohol **30** el cual se protegió con imidazol y *t*-Bu(CH₃)₂SiCl generando **31** en un rendimiento del 84% (Esquema 14).



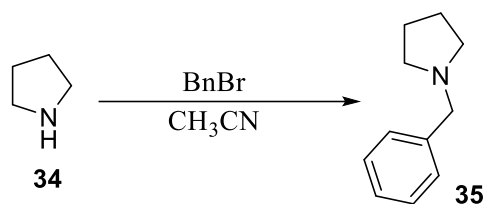
Esquema 14.- Preparación de los derivados del prolinato.

El derivado indólico **33** se obtuvo en un rendimiento del 85.5% a partir del 3-(2-bromoetil)indol a través de una *N*-protección con di-*t*-butildicarbonato, DMAP y NEt_3 en CH_2Cl_2 seguida de una alquilación con piperidina y K_2CO_3 en CH_3CN (Esquema 15).



Esquema 15.- Síntesis del derivado indólico 33.

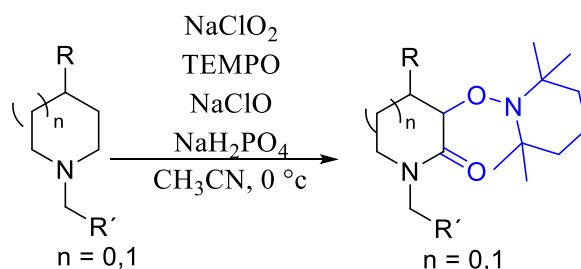
La síntesis de **35** se efectuó a través de una *N*-bencilación de **34** con K_2CO_3 y bromuro de bencilo en CH_3CN generando la amina terciaria en un 54% de rendimiento (Esquema 16).



Esquema 16.- preparación de la N-bencilpirrolidina.

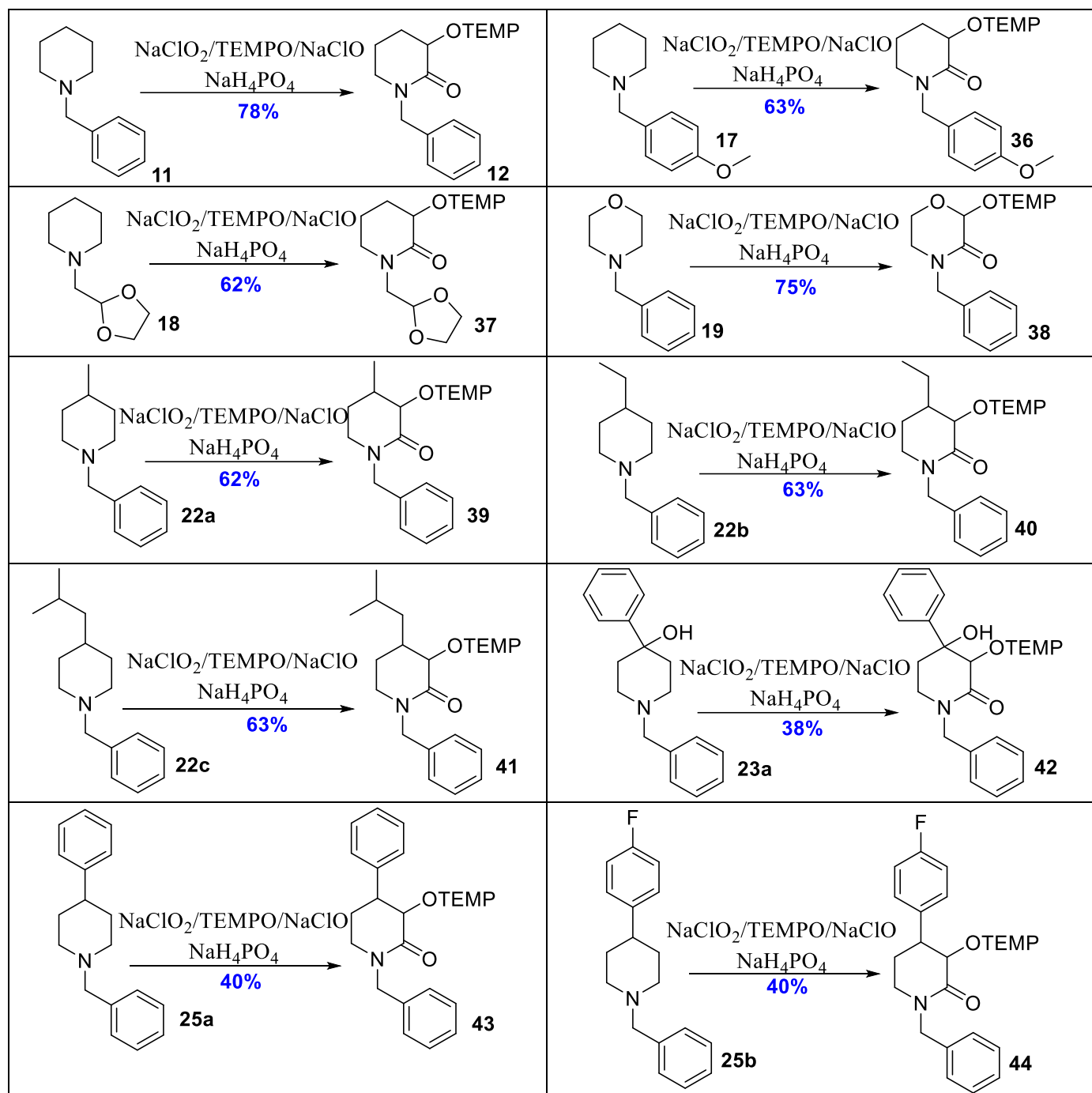
4.3.3. Doble oxidación selectiva sobre aminas cíclicas.

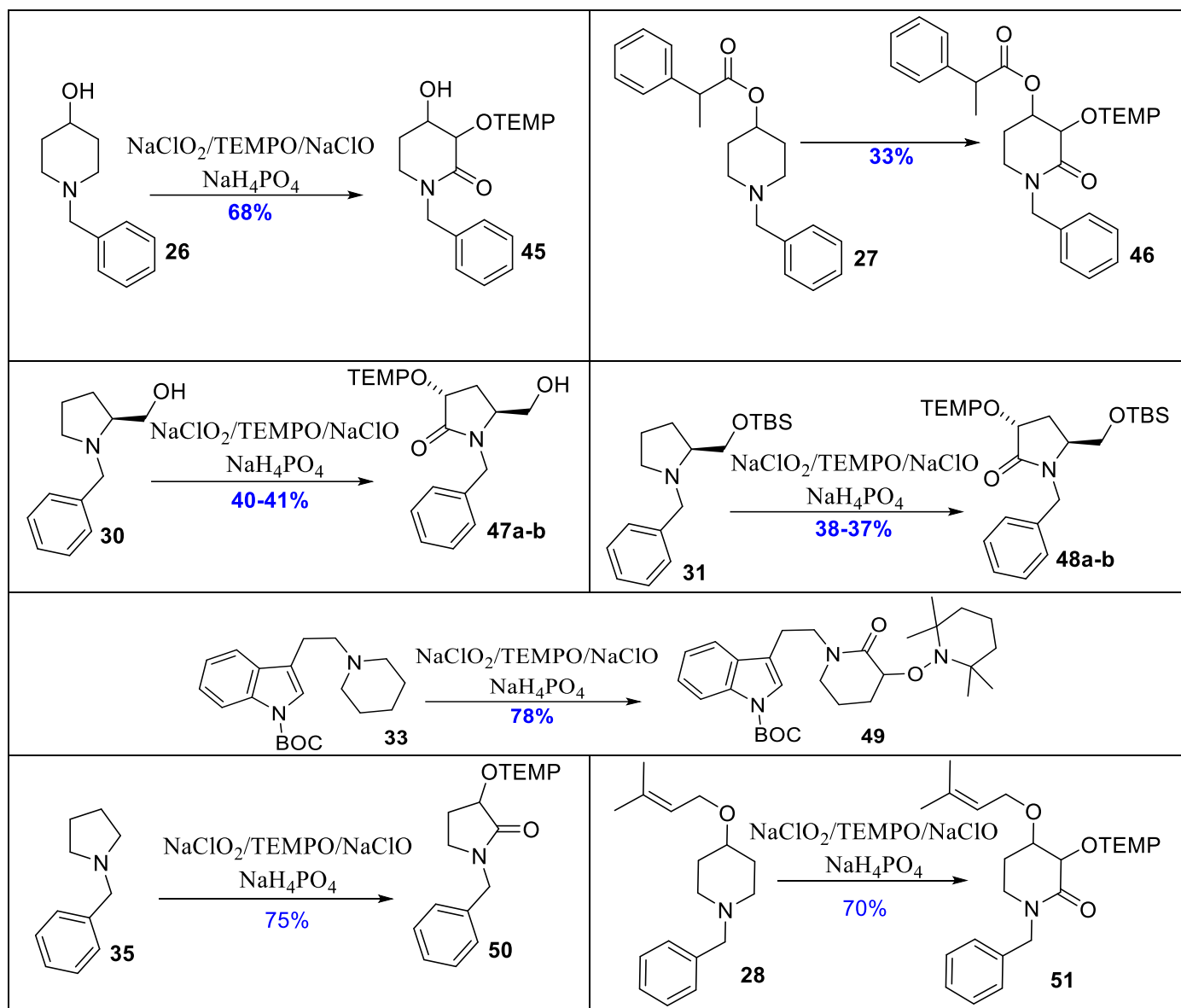
Basándonos en la reacción de la **doble oxidación selectiva** de aminas cíclicas terciarias reportada por nuestro grupo de investigación,¹⁰ sometimos a las aminas cíclicas previamente preparadas (**11**, **17 - 19**, **22a-c**, **25 - 28**, **30 - 34**) en condiciones de reacción para la obtención de 3-alcoxiaminolactamas (Esquema 17).



Esquema 17.- Obtención de la 3-alcoxiaminolactama.

Tabla1.- Doble oxidación selectiva C(sp³)-H, de los sustratos preparados.





Se obtuvieron buenos resultados al someter las aminas cíclicas a la doble oxidación, sin embargo, los productos **39 - 41**, **43** y **44** se obtuvieron como una mezcla de diastereo isómeros *cis-trans* donde mayoritariamente se observó el *trans*, en una relación 2:1, 3:1, 5:1, 10:1 y 10:1, respectivamente.

4.4. Conclusiones

- Se lograron preparar satisfactoriamente las aminas cíclicas **11, 17 – 19, 22a-c, 23a, 25a, 25b, 30, 31, 33 y 35** que se utilizarán como materia prima para la preparación de las 3-alcoxiaminolactamas.
- Se logró llevar a cabo el protocolo de doble oxidación reportado por nuestro grupo de investigadores para la obtención de diversas 3-alcoxiaminolactamas.

5. CAPÍTULO 2: SÍNTESIS ELECTROQUÍMICA DE 3-HIDROXILACTAMAS A PARTIR DE 3-ALCOXIAMINOLACTAMAS.

5.1. Introducción

En general, una celda electroquímica es un dispositivo formado por dos electrodos en los cuales ocurren reacciones de oxidación y reducción, estos electrodos se encuentran conectados por una solución electrolítica que permite el transporte de cargas (iones). Existen dos tipos de celda electroquímica, las celdas voltaicas o galvánicas y las celdas electrolíticas. Las celdas galvánicas son aquellas que “generan una corriente eléctrica” por medio de una reacción electroquímica espontánea. Mientras que una celda electrolítica es aquella en la cual ocurre una reacción química al aplicar una corriente eléctrica externa. El proceso de llevar a cabo una reacción redox no espontánea en una celda electrolítica por medio de energía eléctrica se conoce como “electrólisis” (Imagen 2)

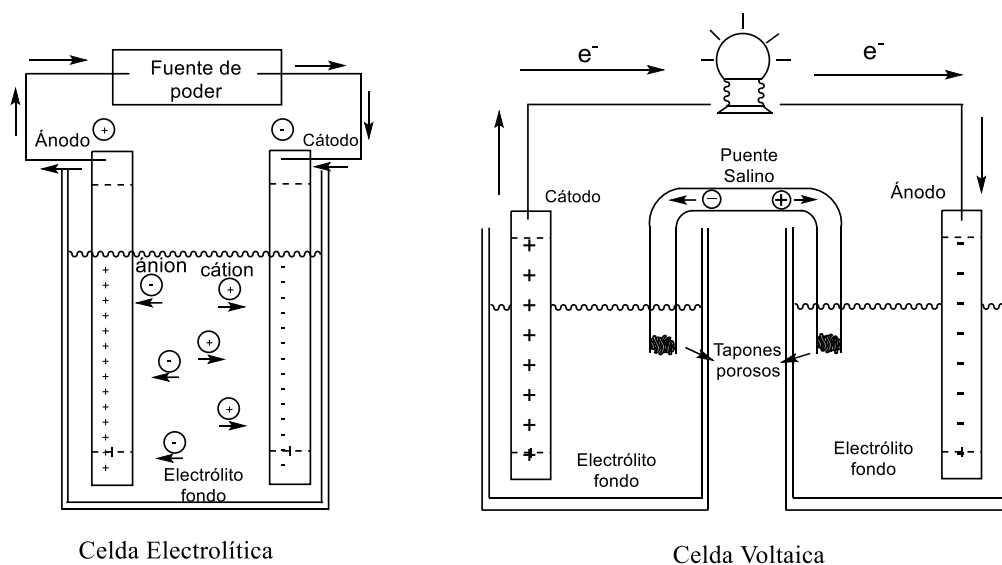


Imagen 2.- Celda electrolítica y celda voltaica.

Por definición en una celda electrolítica el ánodo es el electrodo donde ocurre la oxidación (polo positivo), el agente reductor pierde electrones y por tanto se oxida y el cátodo es el electrodo en el cual la reducción sucede (polo negativo), donde el agente oxidante gana electrones y por tanto se reduce. Si se requiere medir el potencial electrolítico del ánodo o del cátodo, es necesario recurrir a un tercer electrodo, el electrodo de referencia. Una de las características principales que debe presentar, es que sea no polarizable, es decir, que su

potencial no se vea alterado como consecuencia de los cambios en la interface, también debe tener un potencial de equilibrio estable y conocido. Es utilizado para medir el potencial contra otros electrodos en una celda electroquímica (Imagen 3).

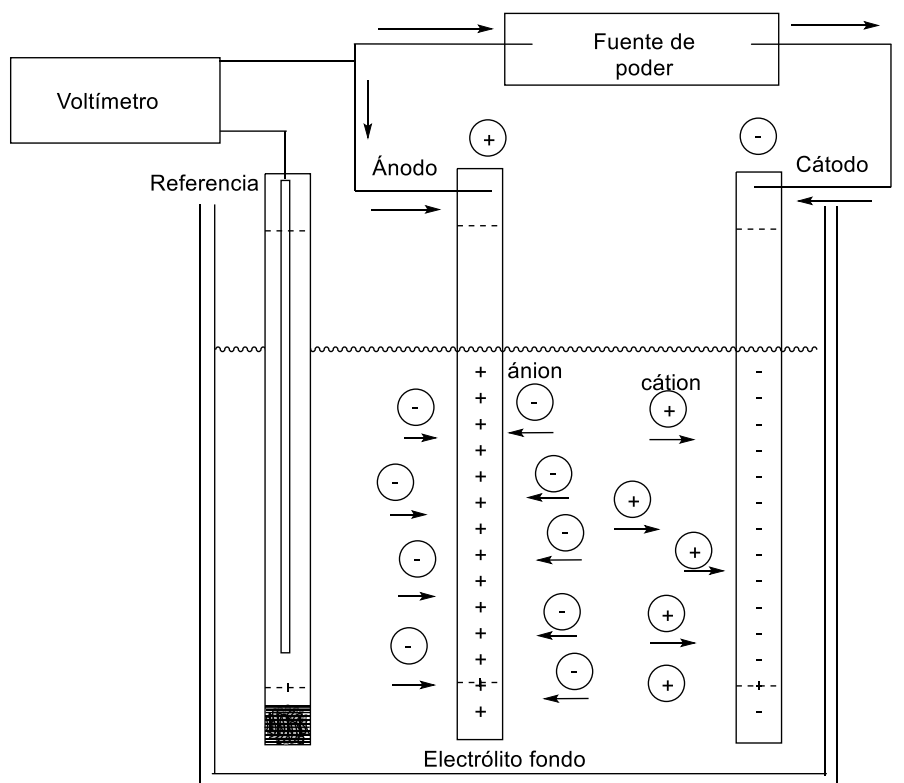


Imagen 3.- Celda Electroquímica de 3 electrodos.

Los electrolitos son sustancias que se disocian en iones positivos (cationes) y iones negativos (aniones), cuando son disueltas en un disolvente polar como el agua (disolución electrolítica). En general, el disolvente está en una proporción mayor en la disolución, en relación con el soluto (proporción menor). Eventualmente, la existencia de un campo eléctrico entre los electrodos de una celda, provoca el movimiento de los iones debido a que poseen carga (migración iónica). Comúnmente, las soluciones electrolíticas están constituidas por electrolitos y agua (disolvente polar). Cuando el electrolito se disocia en iones (aniones y cationes), el agua separa, rodea (solvata) y dispersa los iones en el líquido. Los extremos positivo o negativo del H_2O se orientan hacia el ion negativo o positivo, respectivamente (Imagen 4).¹²

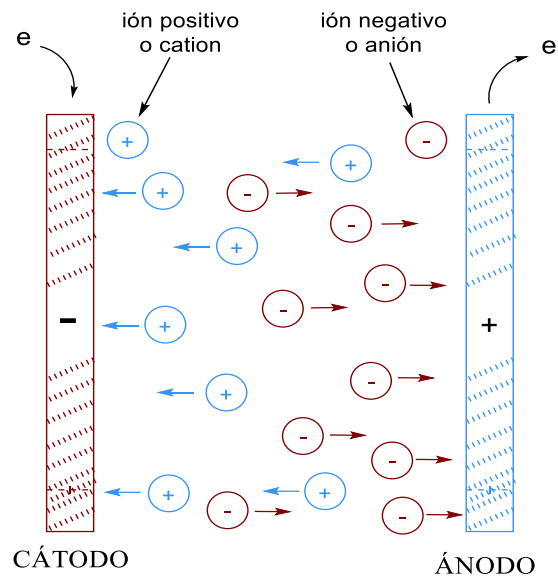


Imagen 4.- Migración iónica.

La fuente de poder o fuente de energía es aquella que proporciona el flujo de electrones para llevar a cabo la reacción electroquímica, esta deberá de controlar ya sea una corriente constante o un voltaje constante y esto dependerá del tipo de reacción que se desee realizar (Imagen 5).



Imagen 5.- Fuente de poder EXTECH.

Parte esencial del sistema electrolítico es la medición del potencial del cátodo y del ánodo, para saber cómo se está comportando la reacción. Esto se logra empleando un voltímetro conectado entre el electrodo de referencia y el electrodo del cual se quiera conocer su potencial (Imagen 6).



Imagen 6.- Voltímetro.

La voltamperometría cíclica (VC), es la técnica electroanalítica más versátil para el estudio de especies electroactivas. Su versatilidad es combinada con la facilidad de identificar los potenciales de oxidación y reducción, lo cual hace que sea empleada ampliamente en los campos de la electrosíntesis, bioquímica, química inorgánica y orgánica, entre otras. Se basa en aplicar un barrido de potencial al electrodo de trabajo tanto en el sentido directo como en el inverso, es decir realizando lo que se denomina barrido triangular de potencial; esto implica efectuar los procesos de oxidación-reducción.¹²

La voltamperometría cíclica consiste en ciclar el potencial de un electrodo, el cual está sumergido en una solución electrolítica (electrolito fondo), y se mide la corriente resultante. El potencial del electrodo trabajo (ET) está controlado contra un electrodo de referencia (Ag/AgCl). El potencial controlado aplicado a través de estos dos electrodos puede ser considerado como una señal de excitación. Esta señal de excitación de potencial barre el potencial de electrodo entre dos valores, algunas veces llamado “switching”. La señal de excitación ocasiona el primer potencial de barrido con sentido anódico, por ejemplo, en la imagen 7, se muestra el gráfico de potencial en función del tiempo, donde el barrido de potencial inicial ($E_{inicial}$) es en -0.4 hasta 0.4 V/ESM en el cual la dirección del barrido es invertida ($E_{inversión}$), causando un barrido catódico, regresando al potencial original (E_{final}) en -0.4 V/ESM. La velocidad de barrido (v) se refleja en la pendiente de la línea de potencial inicial y del potencial de inversión. Un segundo ciclo es indicado por la línea de inicio, además se pueden realizar una serie de ciclos sucesivos de acuerdo a las necesidades del experimento (Imagen 7).¹³

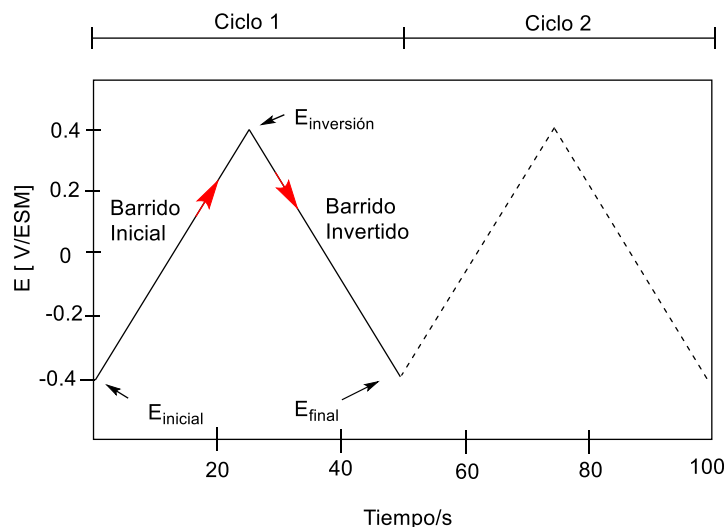


Imagen 7.- Forma de barrido de potencial para la voltametría cíclica.

Para un sistema reversible, la respuesta corriente-potencial que se obtiene es similar a la presentada en la imagen 8. Considerando que el barrido se inicia en el sentido anódico, se observa que al alcanzar el valor adecuado de potencial para que comience la reacción de oxidación, la corriente aumenta notablemente hasta alcanzar un valor máximo. Dado que la especie que reacciona es consumida totalmente en la superficie del electrodo, la corriente de oxidación cae a medida que se aumenta el potencial. Una vez alcanzado el valor de potencial de inmersión (E_{λ}), el barrido de potencial es invertido y se obtiene un aumento de corriente catódica correspondiente a la reacción de reducción. El ciclo finaliza a un valor de potencial, en este caso, coincidente con el valor de potencial inicial (Imagen 8).¹⁴

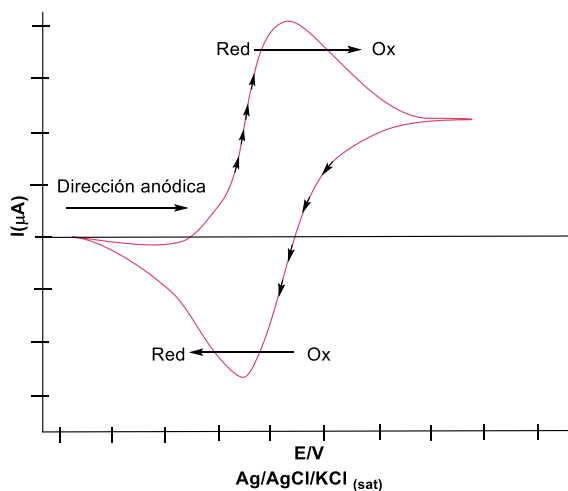


Imagen 8.- Voltamperograma cíclico típico que muestra los parámetros importantes.

Cuando se desea efectuar transformaciones que involucren corriente controlada se recurre a un galvanostato. Este equipo tiene una configuración de tres electrodos, en los cuales, la corriente se aplica entre el electrodo auxiliar y el de trabajo, y el potencial de éste, se mide con respecto al de referencia. La base de los experimentos a corriente controlada es que exista una transferencia de electrones y por ende una reacción redox. Dicha reacción tiene que ocurrir en la superficie del electrodo de trabajo, para con ello soportar la corriente aplicada (Imagen 9).

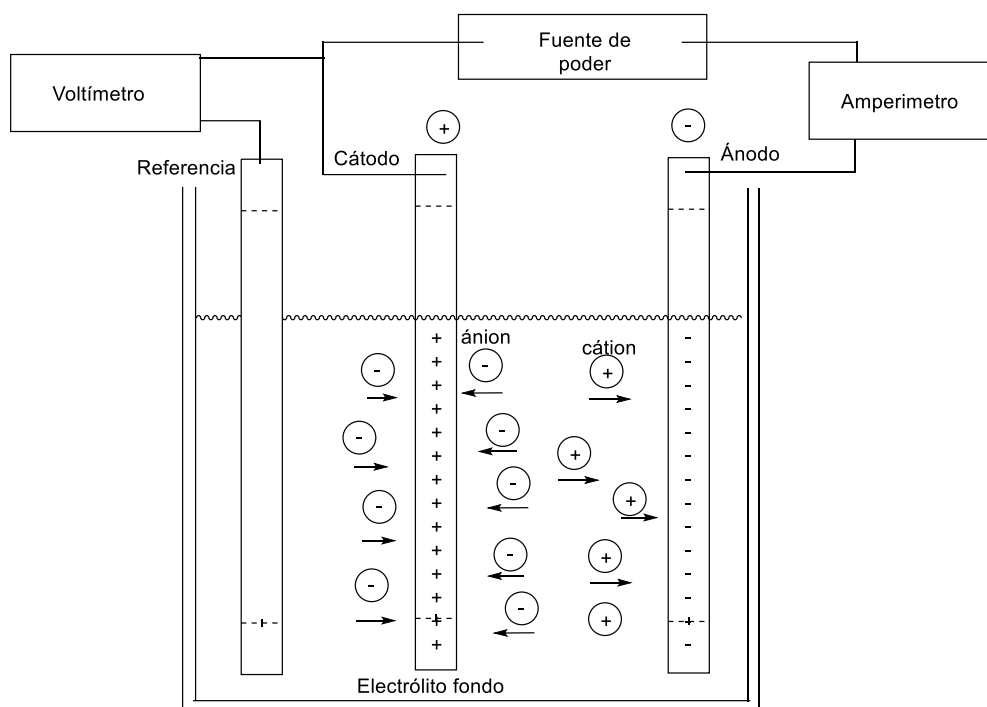


Imagen 9.- Celda electrolítica de 3 electrodos utilizada normalmente cuando la corriente se mantiene constante.

Comunmente, este equipo es utilizado para obtener cronopotenciometrías, técnica de pasos de corriente donde se imprime una pequeña corriente constante y se determina el comportamiento del potencial en función del tiempo. Una ventaja de este tipo de técnicas es que la caída óhmica con respecto a la resistencia de la disolución es también constante.¹⁴

5.2. Objetivos

5.2.1. Objetivo general

- Desarrollar una metodología de desaminación electrolítica de 3-alcoxiaminolactamas a sus correspondientes 3-hidroxiactamas en un medio electrolítico amigable con el medio ambiente

5.2.2. Objetivos particulares

- Desarrollar un sistema electroquímico sencillo para emplear en un laboratorio de síntesis orgánico.
- Establecer las condiciones de electrosíntesis para la obtención de 3-hidroxiactamas a partir de 3-alcoxiaminolactamas.
- Validar la generalidad del método electrosintético para la obtención 3-hidroxiactamas empleando diversas 3-alcoxiaminolactamas como precursores.

5.3. Discusión de resultados

5.3.1. Desarrollo del protocolo de rompimiento de enlace N-O empleando un sistema electroquímico

Estudios previos de hexafluorofosfato de tetrabutilamonio disuelto en acetonitrilo permitieron saber que las alcoxiaminolactamas tienen actividad electroquímica. Sin embargo, en nuestro experimento, la toxicidad del acetonitrilo no seguiría la tendencia "verde" que se busca para una ruta sintética de 3-hidroxilactamas. Por tal motivo, se han realizado varios estudios en sistemas de alcohol y agua para mejorar la solubilidad, la estabilidad y las constantes de disociación de solutos en estos sistemas mixtos.¹⁵ Sabiendo que nuestros compuestos no son solubles en agua recurrimos al etanol-agua-acetato de sodio (etanol-agua al 50% y AcONa 0,1 M) como medio electrolítico, en donde se asegurara la solubilidad de las alcoxiaminolactamas además de la formación de los iones acetato y sodio para mantener la conductividad electrolítica del medio (electrolito fondo).

Una vez determinado el electrolito fondo a utilizar, se emplearon níquel, platino, grafito y carbón vítreo como electrodos de trabajo para la obtención de la respuesta electroquímica (voltamperogramas) de las alcoxiaminolactamas; siendo en carbón vítreo (Cv) donde hubo mayor susceptibilidad del sustrato a ser electrolizado. Para estos estudios mediante voltamperometría se utilizó como referencia y contraelectrodo a los electrodos de Ag/AgCl (KCl saturado) y platino respectivamente.

Se realizó una voltamperometría cíclica (VMC) del electrolito fondo (etanol-agua al 50% y AcONa 0,1 M), la cual mostró una amplia ventana de trabajo (-1.5 V a 1.5 V) sin reacciones redox significativas, lo que constituye una adecuada línea base para estudiar la susceptibilidad electroquímica de las muestras a analizar (Gráfico 1).

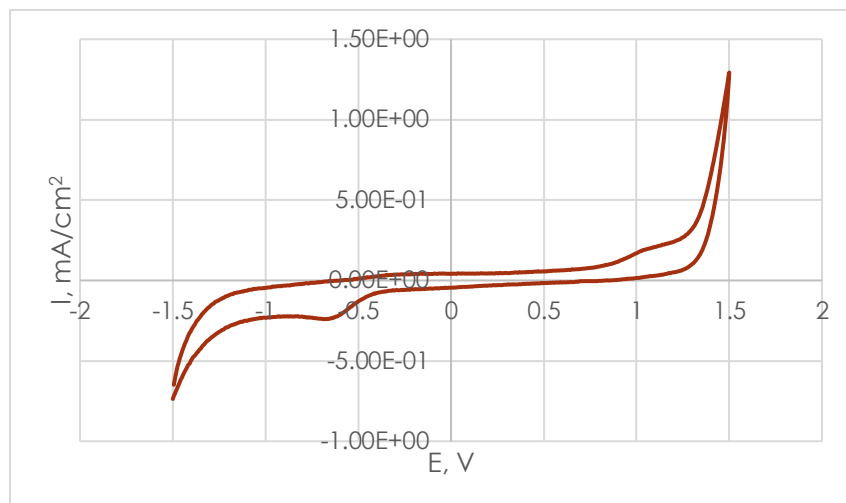


Grafico 1.- Voltamperograma cíclico del electrolito fondo (etanol-agua al 50% y AcONa 0,1 M) sobre la superficie de carbón vítreo; $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Posteriormente se llevó a cabo el experimento de voltamperometría cíclica en presencia del sustrato número **12**. En el voltamperograma cíclico del compuesto **12** podemos observar un pico de oxidación a 1.26 V, un pico de reducción a 0.57 V y otro pico de oxidación (0.66 V) que sólo apareció después del primer ciclo. Estos dos últimos picos (0.57 y 0.66V) pueden relacionarse con la pareja redox electroquímica obtenida con TEMPO a 0.71 V (oxidación) y 0.48 V (reducción) correspondientes a la formación del ion oxoamonio y su reducción a radical aminoxilo. Según esto deducimos que el pico a 1.26 V corresponde a la escisión del enlace O-N (Gráfico 2).

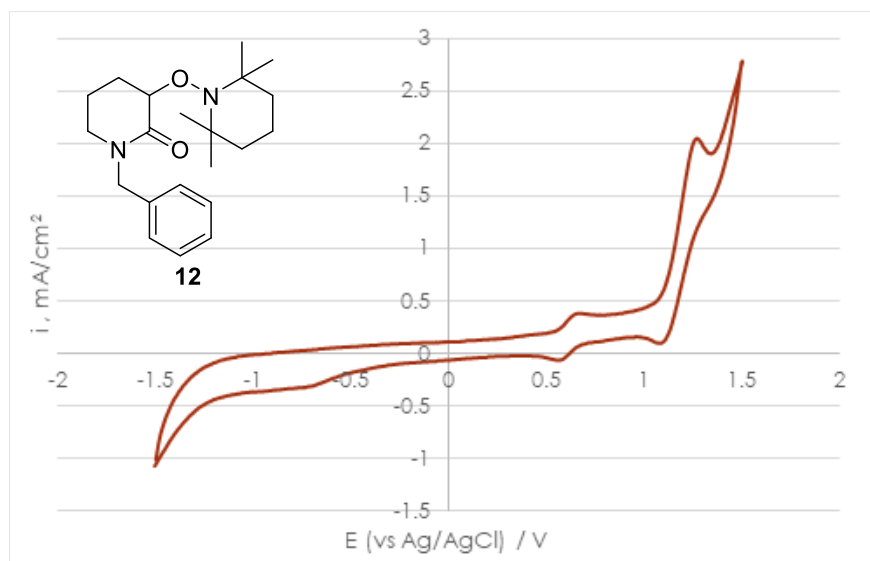


Grafico 2.- Voltamperograma cíclico del compuesto **12** en una disolución de etanol-agua al 50% y AcONa 0,1 M sobre la superficie de carbón vítreo; $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

De igual manera se decidió llevar acabo la voltamperometría cíclica del producto esperado **13** para observar su posible transformación o degradación dentro de la misma ventana de trabajo, así como también su contribución en la respuesta electroquímica del sustrato **12**. El voltamperograma del producto **13**, no presentó ningún pico de oxidación o reducción (Grafico 3), indicando que carece de actividad electroquímica dentro en el intervalo de -1.5 V a 1.5 V y no contribuye en la respuesta electroquímica del sustrato **12**.

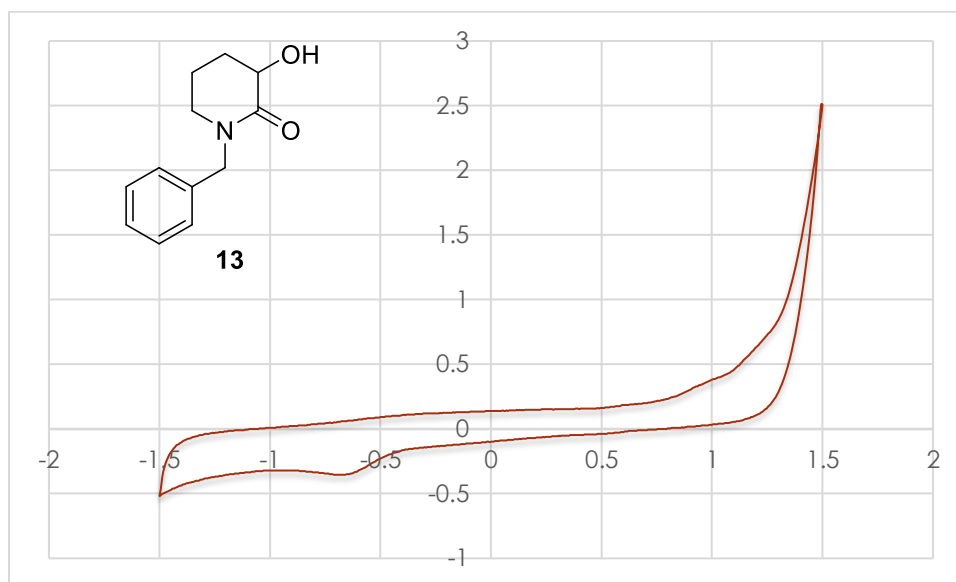
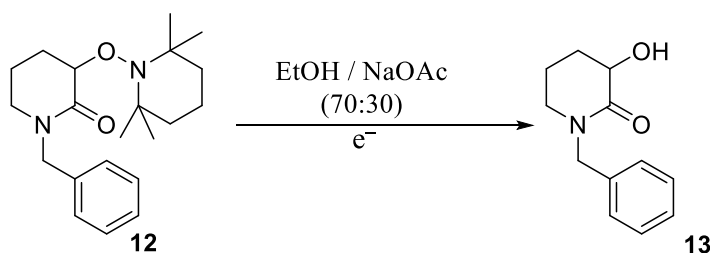


Grafico 3.- Voltamperograma cíclico del compuesto **13** en una disolución de etanol-agua al 50% y AcONa 0,1 M sobre la superficie de carbón vítreo; $\nu = 100 \text{ mV s}^{-1}$.

Teniendo esto en cuenta recurrimos a la técnica de cronoamperometría, donde se empleó un sistema de tres electrodos: carbón vítreo (Cv) como electrodo de trabajo, una lámina de cobre (Cu) o acero inoxidable (inox) como electrodo auxiliar y un electrodo de Ag/AgCl (KCl saturado) como electrodo de referencia (Tabla 2). En cada uno de los experimentos realizados a potencial constante y empleando Cu como electrodo auxiliar no se observó el producto deseado, afortunadamente se observaron trazas del producto deseado (**13**) cuando se empleó acero inoxidable como electrodo auxiliar, lo que nos sugirió el rumbo a seguir.

Tabla 2.-Escisión del enlace O-N a un potencial constante sobre el compuesto **12**.



Experimento	Ánodo	Cátodo	E (V)	I (mA)	T (h)	Rendimiento
1	C v	Cu	1.5	-	1	x
2	C v	Cu	1.8	-	1	x
3	C v	Cu	3.0	-	1	x
4	C v	Cu	5.0	-	1	x
5	C v	Cu	1.2	-	4	x
6	C v	Cu	0.7	-	1.5	x
7	C v	Cu	1.28	-	2	x
8	C v	Cu	1.7	-	1	x
9	C v	Inox	3.97	80	5.5	Trazas

Basándonos en el experimento número 9 de la tabla 2, decidimos efectuar las electrólisis a una corriente constante, siendo el experimento 15 (Tabla 3) la primera electrólisis exitosa donde se obtuvo 59% de rendimiento en la desaminación anódica del sustrato **12**. La mejoría

en el rendimiento a partir del experimento número 15 puede atribuirse al incremento en la concentración del acetato de sodio de 0.06 M a 0.1 M en el volumen total de la disolución etanol-agua y al empleo de una barra de grafito (BG) como electrodo de trabajo. En los experimentos previos (1-14) la concentración fue de 0.06 M. Sin embargo, los experimentos del 20 al 23 donde se empleó nuevamente Cv como electrodo de trabajo indican que el incremento en la concentración del NaOAc a 0.1 M es la causa en la mejora de los rendimientos. El rendimiento más alto logrado en la generación del compuesto **13** fue de 69.48 % (experimento 22) empleando una corriente constante de 80 mA, 4 horas de electrólisis, una malla de carbón vítreo como electrodo de trabajo y un recipiente de acero inoxidable como electrodo auxiliar que a su vez fungió como celda electrolítica (Imagen 10).

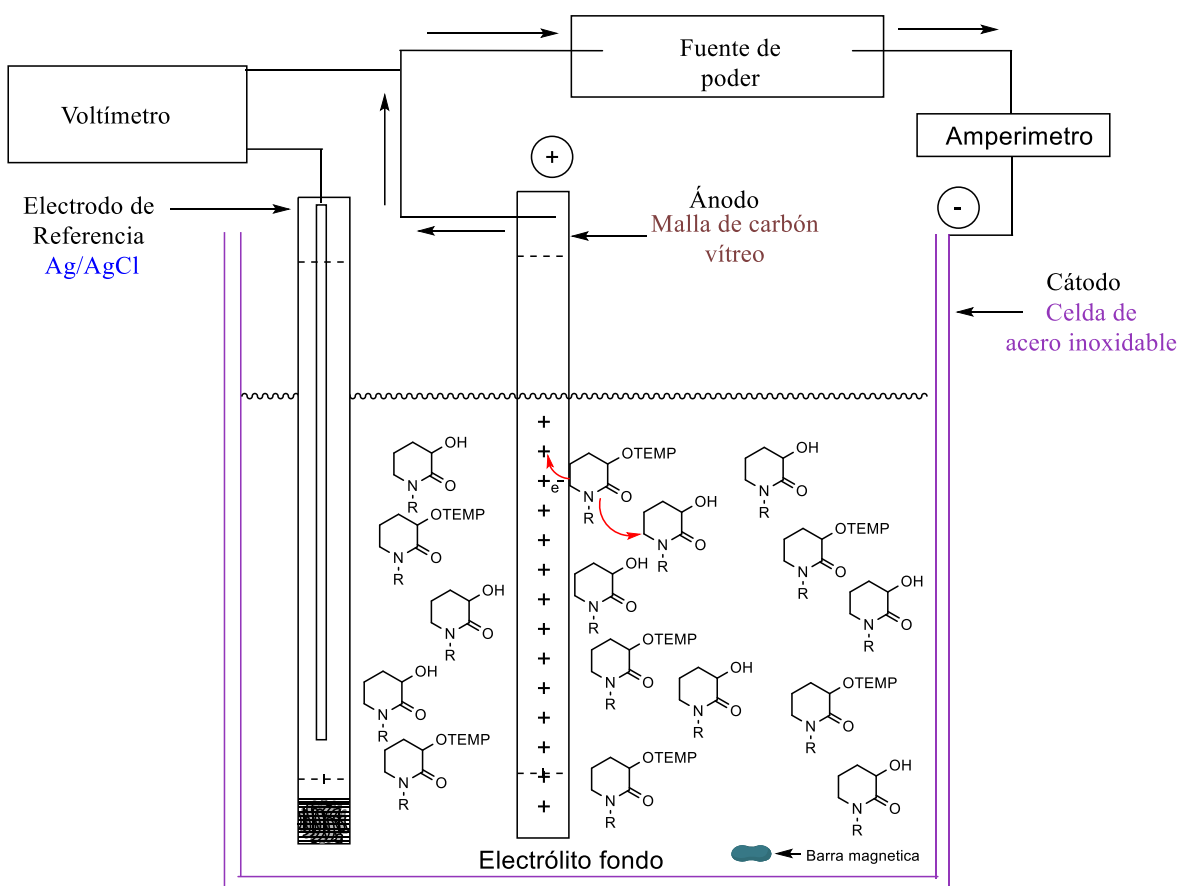
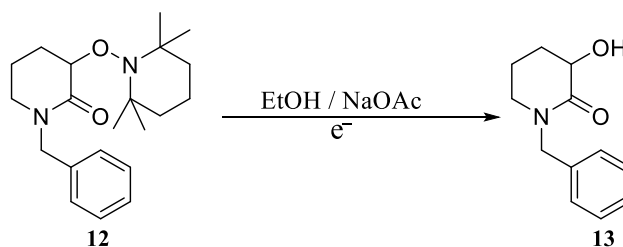


Imagen 10.- Diagrama de la celda electroquímica a usar.

Tabla 3.- Escisión del enlace O-N a corriente constante sobre el compuesto **12** empleando etanol-agua al 80% de etanol y AcONa (0,06 M o 0.1 M) como electrolito fondo en el volumen total.

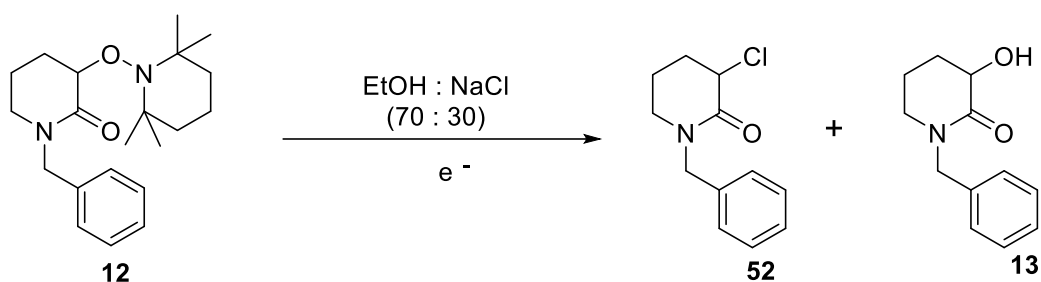


Experimento	Ánodo	I (mA)	T (h)	Rendimiento (%)
10	C v	66	8.5	X
11	C v	120	4	X
12	C v	170	0.75	X
13	BG	50	5.5	Trazas
14	BG	50	0.82	Trazas
15	BG	80	5	59.4
16	BG	80	5	54.98
17	BG	80	5	52
18	BG	80	5	55.3
19	BG	80	5	57.1
20	C v	80	5	55.1
21	C v	80	5.5	41.47
22	C v	80	4	69.48
23	C v	80	3.5	43.81

Sabiendo que el incremento de la concentración de la sustancia electrolítica (NaOAc) mejoró el rendimiento de las electrólisis, se intentó mejorar aún más los rendimientos empleando un electrolito más fuerte como lo es NaCl. Inesperadamente un átomo de Cl se adicionó al

carbono β formando un derivado clorado **52**, y en menor proporción se obtuvo el compuesto deseado **13**. Para elucidar éste resultado inesperado (**52**), se realizaron electrólisis bajo las mismas condiciones, variando únicamente el tiempo de reacción. Los resultados en la tabla 4 muestran que al aumentar el tiempo de reacción, la proporción del compuesto **52** disminuyó a la vez que aumentó el rendimiento del compuesto **13**. Gracias a esto, se concluye que el compuesto **52** es un intermediario de reacción y la inserción del grupo hidroxilo es el resultado de una sustitución nucleofílica ejercida por el medio acuoso de reacción.

Tabla 4.- Efecto del tiempo de electrólisis empleando NaCl como electrolito para la escisión del enlace O-N.

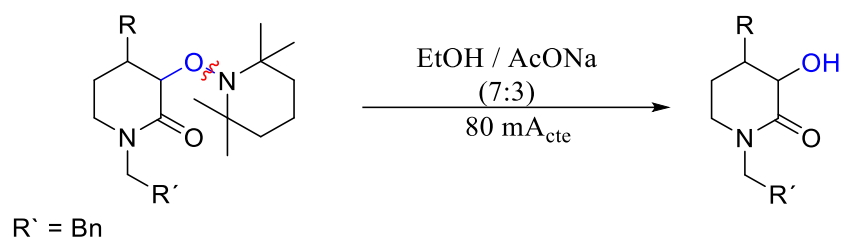


Experimento	Electrolito Fondo	T (h)	Rendimiento (%)
1	EtOH : NaCl	2	Cl : 41 OH : 10
2	EtOH : NaCl	3	Cl : 21.51 OH : 25
3	EtOH : NaCl	1.5	Cl : 37.6 OH : x

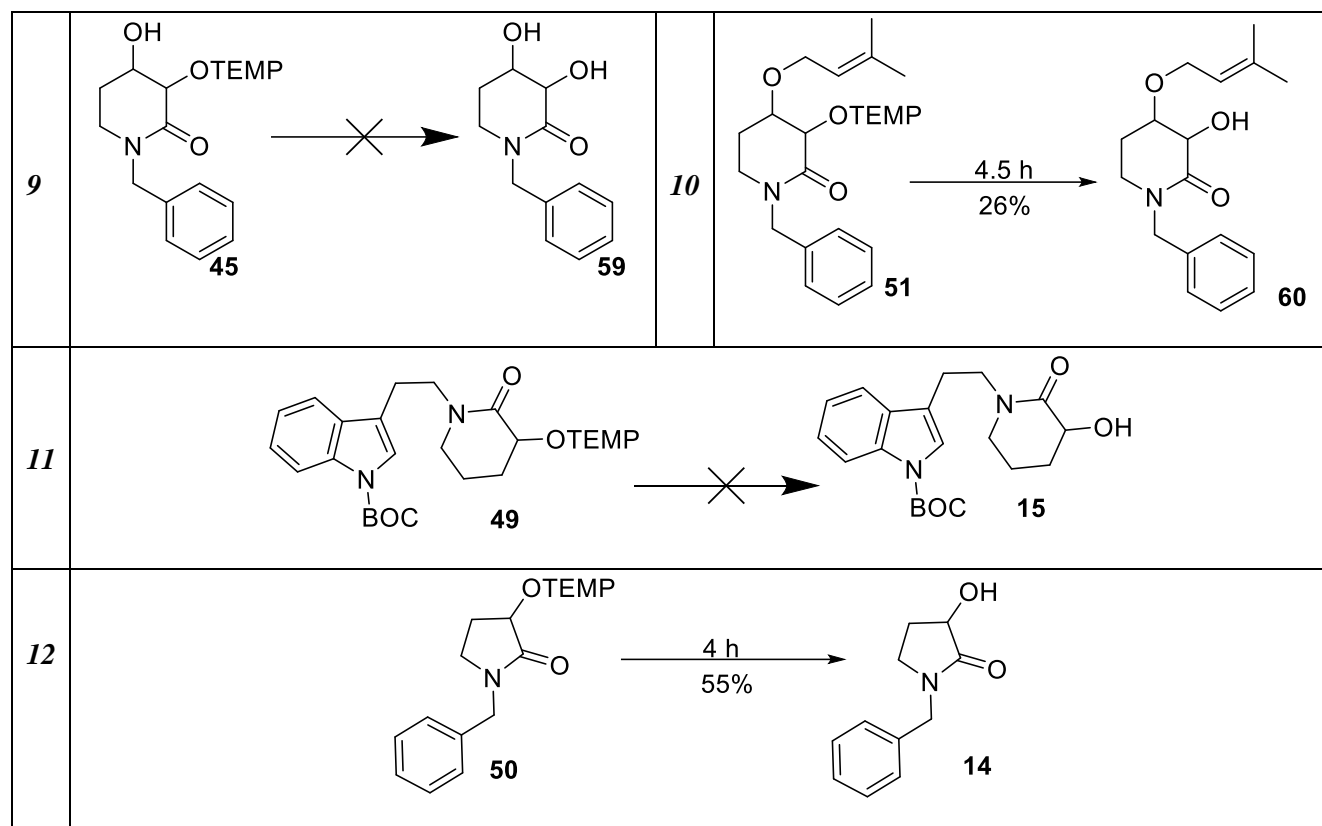
Una vez determinadas las mejores condiciones de reacción (experimento 22 de la tabla 3), se sometieron a reacción las diversas 3-alcoxi-aminolactamas (**12**, **36**, - **46**, **47a-b**, **48a-b**, **49-51**) previamente sintetizadas (Tabla 5).

La mayoría de nuestros resultados son buenos, a excepción del experimento 2, 9 y 11 donde no se encontró el producto deseado, mientras que en los experimentos 8 y 10, el rendimiento resultó ser menor al 50% (tabla 5).

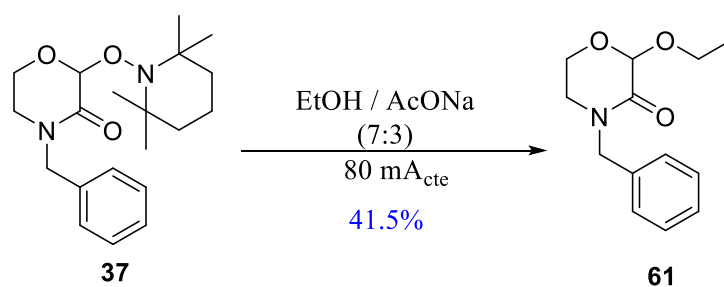
Tabla 5. Escisión del enlace O-N a corriente constante sobre 3-alcoxiamilactamas empleando etanol-agua al 80% de etanol y AcONa (0,06 M o 0.1 M) como electrolito fondo en el volumen total etanol-agua.



1		
3		
5		
7		

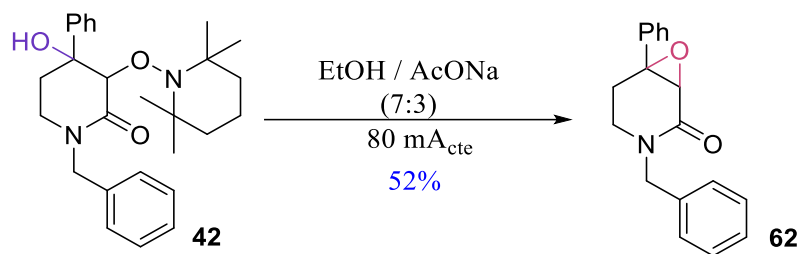


Además de las pruebas de desaminación anódica deseada, se observó que la electrólisis del compuesto **37** en las condiciones establecidas no produjo el alcohol esperado, en su lugar se obtuvo un derivado cetálico (**61**) como resultado de la presumible incorporación del etanol (EtOH). Este compuesto **61** se obtuvo con un rendimiento de 41.5% (esquema 19).



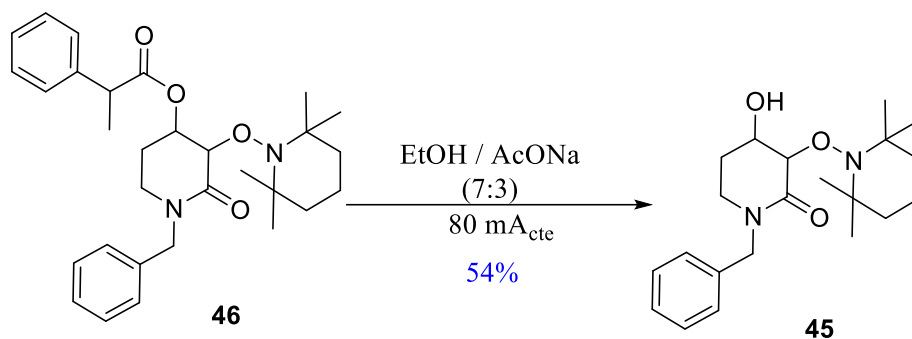
Esquema 19.-Obtención de 4-bencil-2-etoximorfolin-3-ona.

Sorprendentemente la presencia de un grupo hidroxilo y fenilo en la posición 4 del anillo piperidínico generó un anillo oxiránico después del proceso de desaminación electrolítica, lo que aporta relevante información para el estudio del mecanismo de reacción. (Esquema 20).



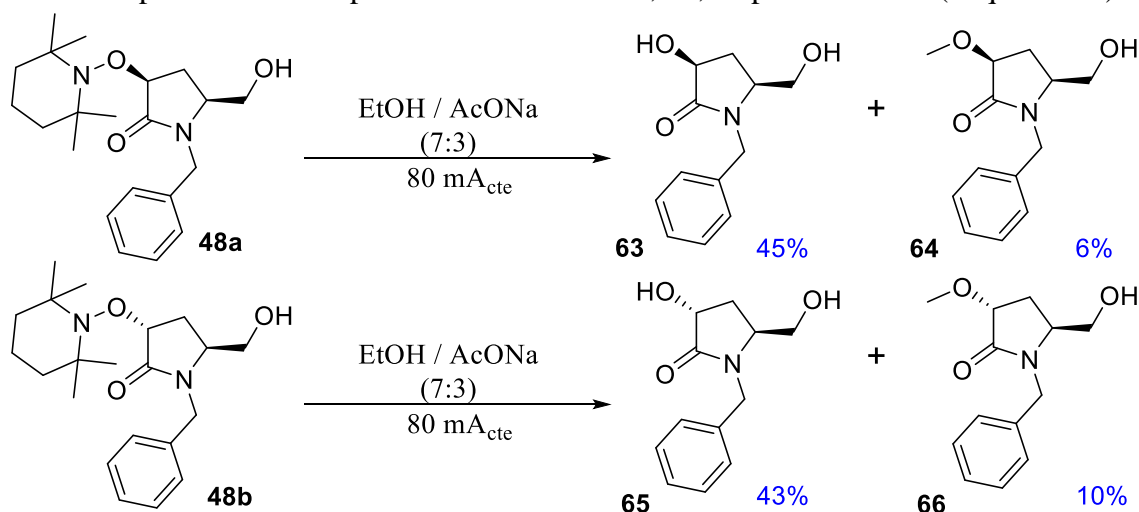
Esquema 20.-Obtención del epóxido 62.

En el caso de la electrólisis del compuesto **46**, una hidrólisis del grupo éster es favorecida contra la ruptura del enlace N-O. Incluso, cuando el tiempo de reacción fue prolongado el subproducto hidrolizado no dio lugar a la correspondiente 3,4-dihidroilactama (Esquema 21).



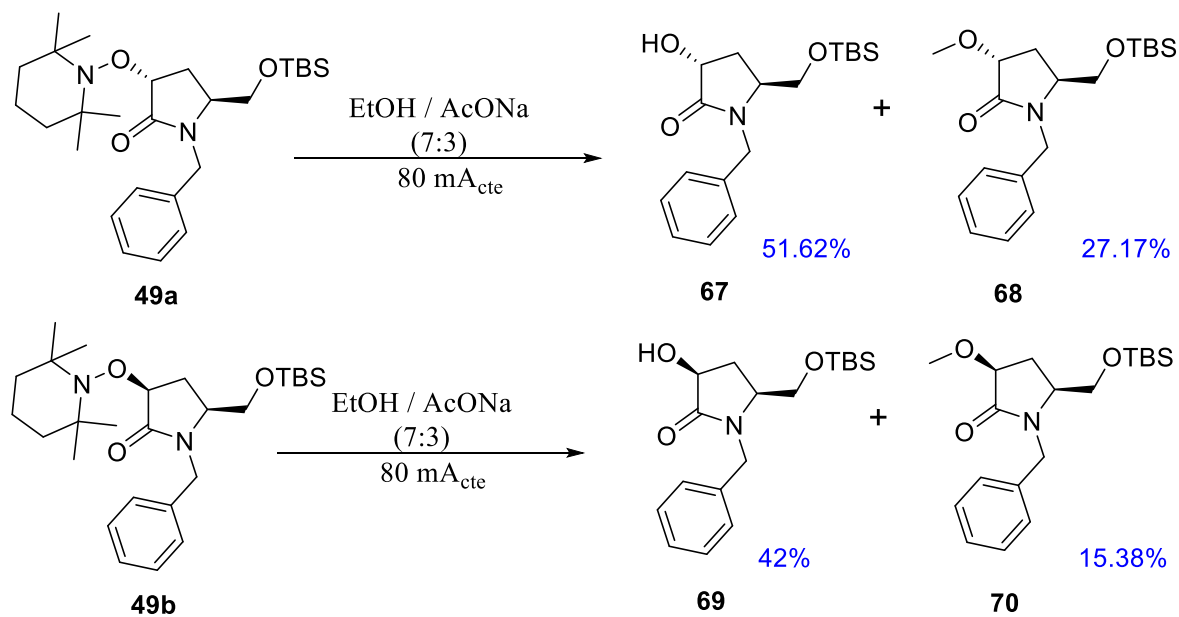
Esquema 21.-Eliminación del ácido y obtención de un alcohol en posición 4.

Para el caso de los compuestos **48a** y **48b**, al ser sometidos a las condiciones de reacción conocidas, se obtuvieron los productos de desaminación deseados **63**, **65**, respectivamente, así como la presencia de subproductos metilados **64**, **66**, respectivamente. (Esquema 22).



Esquema 22.-Electrolisis de 48a y 48b.

Un resultado similar se observó para los derivados protegidos con silicio **49a** y **49b**, que generaron rendimientos aceptables en la generación de las respectivas hidroxilactamas **67** y **69**; así como los subproductos metilados **68** y **70** (Esquema 23).



Esquema 23.-Electrolisis de 49a y 49b.

5.4. Conclusiones

- Se desarrolló un nuevo sistema electrolítico fácil de ensamblar en un laboratorio de síntesis orgánica.
- Se obtuvieron las 3-hidroxi lactamas por medio de una reacción electroquímica aplicada a las 3-alcoxi aminolactamas, en buenos rendimientos.
- Se prepararon las 3-hidroxi lactamas por medio de una reacción amigable con el medio ambiente, eficiente y de bajo costo.

6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Las reacciones se llevaron a cabo al interior de campanas de extracción en atmósfera de argón y aquellas cuyas condiciones requieran el uso de disolventes anhidros para su realización se efectuaron utilizando disolventes previamente tratados según procedimientos estándar.¹⁸ En las técnicas cromatográficas en columna se empleó un soporte de vidrio, así como reveladores de yodo, molibdato de amonio y luz UV, con el uso de disolventes grado técnico destilados.

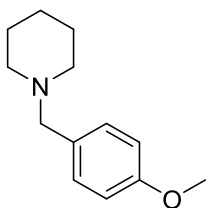
Los espectros de RMN se obtuvieron utilizando un espectrómetro de 300 MHz Varian y 500 MHz Bruker para ¹H y 75 MHz Varian y 125 MHz Bruker para ¹³C utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y metanol deuterado (CD₃OD) que contiene tetrametilsilano (TMS) como referencia interna; de la marca Aldrich.

Los patrones de multiplicidad se designan como señal: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c), quintuple (q), ancha (a), múltiple (m).

Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro marca Fisher Scientific en portaobjetos circular, los cuales no fueron corregidos.

La medición de la rotación óptica de los compuestos se realizó con un polarímetro marca Perkin-Elmer modelo 241; con lámpara de sodio (589 nm) a 20 °C. La concentración se encuentra expresada en g/100 mL.

6.1. Síntesis de piperidinas terciarias

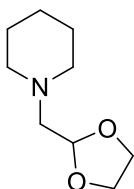


17

A una suspensión agitada de NaH (37,6 mmol) en 69 ml de THF seco a temperatura ambiente se añadió piperidina **16a** (2.8 g, 33.18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos antes de añadir bromuro de 4-metoxibencilo (3 mL, 22.12 mmol), y luego se calentó a reflujo durante 6 h. Una vez completada, la mezcla se enfrió a 0 °C, se inactivó con 10 mL de solución acuosa de NH₄Cl, y luego la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4x10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó a

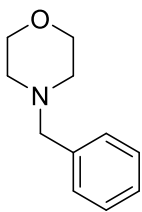
presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos: acetato de etilo 3: 1) para dar 4,09 g de **17** como un aceite amarillo (90%).¹⁹

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (br, 2H), 1.56 (quint, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.35 (br, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 24.5, 26.1, 54.5, 55.4, 63.4, 113.6, 130.6, 130.6, 158.7.



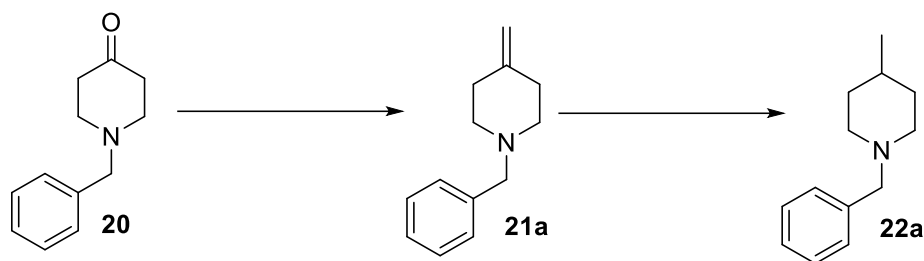
A una suspensión de K₂CO₃ (1.52 g, 10,97 mmol) y piperidina **16a** (0.86 g, 10.13 mmol) en CH₃CN (10 mL) en agitación se añadió 2-bromometil-1,3-dioxolano (1.41 g, 8.44 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, hexanos / EtOAc (1: 3)] para dar 0.87 g (49%) de **18** como un aceite amarillo.²⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.49 (br s, 4H), 2.55 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.94-4.00 (m, 2H), 5.01 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 24.1, 25.8, 55.4, 62.1, 64.7, 102.8. HRMS-ESI *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₉H₁₈NO₂, 172.1338; encontrado, 172.1339.



Una disolución de morfolina **16b** (0.5 mL, 5.74 mmol) y NaH (0.17 g, 7.0 mmol, 60% en aceite mineral) en 10 mL de THF, se dejó en agitación durante 10 min. Transcurrido el tiempo requerido la mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y al cabo de 5 min se adicionó bromuro de bencilo (0.75 mL, 6.30 mmol). Después de estar en agitación durante diez minutos se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de una hora, se agregaron gotas de H₂O lentamente. Se hicieron extracciones con EtOAc (5 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el exceso de disolvente se separó mediante presión reducida el crudo de reacción se purificó a través de cromatografía en columna (SiO₂, Hexano/ EtOAc, 3:1) se obtuvo 0.715 g de **19** (70%) siendo este un líquido incoloro viscoso.²¹

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2.44 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 3.71 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 7.28 (m, 5H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 53.6, 63.4, 67.0, 127.1, 128.2, 129.2, 137.7.



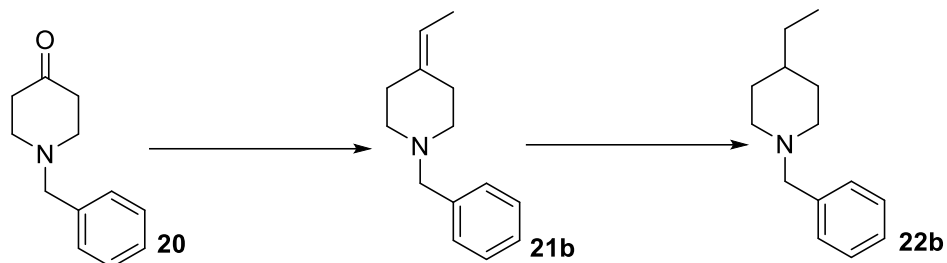
A una suspensión de yoduro de metiltrifenilfosfonio (4.6179 g, 11.42 mmol, 1.2 equiv), en 55.41 mL de THF enfriado a 0 °C se añadió *n*BuLi (7.72 mL, 12.35 mmol, 1.2 equiv 1.6 M en hexanos) lentamente, seguido de la adición de 1-bencil-4piperidona **20** (1.80 g, 9.5 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl (25 mL). El disolvente orgánico se evaporó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; Hexanos: AcOEt, 6:1) obteniéndose 1.53 g del compuesto **21a** como un aceite naranja claro en un rendimiento del 71.7%.²⁰

21a: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 2.45 (t, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.23- 7.26 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 34.5, 54.9, 62.9, 107.6, 126.9, 128.1, 129.1 138.5, 146.6.

Una mezcla de (0.1 g) $\text{Pd}(\text{OH})_2$ activado, 1-bencil-4-metilenpiperidina **21a** (2.01 g, 10.79 mmol) en 20 mL de metanol, se agito bajo una atmosfera de H_2 (100 psi) durante 24 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró a través de una capa de celite y se enjuagó con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; Hexanos: AcEtO 19:1) obteniéndose 1.28 g del compuesto **22a** como un aceite anaranjado tenue en un 41.70% de rendimiento.

22a: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.26 (td, $J = 12.5, 3.5$ Hz, 2H), 1.30-1.38 (m, 1H), 1.58 (aparente d, $J = 13.0$ Hz 2H), 1.93 (td, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 2H), 2.84

(aparente d, $J = 11.5$ Hz 2H), 3.48 (s 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.9, 30.7, 34.3, 53.9, 63.5, 126.8, 128.0, 129.2, 138.5.

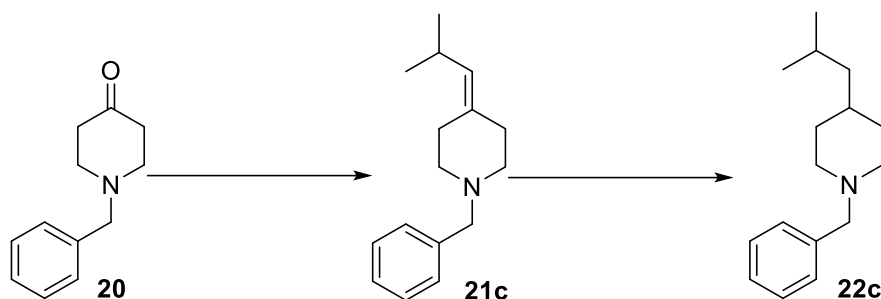


A una solución de Yoduro de etiltrimetilfosfonio (0.25 g, 0.67 mmol, 1.2 equiv.), en THF (4.6 mL) a 0°C se le añadió lentamente *n*BuLi (0.46 mL, 0.72 mmol, 1.3 equiv.) y 1-bencil-4-piperidona **20** (0.1059 g, .56 mmol), se dejó a que alcanzara la temperatura ambiente y se agito durante 10 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 mL). El disolvente orgánico se evaporó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; Hexanos: AcEtO 9:1) obteniéndose 0.092 g del producto **21b** como un aceite amarillo claro en un rendimiento del 81.6%.²⁰

21b: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 2.18 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.25 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.40 (t, $J = 6.3$ Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 5.18 (c, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 12.6, 27.7, 35.9, 54.4, 55.3, 63.1, 116.3, 126.9, 128.1, 129.1, 136.5, 138.6.

Una mezcla de (0.0245 g) $\text{Pd}(\text{OH})_2$, (0.0245 g) Pd/C, 1-bencil-4-etililenpiperidina **21b** (0.4907g) en 30 mL de metanol se agitó en atmósfera de H_2 (100 psi) durante 12 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró a través de una capa de Celite y se enjuagó con AcOEt. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; Hexanos: AcEtO 9: 1) obteniéndose 0.22 g del compuesto **22b** como un aceite incoloro en un 45% de rendimiento.

22b: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.07-1.16 (m, 1H), 1.18-1.28, (m, 4H), 1.64 (aparente d, $J = 13.0$ Hz 2H), 1.92 (td, $J = 11.5, 2.0$ Hz 2H), 2.87 c, 3.48 (s, 2H), 7.22- 7.25 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 11.3, 29.6, 32.0, 37.5, 54.0, 63.6, 126.8, 128.1, 129.3, 138.6.

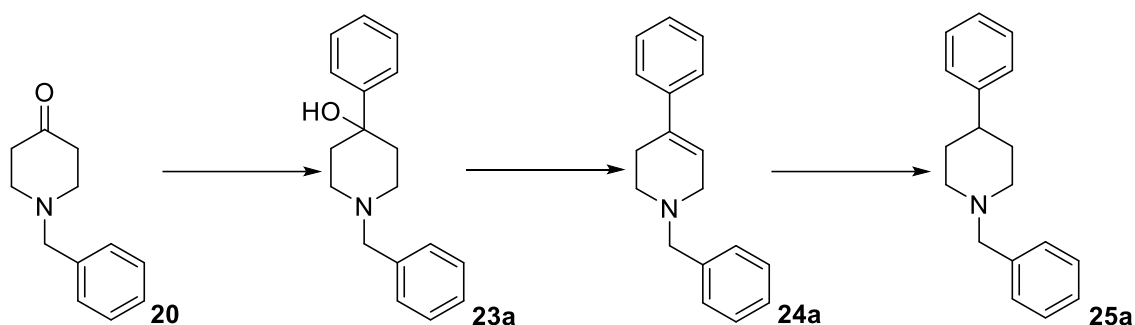


Seguendo el procedimiento anterior, pero utilizando la sal de bromuro de (2-metilalil) trifenilfosfonio (1.3 equiv, 2.46 g, 5.97 mmol), 38mL de THF anhidro, *n*-BuLi (1.4 equiv, 4 mL, 6.4271 mmol), *N*-bencil 4-piperidona **20** (0.87 g, 4.5908 mmol), 5 h en agitación, 20 mL $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat, aq})}$ a 0 °C. Se separan la fase orgánica y la fase acuosa, esta última se extrajo con EtOAc (4 x 25 mL). El disolvente se removio empleando el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos: EtOAc 15:1) para obtener el correspondiente producto **21c** (62.69%, 0.653 g) un aceite verde zafiro.²⁰

21c: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.82 (s, 3H), 2.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.72-4.74 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 7.23- 7.26 (m, 1H), 7.29- 7.34 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 23.7, 29.3, 36.6, 54.6, 55.1, 63.0, 114.2, 125.1, 126.9, 128.1, 138.3, 138.4, 141.6.

A una mezcla de 0.1g $\text{Pd}(\text{OH})_2$ activado, 1-bencil-4-(2-metilaliliden)piperidina **21c** (1g) y 20mL de metanol se agitó en atmósfera de H_2 (100 psi) durante 12 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró a través de una capa de Celite y se enjuagó con AcOEt. El disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se purifico por cromatografía en columna (SiO_2 ; Hexanos: EtOAc 25:1) obteniéndose 0.60 g del compuesto **22c** como un aceite incoloro en un 59.11% de rendimiento.

22c: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.85 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.07 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.12-1.38 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 12.3$ 3.6 Hz, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.92 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.86 (aparente d, $J = 12.0$ Hz 2H), 3.48 (s, 2H), 7.20- 7.33 (m, 5H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ : 22.8, 24.6, 32.6, 33.2, 46.1, 54.0, 63.6, 126.8, 128.1, 129.2, 138.6.



En un matraz provisto de una barra magnética se colocó la *N*-bencil-4-piperidona **20** (0.11 g, 0.56 mmol, 0.1 mL) en 3 mL de THF anhidro, la mezcla se llevó a 0 °C y se le adicionó lentamente el bromuro de fenilmagnesio (3 equiv, 1.68 mmol, 1.68 mL) La mezcla se agitó y se controló por TLC hasta que el material de partida reaccionó totalmente. se adiciono 30 ml de NH_4Cl para parar la reacción. Se separan la fase orgánica y la fase acuosa, esta última se extrajo con EtOAc (4 x 25 mL). El disolvente se remueve empleando el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos: EtOAc 1:1) para obtener el producto **23a** (78.8%, 0.118 g, P.f.; 99-103) como un sólido cristalino.²⁰

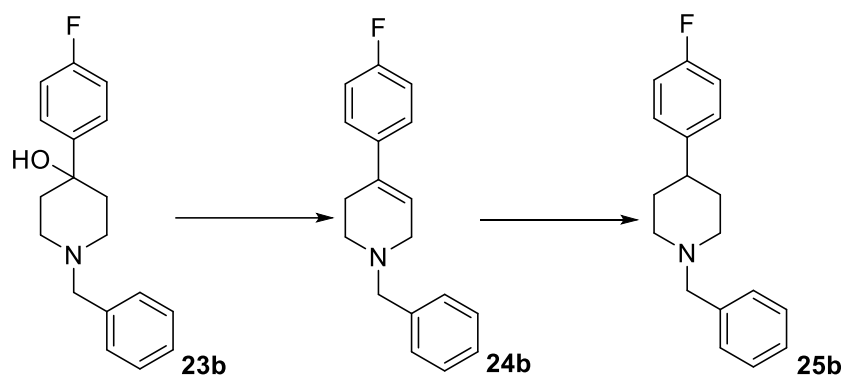
23a: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (d, $J = 14.5$, 3 Hz, 2H), 2.14 (td, $J = 13.0$, 4.5 Hz, 2H), 2.46 (td, $J = 12.5$, 2.5 Hz, 2H), 2.76 (d, $J = 11.5$ Hz 2H), 3.56 (s 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 6H), 7.48-7.50 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 38.4, 49.4, 63.2, 71.2, 124.5, 126.9, 127.0, 128.2, 129.2, 138.3, 148.4.

A un matraz de vidrio equipado con un sistema Dean-Stark, se añadió una mezcla de 1-bencil-4-fenilpiperidin-4-ol **23a** (1.62 mmol, 0.44 g) y *p*-TsOH (2.43 mmol, .42 g) en 32.4 mL de tolueno a reflujo. La reacción se dejó reaccionar durante 10 h a reflujo antes de alcanzar la temperatura ambiente. Luego, la reacción se basificó con una solución acuosa saturada de NaOH. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , y el disolvente se eliminó a presión

reducida. La fase orgánica se purificó por cromatografía en una columna (SiO₂; Hexanos: AcOEt 4.5:1) obteniendo así el producto **24a** (56%, 0.14 g).²⁰

En un matraz provisto de una barra magnética se colocó la 1-bencil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina **24a** (0.137 g, .63 mmol), Pd/c (15%, 0.0205g), ácido acético (1.5 equiv, 0.945 mmol, .054 mL), en 2 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ (100 psi) durante 12 h en agitación, se neutralizo con NaOH (3 mL) y se filtra en celite y se lava con EtOAc. Se concentro empleando un rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 2:1) para obtener el correspondiente producto *N*-bencil-4-fenilpiperidina **25a** (80.43%, 0.111g) siendo un aceite café claro.²⁰

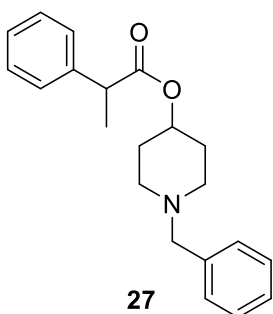
25a: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.78-1.81 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.17-7.35 (m, 10H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 33.6 (2C), 42.8, 54.4 (2C), 63.7, 126.2, 127.0 (2C), 127.1, 128.3 (2C), 128.5 (2C), 129.4 (2C), 138.5, 146.7.



A un matraz de vidrio equipado con un sistema Dean-Stark, se añadió una mezcla de 1-bencil-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol **23b** (3.63 g, 12.67 mmol) y *p*-TsOH (2.43mmol, 0.4184 g) en 32.4ml de tolueno a reflujo. La reacción se dejó reaccionar durante 10 h antes de alcanzar la temperatura ambiente. Luego, la reacción se llevó hasta un PH básico con una solución acuosa saturada de NaOH. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó a presión reducida. La fase orgánica se purifico por cromatografía en una columna (SiO₂; Hexanos: AcOEt 4.5:1) obteniendo así el producto **24b** (56%, 0.143 g).²⁰

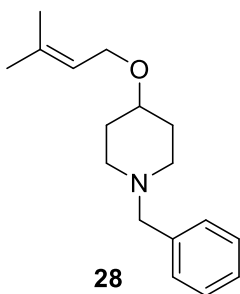
En un matraz provisto de una barra magnética se colocó **24b** (3.36 g, 0.63mmol), Pd/C (15%, 0.0205 g), ácido acético (1.5 equiv, 0.945 mmol, .054 mL), en 2 mL de metanol. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de H₂ (100 psi) durante 12 h en agitación, se neutralizó con NaOH (3 mL) y se filtró en celite y se lava con EtOAc. Se concentró empleando un rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 12:1) para obtener el correspondiente producto **25b** (2,22 g 65%) siendo un aceite amarillo.

25b: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.71-1.79 (m, 4H), 2.07 (td, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 2H), 2.47 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 33.7, 42.0, 54.2, 63.6, 115.2 (d, *2JC-F* = 20.0 Hz, 2C), 127.1, 128.3 (d, *3JC-F* = 8.8 Hz, 2C), 128.3, 129.4, 138.2, 142.2 (d, *4JC-F* = 3.8 Hz), 161.3 (d, *1JC-F* = 242.5 Hz).



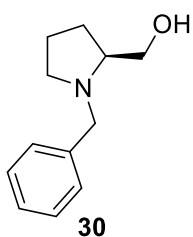
A una suspensión de DCC (0.445 g, 2.16 mmol), DMAP (22.0 mg, 0.18 mmol) y 1-bencilpiperidin-4-ol **26** (0.34 g, 1.8 mmol) en CH₂Cl₂ (7 mL) se le añadió una solución de ácido fenilpropiónico (0.27 g, 1.8 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego durante 2 horas a temperatura ambiente. Una vez completada la reacción, los sólidos se filtraron sobre Celite y se lavaron con CH₂Cl₂. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, hexanos / EtOAc (7: 1)] para dar 0,41 g (63%) de **27** como un aceite incoloro.²⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.57 (dtd, *J* = 12.5, 8.5, 4.0 Hz, 1H), 1.67 (dtd, *J* = 12.6, 8.5, 4.0 Hz, 1H), 1.74-1.80 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 1H), 2.20 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.25 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.46 (br, 1H), 2.58 (br, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.27- 7.33 (m, 8H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 18.4, 30.5, 30.8, 45.9, 50.5, 50.6, 63.1, 70.4, 127.1, 127.6, 128.3, 128.7, 129.2, 138.5, 140.8, 174.1.



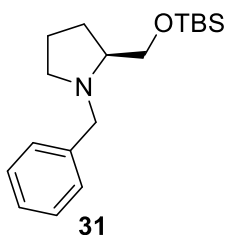
A una suspensión agitada de NaH (1,1 g, 27,5 mmol) en THF (12 mL) se añadió 1-bencil-4-hidroxilpiperidina **26** (1,5 g, 7,87 mmol) en THF (3 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y se añadió bromuro de 3,3-dimetilalilo (1,29 g, 8,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, la reacción se interrumpió mediante la adición de H₂O (10 mL). El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, Hexanos / EtOAc (4: 1)] para dar 1,43 g (70%) de **28** como un aceite amarillo claro.²⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.61 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.73 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H), 1.87-1.91 (m, 2H), 2.11 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.75-2.77 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 5.35 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 18.1, 26.0, 31.5, 51.4, 63.1, 64.3, 74.7, 121.7, 127.0, 128.3, 129.2, 136.6, 138.7.



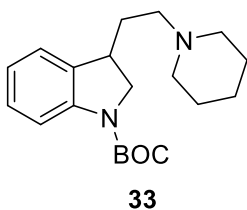
Se añadió una solución de metil *N*-bencilprolinato **29** (2,0 g, 9,12 mmol) en THF seco (10 mL) a una suspensión de LiAlH₄ (0,693 g, 18,25 mmol) en THF seco (20 mL). La mezcla se agitó durante 2 h antes de que se añadiera gota a gota una solución acuosa de NaHCO₃ (5 mL) hasta que se observó la formación de sal. Luego, los sólidos resultantes se filtraron, se lavaron con AcOEt y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente hexano / EtOAc: 1: 1) para dar **30** (1,517 g, 87%) como un aceite amarillo.¹⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.34–7.24 (m, 5H), 3.99 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.03–2.97 (m, 2H), 2.76 (ddd, *J* = 12.0, 6.0, 3.0 Hz, 1H), 2.31 (dt, *J* = 8.0, 9.5 Hz, 1H), 1.93 (aparente dq, *J* = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 1.87–1.80 (m, 1H), 1.73–1.66 (m, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 138.8, 128.7, 128.3, 127.1, 64.3, 61.6, 58.5, 54.3, 27.6, 23.4.



A una solución de imidazol (0,408 g, 6,00 mmol) y *t*-Bu (CH₃)₂SiCl (0,723 g, 4,80 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ seco se le añadió una solución de **30** (0,765 g, 4,00 mmol) en CH₂Cl₂ seco (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se añadieron 5 mL de solución acuosa de NaHCO₃. Ambas fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (eluyente hexano / EtOAc: 12: 1) para obtener **31** (1,03 g, 84%) como un líquido amarillo verdoso.¹⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.33–7.27 (m, 4H), 7.22 (tt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.0, 5.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 10.0, 6.5 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.90 (ddd, *J* = 9.0, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 2.67 (ddd, *J* = 12.5, 8.5, 6.0 Hz, 1H), 2.21 (dt, *J* = 9.0, 7.5 Hz, 1H), 1.90 (dq, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.62–1.56 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 3H), 0.03 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 139.9, 128.9, 128.0, 126.6, 67.1, 65.0, 60.4, 54.8, 28.04, 25.9, 22.8, 18.2, –5.3, –5.3.

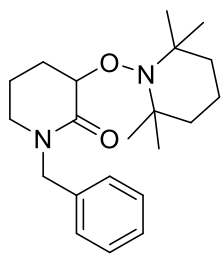


A una suspensión de K₂CO₃ (0,704 g, 5,09 mmol) en MeCN seco (20 mL) a temperatura ambiente se añadió piperidina (0,325 g, 1,46 mmol) y *N*-Boc-2-bromoetilindol **32** (0,826 g, 2,54 mmol). Luego, la mezcla se dejó reaccionar durante 4 h. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó a presión reducida y los sólidos resultantes se lavaron con EtOAc (5 x 10 mL). La porción orgánica se concentró, se secó sobre Na₂SO₄ y se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (eluyente hexano / EtOAc: 1/1) para obtener **33** (1,20 g, 90%) como un aceite amarillo claro.¹⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.11 (br, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (br, 1H), 2.51 (br, 4H), 7.30 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* = 8.5, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 2.91–2.88 (m, 2H), 2.67–2.64 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.63 (m, 4H), 1.48 (br, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 149.8, 135.3, 130.7, 124.2, 122.5, 122.2, 119.1, 118.9, 115.2, 83.2, 59.0, 54.5, 28.1, 25.9, 24.3, 22.5.

6.2. Procedimiento general de doble oxidación C-H de piperidinas

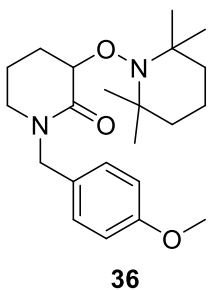
A un matraz provisto de una barra magnética se coloca la amina previamente preparada, TEMPO (2 equiv.), NaH₄PO₄ (10 equiv.) en cierta cantidad de CH₃CN (5 mL por 0.3 mmol de amina). Se adiciona NaClO₂ (3 equiv) a 0° C y después de 5 min se agrega cierta cantidad de NaClO (1.5 mL – 0.3 mmol). La mezcla de reacción se siguió mediante CCF hasta que la materia prima reacciona completamente. Finalmente, la reacción se trata con una disolución saturada de NaOH. La mezcla de reacción tendrá que pasar de un color vino a un color rojo naranja. Las fases resultantes se separaron empleando un embudo de separación, luego los sólidos se lavaron con AcOEt (4x) mientras que la fase orgánica se lavó con NH₄Cl (3x). Las fases orgánicas se reunieron y se concentraron para generar el crudo de reacción que posteriormente se purificaron por cromatografía en columna.



12

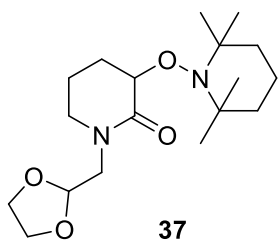
Utilizando el procedimiento general, a una mezcla de **11** (1 g, 5,7 mmol), TEMPO (1,78 g, 11,4 mmol) y (7,8 g, 57 mmol) de NaH₂PO₄ en 96 mL de CH₃CN a 0 °C se añadieron NaClO₂ (1,54 g, 17,08 mmol) y 28.25 mL de una solución de NaClO (ac., 3%). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos: acetato de etilo 3: 1) para dar 0.087 g de **36** como un aceite amarillo (78%).¹⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.34–7.23 (m, 5H), 4.64 (dd, *J* = 9.5, 8.0 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.00 (dt, *J* = 9.5, 6.5 Hz, 1H), 2.46 (dt, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 2.00 (tt, *J* = 12.5, 9.5 Hz, 1H), 1.57 (br, 1H), 1.46 (br, 4H), 1.44 (br, 3H), 1.32 (br, 1H), 1.28 (br, 3H), 1.15 (br, 3H), 1.11 (br, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 172.0, 136.0, 128.5, 128.2, 127.5, 83.1, 61.0, 59.0, 46.9, 41.9, 40.4, 40.2, 34.3, 32.4, 28.9, 20.3, 20.1, 17.11.



Utilizando el procedimiento general, a una mezcla de **17** (0.75 g, 3.66 mmol), TEMPO (1.14 g, 7.3 mmol) y (0.70 g, 36.5 mmol) de NaH₂PO₄ en 61 mL de CH₃CN a 0 ° C se añadieron NaClO₂ (0.99 g, 10.95 mmol) y 18.25 mL de una solución de NaClO (ac., 3%). El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, Hexanos: acetato de etilo 6 : 1) para dar 903 mg de **36** como un aceite naranja (63%).¹⁹

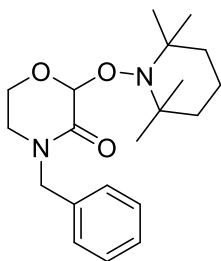
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (br s, 3H), 1.20 (br s, 6H), 1.28 (br s, 3H), 1.32 (br, 1H), 1.47-1.54 (m, 5H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 2H), 2.03-2.08 (m, 1H), 3.11 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 12.5, 7.0, 5.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.31 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 6.2, 4.2 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 17.2, 18.9, 20.4, 20.6, 27.4, 33.2, 34.3, 40.3(2C), 45.9, 49.5, 55.3, 59.9, 60.8, 80.7, 113.9(2C), 129.3, 129.8(2C), 158.9, 169.



Siguiendo el procedimiento general, pero utilizando **18** (0.39 g, 2.25 mmol), TEMPO (0.71g, 4.45 mmol), NaH₄PO₄ (3.10 g, 22.44 mmol), 37 mL de CH₃CN, NaClO₂(0.67 g, 6.75 mmol) a 0 °c, 10 mL de NaClO (3%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc

4:1) para obtener el correspondiente producto **37** (60.2% 0.88 g) siendo un aceite transparente.²⁰

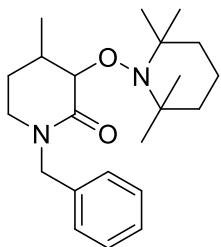
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.12 (br, 3H), 1.19 (s, 6H), 1.22 (br, 3H), 1.26-1.31 (m, 2H), 1.47 (br, 4H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.94-2.07 (m, 3H), 3.37 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 12.5, 7.3, 5.3 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 3.83-3.90 (m, 2H), 3.93-3.99 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.04 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 17.3, 19.3, 20.4, 20.7, 27.3, 33.1, 34.3, 40.4 (2C), 48.5, 50.0, 59.9, 60.7, 64.9 (2C), 80.8, 102.2, 170.1.



38

Siguiendo el procedimiento general, pero utilizando **19** (0.30 g, 1.69 mmol), TEMPO (0.39 g, 2.54 mmol), NaH₄PO₄ (0.70 g, 5.07 mmol), 27 mL de CH₃CN, NaClO₂ (0.46 g, 5.08 mmol) a 0 °c, 5mL de NaClO (3%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 6:1) para obtener el correspondiente producto **38** (75% 0.44g) siendo un aceite incoloro.²¹

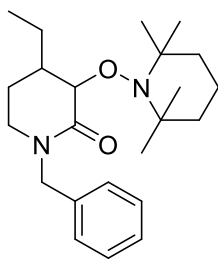
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (m, 10H), 1.53 (b, 8H), 3.08 (ddd, *J* = 12.0, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 3.44 (td, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 12.0, 5.0, 2.0 Hz, 1H), 4.20 (td, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.34 (m, 2H). ¹³C RMN (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.



39

Basándonos en el procedimiento general, se colocó **22a** (0.39 g, 2.0602 mmol), TEMPO (0.482 g, 3.0902 mmol), NaH₄PO₄ (2.84 g, 20.62 mmol) en 34 mL de CH₃CN. Se adiciono NaClO₂ (0.59 g, 6.1805 mmol) a 0°c y después de 5 min se agregaron 10 mL de NaClO (3%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 9 : 1, 5:1) para obtener el correspondiente producto **39** (61.78% 0.456 g p.f.: 70-72 °C) siendo un sólido blanco.²⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 3.64H), 1.08-1.20 (m, 21H), 1.27 (s, 2.74H), 1.30-1.35 (m, 2.85H), 1.44-1.57 (m, 9.47H), 1.69-1.75 (m, 0.65H), 1.82-1.85 (m, 0.52H), 2.14-2.27 (m, 2.57H), 2.42-2.49 (m, 1H). 3.09-3.49 (1.62H), 3.25 (ddd, *J* = 12.5, 7.0, 5.5 Hz, 0.51H), 3.34 (ddd, ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ: 22.8, 24.6, 32.6, 33.2, 46.1, 54.0, 63.6, 126.8, 128.1, 129.2, 138.6, *J* = 12.5, 6.5, 5.0 Hz, 1H) 4.11 (dd, *J* = 3, 2Hz, 1H) 4.22 (d, *J* = 14.5 Hz, 0.58H), 4.23 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 3Hz, 0.47H), 4.82 (d, *J* = 14.5 Hz, 0.6H), 4.87 (d, *J* = 14.5Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 8.76H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 15.7, 16.4, 17.0, 17.0, 20.5, 24.4, 25.2, 30.9, 31.9, 34.1, 40.0, 40.2, 42.8, 44.3, 49.8, 49.9, 60.1, 83.2, 85.8, 127.2, 127.2, 128.3, 128.4, 128.5, 137.0, 137.1, 168.9, 170.0.

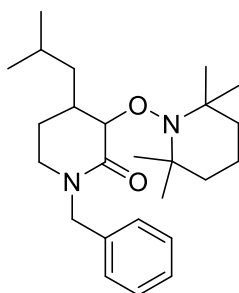


40

Haciendo uso del procedimiento general, pero utilizando *N*-bencil-4-etilpiperidina **22b** (0.153 g, 0.75 mmol), TEMPO (0.24 g, 1.50 mmol), NaH₄PO₄ (1.84 g, 7.53 mmol), 13 mL de CH₃CN, NaClO₂ (0.204 g, 2.26 mmol) a 0 °c, 3.7 mL de NaClO (12%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 7:1) para obtener el correspondiente producto **40**

(62.54% 0.1753 g) siendo un aceite café claro.²⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.08-1.21 (m, 16H), 1.25-1.33 (m, 4H), 1.37- 1.57 (m, 9.3H), 1.70-1.78 (m, 0.7H), 1.80-1.92 (m, 0.7H), 2.13-2.20 (m, 2H), 3.04-3.09 (m, 1H), 3.14 (dt, *J* = 12.5, 7.5 Hz, 0.3H), 3.25 (ddd, *J* = 12.3, 7.0, 5.0 Hz, 0.3H), 3.36 (dt, *J* = 12.2, 6.0 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.3H), 4.18 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 3.0 Hz, 0.3H), 4.82 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 14.5 Hz, 0.3H), 7.24-7.32 (m, 7H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 11.7, 11.8, 17.0, 19.9, 20.3, 20.4, 20.6, 22.1, 22.6, 23.0, 24.0, 32.3, 33.1, 33.5, 34.1, 38.4, 39.3, 39.9, 40.2, 40.4, 42.9, 44.7, 49.7, 49.9, 59.5, 59.9, 60.2, 60.4, 82.0, 84.8, 127.2, 128.3, 128.4, 128.5, 137.0, 137.1, 169.3, 169.8.



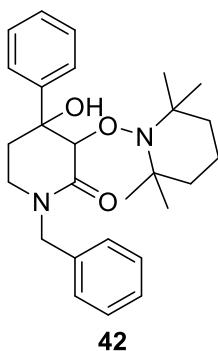
41

Siguiendo el procedimiento general, pero utilizando *N*-bencil-4-isobutilpiperidina **22c** (0.68g, 2.93 mmol), TEMPO (0.91 g, 0.58 mmol), NaH₄PO₄ (4.01 g, 29.25 mmol), 48 mL de CH₃CN, NaClO₂ (0.7936g, 8.7748mmol) a 0°c, 10ml de NaClO (12%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 7:1) para obtener el correspondiente producto **41** (62.94% 0.1753 g) siendo un aceite amarillo bastante viscoso.²⁰

viscoso.²⁰

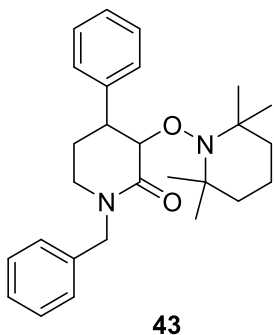
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 0.8H), 0.98-1.10 (m, 5.8H), 1.14-1.17 (m, 10.8H), 1.35-1.42 (m, 2.1H), 1.46-1.60 (m, 8.3H), 1.89-1.95 (m, 0.2H), 2.00-2.04 (m, 0.2H), 2.19 (ddt, *J* = 12.5, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.34-2.39 (m, 1H), 3.07 (ddd, *J* = 12.5, 8.8, 6.3 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 12.0, 8.5, 7.5 Hz, 0.2H), 3.24 (ddd, *J* = 12.3,

7.3, 4.9 Hz, 0.2H), 3.33 (ddd, $J = 12.5, 6.5, 5.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 14.5$ Hz, 0.2H), 4.12 (dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 3.0$ Hz, 0.2H), 4.84 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 14.5$ Hz, 0.2H), 7.24-7.32 (m, 6.2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 17.3, 20.2, 20.5, 20.7, 20.8, 22.0, 22.4, 22.9, 23.1, 23.6, 25.2, 27.0, 29.3, 29.8, 32.5, 33.3, 33.8, 34.1, 34.5, 35.3, 39.3, 40.0, 40.1, 40.4, 40.6, 43.2, 45.0, 49.9, 50.2, 60.0, 60.4, 60.7, 82.3, 85.4, 127.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.9, 137.2, 137.4, 169.4, 170.1.



Siguiendo el procedimiento general, pero utilizando 1-bencil-4-fenilpiperidin-4-ol **23a** (0.3 g, 1.1 mmol), TEMPO (0.429 g, 2.75 mmol), NaH_2PO_4 (1.51 g, 11 mmol), 18 mL de CH_3CN , NaClO_2 (0.302 g, 3.3 mmol) a 0°C , 5.5 mL de NaClO (3%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos: EtOAc 5:1) para obtener el correspondiente producto **42** (38% 0.162 g p.f: 100-104 $^\circ\text{C}$) siendo un sólido amarillizo.

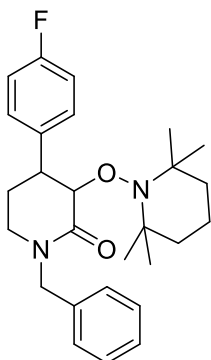
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.47 (s, 3H), 0.76 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.14-1.21 (m, 2H), 1.32-1.36 (m, 1H), 1.39-1.49 (m, 3H), 1.92 (dd, $J = 13.3, 5.8$ Hz, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 11.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.34 (br, 1H), 5.83 (td, $J = 11.3, 5.8$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 8H), 7.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 17.1, 19.8, 20.9, 28.3, 32.6, 33.5, 40.0, 40.3, 43.3, 50.4, 59.6, 61.0, 74.1, 84.1, 126.3(2C), 127.3, 127.7, 128.1(2C), 128.6(2C), 128.8(2C), 136.7, 144.2, 169.1



Siguiendo el procedimiento general, pero utilizando *N*-bencil-4-fenilpiperidina **25a** (0.15 g, 0.597 mmol), TEMPO (0.0468 g, 0.3 mmol), NaH_4PO_4 (0.819 g, 5.96 mmol), 10 mL de CH_3CN , NaClO_2 (0.16 g, 1.79 mmol) a 0°C , 3 mL de NaClO (3%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO_2 ; hexanos: EtOAc 14:1) para obtener el

correspondiente producto **43** 4-fenil-alcoxi-amino lactama (40.4% 0.104 g) siendo un aceite café.²⁰

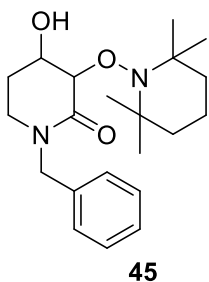
¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (s, 12H), 1.32-1.33 (m, 1H), 1.49 (br, 5H), 1.77-1.83 (m, 1H), 2.49 (ddt, *J* = 14.0, 8.3, 6.0 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 12.5, 8.5, 5.5 Hz, 1H), 3.35 (dt, *J* = 12.5, 5.8 Hz, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 2.0, 1.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.16-7.29 (m, 8H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 17.3, 20.3, 20.8, 26.2, 33.4, 34.0, 40.2 (2C), 42.7, 43.4, 50.2, 60.2, 60.6, 84.2, 126.7, 127.3 (2C), 127.5, 128.5 (2C), 128.7 (2C), 128.8 (2C), 136.9, 141.1, 169.0.



44

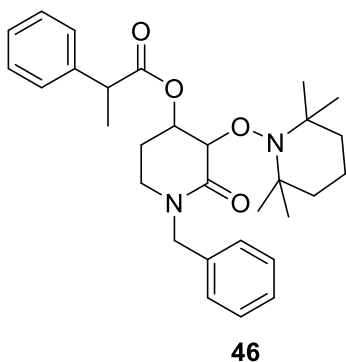
Siguiendo el procedimiento general, pero utilizando **25b** (0.33 g, 1.236 mmol), TEMPO (0.386 g, 2.47 mmol), NaH₂PO₄ (1.697 g, 12.36 mmol), 21 mL de CH₃CN, NaClO₂ (0.335 g, 3.707 mmol) a 0 °C, 3 mL de NaClO (3%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 10:1) para obtener el correspondiente producto **44** (40% 0.104 g p.f.= 96-98 °C) siendo un sólido blanco.²⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.18 (s, 12H), 1.31- 1.36 (m, 1H), 1.48 (br, 5H), 1.73-1.79 (m, 1H), 2.48 (ddt, *J* = 14.0, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 12.5, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 3.38 (dt, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = S-20 14.5 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 6.87-6.92 (m, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 5H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 17.2, 20.3, 20.8, 26.1, 33.4, 33.9, 40.2 (2C), 42.0, 43.2, 50.2, 60.1, 60.7, 84.4, 115.5 (d, 2*J*C-F = 21.3 Hz, 2C), 127.6, 128.5 (2C), 128.8 (d, 3*J*C-F = 8.8 Hz, 2C), 128.9 (2C), 136.8 (d, 4*J*C-F = 2.5 Hz), 136.82, 161.6



Siguiendo el procedimiento general, pero utilizando **26** (0.38 g, 2 mmol), TEMPO (0.36 g, 2.30 mmol), NaH₂PO₄ (1.59 g, 11.5 mmol), 19.2 mL de CH₃CN, NaClO₂ (0.31 g, 3.45 mmol) a 0 °c, 1.44 mL de NaCLO (12%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 12:1) para obtener el correspondiente producto **45** (68% 0.43 g) siendo este un sólido blanco.²⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.20 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.51-1.64 (5H), 1.78 (dtd, *J* = 13.5, 10.8, 6.5 Hz, 1H), 2.06 (dq, *J* = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.34 (ddd, *J* = 10.8, 8.8, 3.8 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 6.25 (br, 1H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 17.2, 20.9 (2C), 28.3, 32.5, 34.5, 40.1, 40.5, 43.6, 49.9, 60.6, 62.3, 70.5, 82.4, 127.6, 128.3 (2C), 128.7 (2C), 136.8, 166.5.

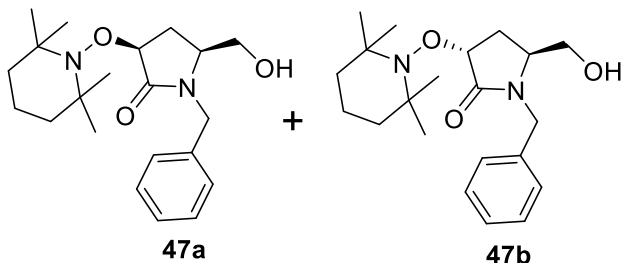


Siguiendo el procedimiento general, pero utilizando a **27** (0.3716 g, 1.15 mmol), TEMPO (0.36 g, 2.30 mmol), NaH₂PO₄ (1.59 g, 11.5 mmol), 19.2 mL de CH₃CN, NaClO₂ (0.31 g, 3.45 mmol) a 0 °c, 1.44 mL de NaCLO (12%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 12:1) para obtener el correspondiente producto **46** (29% 0.1643 g) siendo este un aceite incoloro.²⁰

este un aceite incoloro.²⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.12 (br, 12H), 1.20 (br, 12H), 1.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.48 (br, 12H), 1.69-1.74 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H), 2.18 (dddd, *J* = 14.3, 10.0, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.28 (dddd, *J* = 14.0, 10.0, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 12.5, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.04-3.09 (m, 2H), 3.21 (ddd, *J* = 12.3, 7.0, 3.3 Hz, 1H), 3.62 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.65 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.38 (q, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.41 (q, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 4H), 7.22-7.33 (m, 16H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 17.2, 18.0, 18.3, 20.3, 20.7, 22.6, 22.9, 33.3,

33.9, 40.3, 40.4, 42.0, 42.1, 45.4, 45.8, 50.1, 50.2, 60.6, 69.1, 69.5, 80.5, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 128.4, 128.5, 128.6, 128.8, 137.0 (2C), 139.9, 140.4, 167.1, 173.5.

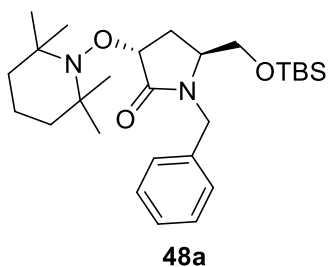


Siguiendo el procedimiento general: una suspensión de 1-bencilpirrolidin-2-ilmetanol **30** (0.45 g, 2.23 mmol), TEMPO (0.55 g, 3.52 mmol), NaH₂PO₄ (3.24 g, 23.5 mmol), 23 mL de CH₃CN, NaClO₂

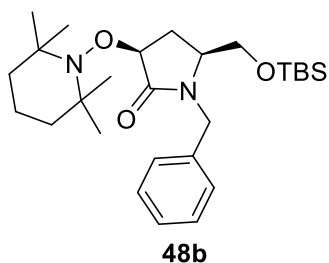
(0.638 g, 7.0577 mmol) a 0 °c, 4.5 mL de NaClO (12%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 2:12) para obtener los correspondientes compuestos **47a** (40% p.f.=129–131 °C) siendo un cristal incoloro y **47b** (41% p.f.=134–136 °C;)siendo también un cristal incoloro.¹⁰

47a ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.35–7.26 (m, 5H), 4.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H) 4.43 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 12.0, 4.5, 3.5 Hz, 1H), 3.50 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 3.36 (ddt, *J* = 4.5, 3.5, 3.0 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 13.0, 8.0, 6.5 Hz, 1H), 2.00 (dt, *J* = 13.0, 8.0 Hz, 1H), 1.62–1.60 (m, 2H), 1.48 (br, 6H), 4.40–1.33 (m, 2H), 1.24 (br, 3H), 1.19 (br, 3H), 1.12 (br, 2H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 173.2, 137.0, 128.8, 127.9, 127.7, 82.6, 62.1, 61.1, 59.3, 55.3, 45.3, 40.4, 34.4, 32.6, 30.9, 20.3, 20.2, 17.1

47b ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.34–7.26 (m, 5H), 4.87 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 15.0, 6.0 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 15.0, 12.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.46–3.43 (m, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 12.5, 8.5, 1.0 Hz, 1H), 2.17– 2.10 (m, 1H), 1.89 (br, 1H), 1.71–1.58 (m, 1H), 1.46 (br, 7H), 1.32– 1.27 (m, 4H), 1.14 (br, 3H), 1.11 (br, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 173.0, 136.5, 128.7, 128.1 127.6, 82.3, 62.6, 62.5, 61.1, 59.0, 55.1, 55.1, 45.2, 45.1, 40.4, 40.3, 34.3, 33.0, 32.3, 20.4, 20.2, 17.1.



+

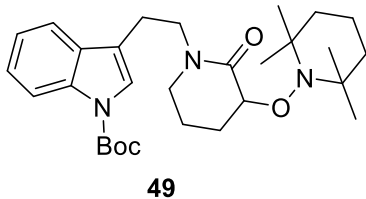


Siguiendo el procedimiento general: una suspensión de **31** (0.4 g, 1.30 mmol), TEMPO (0.306 g, 1.963 mmol), NaH₂PO₄ (1.806 g,

0.01308 mmol), 21 mL de CH₃CN, NaClO₂ (0.355 g, 3.927 mmol) a 0°C, 2 mL de NaClO (12%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 15:1) para obtener los correspondientes compuestos **48a** (0.211 g 37%) siendo un aceite amarillo y **48b** (0.289 g, 40%) siendo este un líquido amarillo pálido.¹⁰

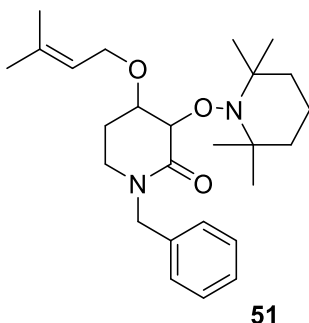
48a ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.33–7.25 (m, 5H), 4.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.87 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.38 (dt, *J* = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 2.07 (dt, *J* = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 1.57 (br, 2H), 1.45 (br, 7H), 1.27 (br, 3H), 1.13 (br, 3H), 1.10 (br, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.00 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 172.7, 136.2, 128.3, 128.0, 127.2, 82.4, 62.9, 60.7, 58.6, 54.5, 44.7, 40.3, 40.1, 34.2, 33.1, 32.2, 25.6, 20.1, 19.9, 17.9, 16.9, –5.7, –5.8.

48b ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7.32–7.22 (m, 5H), 4.98 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.0, 5.0 Hz, 1H), 3.34–3.30 (m, 1H), 2.39 (ddd, *J* = 12.5, 8.0, 6.5 Hz, 1H), 1.88 (dt, *J* = 12.5, 8.5 Hz, 1H), 1.77 (br, 1H), 1.57 (br, 1H), 1.47–1.45 (m, 7H), 1.25 (br, 3H), 1.17 (br, 3H), 1.11 (br, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.02 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 172.8, 136.9, 128.4, 128.0, 127.2, 82.5, 64.1, 61.0, 59.1, 54.5, 44.8, 40.3, 34.4, 32.6, 31.4, 25.8, 20.1, 18.2, 17.1, –5.4, –5.5



Siguiendo el procedimiento general, pero utilizando **33** (0.37 g, 1.15 mmol), TEMPO (0.36 g, 2.30 mmol), NaH₂PO₄ (1.59 g, 11.5 mmol), 19.2 mL de CH₃CN, NaClO₂ (0.31 g, 3.45 mmol) a 0 °c, 1.44 mL de NaClO (12%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 12:1) para obtener el correspondiente producto **49** (29% 0.1643 g) siendo este un aceite incoloro.¹⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.13 (br, 1H), 7.61 (d, 7.5 Hz), 7.41 (s, 1H), 7.31 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 1H), 3.66 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 13.0, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 5.5 Hz, 1H), 3.12 (dt, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 3.03–2.91 (m, 2H), 2.03–1.88 (m, 4H), 1.66 (s, 9H), 1.47 (br, 4H), 1.26 (m, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.13 (br, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 169.3, 149.6, 130.4, 124.3, 123.0, 122.4, 119.0, 118.0, 115.1, 83.3, 80.4, 60.5, 59.7, 47.9, 47.6, 40.2, 34.1, 33.0, 28.1, 27.1, 22.7, 20.5, 20.2, 18.9, 17.1

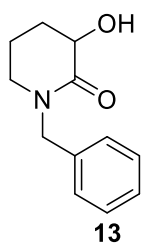


Siguiendo el procedimiento general, pero **28** (0.2 g, 0.77 mmol), TEMPO (0.24 g, 1.54 mmol), NaH₂PO₄ (1.05 g, 7.70 mmol), 13 mL de CH₃CN, NaClO₂ (0.23 g, 2.3 mmol) a 0 °C, 3.8 mL de NaClO (3%). Las porciones orgánicas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna (SiO₂; hexanos: EtOAc 9:1) para obtener el correspondiente producto **51** (33.04% 0.1056 g) siendo un aceite café.²⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.140-1.20 (br, 12H), 1.34 (br, 1H), 1.49 (br, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.85-1.89 (m, 1H), 2.20 (dddd, *J* = 13.7, 10.5, 7.0, 3.2 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.28 (ddd, *J* = 12.0, 10.0, 6.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H), 4.04-4.08 (m, 2H), 4.41 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.43 (m, 1H), 4.75 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.29 (apparent t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 5H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 17.1, 18.1, 20.2, 20.5, 23.5, 25.9, 33.3, 33.7, 40.2, 42.5, 49.9, 60.3, 65.3, 72.9, 81.1, 121.1, 127.0, 128.0, 128.4, 137.0, 168.3.

6.3.Procedimiento General para la Reacción Electroquímica.

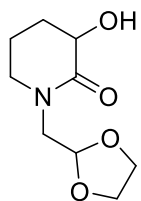
La solución electrolítica se preparó mezclando EtOH y 0.5 M NaOAc acuoso en una relación 70:30, de tal modo que la concentración del NaOAc en el volumen final fuera de 0.1 M. En esta solución se disuelve la 3-alcoxilaminolactama, esto se traspa a una celda de acero inoxidable que se empleó a su vez como cátodo. En el interior de la celda se colocó una malla de carbón vítreo (Cv) como ánodo interconectado al cátodo (celda) a través de una fuente de poder (EXTECH) y un electrodo de referencia, Ag/AgCl (KCl sat), interconectado al electrodo de trabajo (Cv) mediante el empleo de un voltímetro. Las electrólisis se realizaron con agitación empleando una barra magnética y aplicando una corriente constante de 80mA en intervalos de 4 a 5 horas. Al final de la electrólisis se evapora el exceso de EtOH del crudo de reacción empleando un rotavapor y a través de una extracción con embudo de separación se obtiene la fase orgánica la cual se seca con Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a presión reducida. Finalmente el residuo se purificó por cromatografía en columna.



13

Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.05 g (0.1451 mmol) de **12**, la reacción duró 4 h, reportando un $\epsilon_w = 1.78$ V a 1.82 V y $\epsilon_{cel} = 5$ V a 5.6 V, se purificó en un sistema 3:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el compuesto **13** en un rendimiento del 69.48% siendo este un aceite café.¹⁰

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.35–7.23 (m, 5H), 4.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.90 (br, 1H), 3.26–3.19 (m, 2H), 2.31–2.25 (m, 1H), 1.93–1.87 (m, 1H), 1.86–1.78 (m, 1H), 1.73 (dtd, $J = 12.5, 12.0, 4$ Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 172.4, 136.3, 128.6, 128.0, 127.5, 68.0, 50.3, 47.0, 28.2, 19.8.

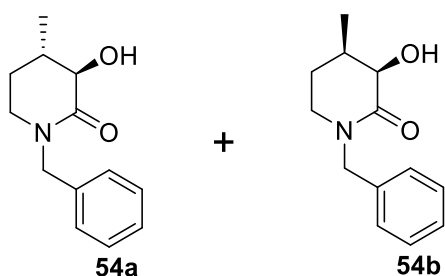


53

Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.051 g de **37**, la reacción duro 4 h, reportando un $\epsilon_w = 1.63$ V a 1.81 V y $\epsilon_{cel} = 5.3$ V a 5.4 V, se purifico en un sistema 5:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el

compuesto **53** en un rendimiento del 62% siendo este un sólido blanco (P. f. = 62-65 °C).

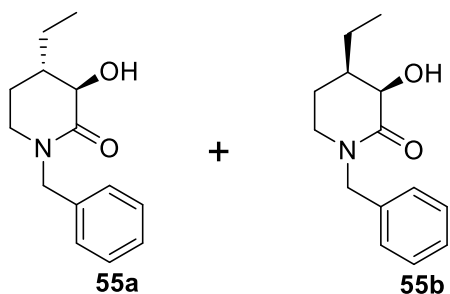
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.68-1.76 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 2H), 2.26-2.32 (m, 1H), 3.45 (dd, $J = 14.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J = 14.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.85-3.91 (m, 2H), 3.95-4.02 (m, 2H), 4.05 (dd, $J = 11.3, 6.3$ Hz, 1H), 5.03 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 20.3, 28.2, 49.5, 49.8, 65.1, 68.1, 102.0, 173.0.



Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica, se empleó una mezcla diastereomérica 0.055 g de **39**, la reacción duró 4 h, reportando un $\epsilon_w = 1.66$ V a 1.8 V y $\epsilon_{\text{cel}} = 5.3$ V a 6.1 V, se purificó en un sistema 7:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así los compuestos **54a** 44% (40 mg) y **54b** 22% (11.2 mg) siendo estos un líquido amarillo y un sólido café (P. f.=84-86 °C) respectivamente.

Trans **54a** : ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.58 (dtd, $J = 13.3, 11.9, 6.5$ Hz, 1H), 1.79-1.84 (m, 1H), 1.85-1.93 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.87 (br, 1H), 4.50 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 19.0, 28.5, 34.4, 46.3, 50.6, 73.9, 127.8, 128.2, 128.8, 136.5, 172.3.

Cis **54b**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.69-1.75 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 3.16 (ddd, $J = 12.5, 6.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.26 (td, $J = 11.8, 5.7$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 4.19 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 11.9, 26.2, 30.8, 43.7, 50.5, 71.0, 127.8, 128.3, 128.8, 136.7, 172.3.

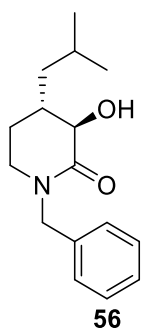


Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica, se empleó una mezcla diastereoisomérica 0.055 g de **40**, la reacción duro 4.5 h, reportando un $\varepsilon_w = 1.63$ V a 1.83 V y $\varepsilon_{cel} = 5.1$ V a 5.4 V, se purificó en un sistema 5:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así los compuestos **55a** 45% (19 mg) y **55b**

18% (7 mg) siendo estos un aceite cafe y un sólido amarillo (P. f. = 62-64 °C) respectivamente.

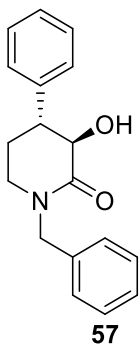
55a.- Trans: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.24-1.32 (m, 1H), 1.44-1.53 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 3.19-3.22 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.87 (br, 1H), 4.53 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 10.5, 25.0, 25.3, 40.6, 46.4, 50.6, 72.3, 127.8, 128.2, 128.8, 136.6, 172.5.

55b.- Cis: 62-64 °C. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.99-1.07 (m, 1H), 1.79 (dq, $J = 13.8, 7.5, 4.3$ Hz, 1H), 1.87 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.89 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 2.12 (sep, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.74 (br, 1H), 4.22 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, 14.5 Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 7.24-7.35 (m, 5H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 11.8, 18.6, 23.0, 38.0, 43.9, 50.5, 70.9, 127.8, 128.3, 128.8, 136.7, 172.4.



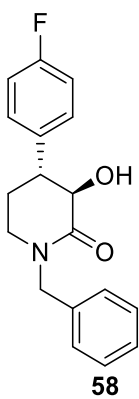
Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.05 g de **41**, la reacción duro 4.5 h, reportando un $\varepsilon_w = 1.83$ V a 1.84 V y $\varepsilon_{cel} = 5.2$ V a 5.7 V, se purificó en un sistema 15:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el compuesto **56** en un rendimiento del 63% siendo este un sólido blanco (P. f. = 97-100 °C).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.87 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 1H), 1.93 (qd, $J = 13.9, 3.8$ Hz, 1H), 3.19-3.21 (m, 2H), 3.69 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.86 (br, 1H), 4.53 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 7.32-7.36 (m, 5H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 21.7, 24.1, 25.0, 25.8, 37.1, 42.4, 46.3, 50.6, 73.2, 127.8, 128.3, 128.9, 136.6, 172.5.



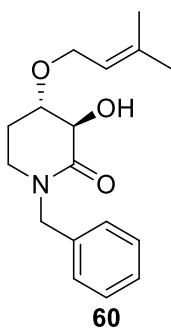
Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.05 g de **43**, la reacción duro 4.5 h, reportando un $\varepsilon_w = 1.76$ V a 1.81 V y $\varepsilon_{cel} = 5.2$ V a 5.5 V, se purificó en un sistema 5:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el compuesto **57** en un rendimiento del 62.78% siendo este un aceite café amarillizo.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.99-2.04 (m, 1H), 2.10 (dtd, $J = 13.8, 11.9, 6.3$ Hz, 1H), 3.00 (td, $J = 11.5, 3.3$ Hz, 1H), 3.30 (ddd, $J = 12.1, 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 3.36 (td, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 3.85 (br, 1H), 4.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 10H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 28.3, 45.4, 46.6, 50.6, 72.5, 127.2, 127.2, 127.9, 128.3, 128.8, 128.9, 136.4, 141.6, 172.1.



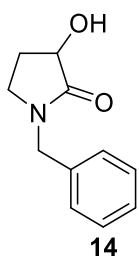
Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.053 g de **44**, la reacción duro 4 h, reportando un $\varepsilon_w = 2.10$ V a 1.8 V y $\varepsilon_{cel} = 5.8$ V a 5.7 V, se purificó en un sistema 1:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el compuesto **58** en un rendimiento del 23% siendo este un sólido blanco (P. f.=138-140 °C).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.98-2.13 (m, 2H), 3.32 (ddd, $J = 12.0, 6.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.37 (td, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.99 (td, $J = 11.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 7.04 (aparente t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 3H), 7.35-7.39 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 28.4, 44.7, 46.5, 50.7, 72.6, 115.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.3$ Hz, 2C), 128.0, 128.4 (2C), 128.7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.5$ Hz, 2C), 129.0(2C), 136.4, 137.3 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.5$ Hz), 162.0 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 242.5$ Hz), 171.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{F}$, 300.13998; found, 300.14032.



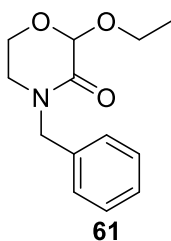
Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.055 g de **51**, la reacción duro 4.5 h, reportando un $\epsilon_w = 1.79$ V a 1.9 V y $\epsilon_{cel} = 5.2$ V a 5.6 V, se purificó en un sistema 9:1 y después 5:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el compuesto **60** en un rendimiento del 26% siendo este un sólido blanco (P. f.=75-78 °C).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.78-1.86 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 3.16 (ddd, $J = 12.5, 10.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.27 (ddd, $J = 12.5, 5.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.60 (ddd, $J = 9.5, 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.84 (br, 1H), 4.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.15 (dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.38 (tsep, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.23-7.24 (m, 2H), 7.28-7.36 (m, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 18.2, 26.0, 27.1, 43.7, 50.6, 66.6, 73.9, 76.4, 121.2, 127.9, 128.3, 128.9, 136.2, 137.5, 171.2.



Siguiendo el Procedimiento General para la Reacción Electroquímica se empleó 0.052g de **50**, la reacción duro 4h, reportando un $\epsilon_w = 1.7\text{V}$ a 1.83 V y $\epsilon_{cel} = 5$ V, se purificó en un sistema 1:2 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el compuesto **14** en un rendimiento del 55% siendo este un sólido amarillo (P. f.= 69–70°C).

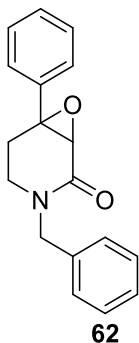
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.35–7.22 (m, 5H), 4.50–4.42 (m, 3H), 3.25 (ddd, $J = 9.5, 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.20–3.14 (m, 1H), 2.44–2.38 (m, 1H), 1.99–1.91 (m, 1H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.0, 135.6, 128.7, 128.0, 127.7, 69.9, 46.9, 43.0, 27.6.



Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.065 g de **38**, la reacción duro 4.3 h, reportando un $\epsilon_w = 1.53$ V a 1.22 V y $\epsilon_{cel} = 4.8$ V a 4.2 V, se purificó en un sistema 9:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el compuesto **61** en un rendimiento del 40% siendo este un sólido blanco cristalino (P. f. = 89-91 °C).

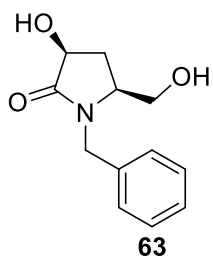
^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.04 (ddd, $J = 12.0, 3.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.46 (td, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.66-3.72 (m, 2H), 3.85 (dq, $J = 9.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.22 (td, J

= 12.0, 3.5 Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 7.27-7.31 (m, 3H), 7.33-7.36 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 15.2, 45.5, 49.8, 56.8, 64.8, 96.2, 127.9, 128.5(2C), 128.9(2C), 136.0, 164.6.

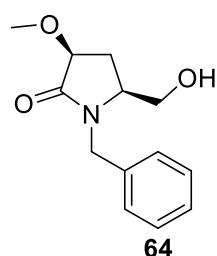


Seguindo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.04 g de **42**, la reacción duro 4.5 h, reportando un $\epsilon_w = 1.63$ V a 1.83 V y $\epsilon_{\text{cel}} = 5.0$ V a 5.3 V, se purificó en un sistema 6:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el compuesto **62** en un rendimiento del 52% siendo este un sólido blanco (P. f. = 87-89 °C).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.37 (ddd, $J = 14.3, 4.1, 1.3$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 14.0, 12.5, 6.0$ Hz, 1H), 3.05 (ddd, $J = 12.5, 6.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.52 (td, $J = 12.6, 4.2$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 10H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 27.8, 41.2, 50.5, 60.1, 62.2, 125.4, 127.8, 128.1, 128.6, 128.8, 128.9, 136.6, 137.3, 166.6.

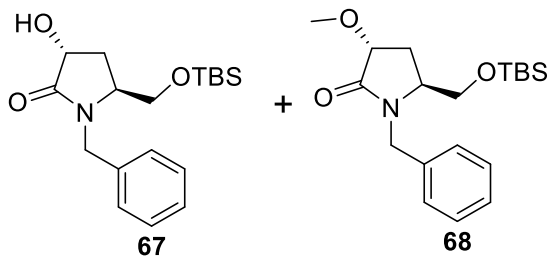


+



siguindo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.05 g de **47a**, la reacción duro 4 h, reportando un $\epsilon_w = 1.8$ V a 1.88 V y $\epsilon_{\text{cel}} = 5.3$ V a 5.6 V, se purificó en un sistema 3:1 (Hexano : EtOAc) obteniendo así el compuesto **63** y **64** en un rendimiento del 45% y 6% siendo un líquido amarillo y un sólido blanco (P. f. = 98-101 °C) respectivamente.

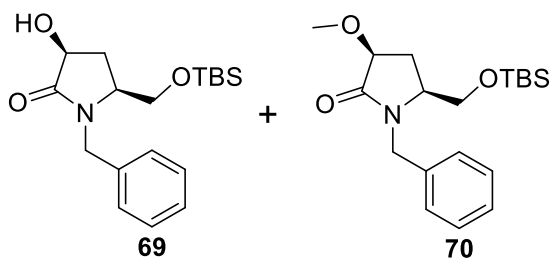
63. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.93 (dt, $J = 14.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.41 (dt, $J = 13.5, 8.0$ Hz, 1H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.13 (br, 1H), 4.33 (br, 1H), 4.96 (br, 1H), 5.02 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.26-7.34 (m, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 31.1, 44.6, 56.4, 60.4, 69.7, 127.9, 128.2(2C), 129.0(2C), 136.0, 175.5.



obteniendo así el compuesto **67** y **68** en un rendimiento del 51.62% y 27.17% siendo un aceite blanquisco y un sólido color hueso (p.f.=99-101 °C) respectivamente.

67.- ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 2.02 (dt, $J = 13.0$, 9.0 Hz, 1H), 2.34 (ddd, $J = 13.0$, 8.5, 1.0 Hz, 1H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.67-3.69 (m, 1H), 3.78 (br, 1H), 4.06 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : -5.5, -5.4, 18.3, 25.9, 32.2, 45.0, 56.1, 62.8, 69.5, 127.8, 128.1, 128.9, 136.1, 175.9.

68.- ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.94 (ddd, $J = 13.0$, 8.5, 8.0 Hz, 1H), 2.29 (ddd, $J = 12.8$, 8.0, 1.8 Hz, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.67-3.70 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : -5.5, -5.4, 18.3, 25.9, 30.4, 44.5, 55.7, 58.1, 62.7, 77.8, 127.7, 128.2, 128.8(2C), 136.3, 173.4.



obteniendo así el compuesto **69** y **70** con un rendimiento del 42% y 15.38% siendo un aceite amarillo y un aceite incoloro respectivamente

69.- ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.84 (dt, $J = 13.0$, 5.5 Hz, 1H), 2.42 (dt, $J = 13.5$, 7.8 Hz, 1H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.0$, 3.0 Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.30 (dt, $J = 8.0$, 5.5 Hz, 1H), 5.01 (d,

Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.05 g de **48a**, la reacción duro 5 h y 22min, reportando un $\epsilon_w = 1.58$ V a 1.81 V y $\epsilon_{\text{cel}} = 5.3$ V a 5.0 V, se purificó en un sistema 5:1 (Hexano : EtOAc)

Siguiendo el procedimiento general para la reacción electroquímica se empleó 0.05 g de **48b**, la reacción duro 5 h y 22 min, reportando un $\epsilon_w = 1.8$ V a 1.85 V y $\epsilon_{\text{cel}} = 5.1$ V a 5.6 V, se purificó en un sistema 5:1 (Hexano : EtOAc)

$J = 15.0$ Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 5H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : -5.5, -5.4, 18.5, 26.0, 31.3, 44.7, 56.1, 62.8, 69.7, 127.8, 128.1, 128.9, 136.4, 175.1.

70. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.79 (dt, $J = 13.0$, 6.4 Hz, 1H), 2.28 (ddd, $J = 13.5$, 8.0, 7.5 Hz, 1H), 3.43-3.46 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.64 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.99 (dd, $J = 8.3$, 6.3 Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 15.0$, 1H), 5.02 (d, $J = 15.0$, 1H), 7.22-7.33 (m, 5H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : -5.4, 18.4, 26.0, 28.8, 45.0, 55.7, 58.0, 64.6, 77.8, 127.6, 128.2, 128.8, 136.8, 173.1.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1.- M. Faraday, *Ann. Phys. (Liepzig)*, **1834**, *47*, 438.
- 2.- J. Kolbe, *J. Prakt. Chem.*, **1847**, *41*, 138.
- 3.- Rauchle, F.; Diaz, I.; *Revista de Química*. **1999**, XIII, 17-33.
- 4.- Ch. F. Schoenbein, *Liebigs Ann. Chem.*, 1845, *54*, 164.
- 5.- O'Brien, A.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P.; Blackmond, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11868-11871
- 6.- Singh, M.; Misra, R. A. *Synthesis* **1989**, 403
- 7.- Lucarini, M.; Marchesi, E.; Pedulli, G. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1687.
- 8.- Mulder, P.; Ciriano, M. V.; Korth, H-G.; Scheppingen, W.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6375.
- 9.- Studer A.; Hartmann, M.; Li, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 16516.
- 10.- Osorio-Nieto, U.; Chamorro, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo, F. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 8625.
- 11.- Griffiths, R. J.; Burley, G. A.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 870.
- 12.- Allen, B.J., *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications*. 1980, Canadá: John Wiley & Sons.
- 13.- Bioanalytical Systems Inc. *Instruction Manual for BASi EPSILON for Electrochemistry*. 2000 7 de Octubre de 2010]; Disponible en: http://www.basinc.com/manuals/EC_epsilon
- 14.- Bard A. *Electrochemical Methods, Fundamentals and Applications*, Ed John Wiley and sons inc (2001).
- 15.- Spivey H. O.; Shedlovsky, T. *J. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 2165-2171.
- 16.- Vitaku E.; Smith, D. T.; Njardarson, J.T. *J Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.
- 17.- Nutting, J. E.; Rafiee, M.; Stahl, S. S. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4834.
18. Perrin, D; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Cuarta edición. 1997, Butterworth-Heinemann, Oxford.
- 19.- Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synthesis* **2018**, *50*, 2878.
- 20.- Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Sandoval-Lira, J.; Hernández-Pérez, J. M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 8867.
- 21.- Chamorro-Arenas, D.; Osorio-Nieto, U.; Quintero, L.; Hernández-García, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15333.