



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
PUEBLA**

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

TESIS DE LICENCIATURA

“Avances sintéticos hacia la Paroxetina y Aplicación de una reacción radicalaria en la síntesis de la Cefalosporolida (estructura modelo de la EBC-23)”

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO

PRESENTA

Delfino Chamorro Arenas

DIRECCIÓN DE TESIS

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Dra. Leticia Quintero Cortés

ASESOR

M.C. Lilia Fuentes Morales

H. Puebla de Zaragoza; Abril 2015

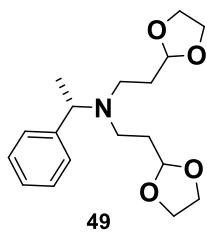
ABREVIATURAS

a	Ancha
ACCN	1,1'-Azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
AcOH	Ácido acético
AIBN	2,2'-Azobis(2-metilpropionitrilo)
AlCl ₃	Cloruro de aluminio
aq	Acuosa
BH ₃ ·THF	Complejo de borano y tetrahidrofurano
(Boc) ₂ O	Di- <i>t</i> -butildicarbonato
BH ₃ SMe ₂	Sulfuro de dimetilborano
Bu ₃ SnH	Hidruro de tributilestaño
c	Cuádruple
CCF	Cromatografía en Capa Fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₃ CHO	Acetaldehído
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CHCl ₃	Cloroformo
ClCO ₂ <i>i</i> -Bu	Cloroformiato de <i>iso</i> -butilo
ClCO ₂ Me	Cloroformiato de metilo
Cu(OTf) ₂	Trifluorometanosulfonato de cobre(II)
d	Doble
DCE	Dicloroetano
DCM/CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
dd	Doble de doble
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
equiv	Equivalente
Et ₃ B	Trietilborano
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
h	Horas
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrógeno
H ₂ SO ₄	Ácido Sulfúrico
HCl	Ácido clorhídrico
Hz	Hertz
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
<i>J</i>	Constante de acoplamiento

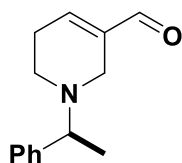
K_2CO_3	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
$LiAlH_4$	Hidruro de litio y aluminio
LiHMDS	Litio bis (trimetilsilil) amida
m	Múltiple
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
MsCl	Cloruo de mesilo
N	Normal
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaH_2PO_4	Fosfato monobásico de sodio
NMDA	N-metil-D-aspartato
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
NaOCl	Hipoclorito de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
NH_4Cl	Cloruro de amonio
Nu	Nucleófilo
O_3	Oxono
$Pd(OH)_2$	Hidróxido de paladio
Pd/C	Paladio soportado en carbono
Pf	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PhSeBr	Bromuro de selenilfenilo
PhSeCl	Cloruro de selenilfenilo
PhSeSePh	Difenildiselenio
ppm	Partes por millón
Py	Piridina
R	Configuración absoluta R sobre el átomo de carbono
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN- ^{13}C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
RMN- 1H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
s	Simple
S	Configuración absoluta S sobre el átomo de carbono
sat.	Saturada
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular

SOCl ₂	Cloruro de tionilo
t	Triple
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
td	Triple de dobles
TEMPO	(2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxil
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetil silano
TTMSS	Tris(trimetilsilil)silano
Yb(OTf) ₃	Trifluorometansulfonato de Iterbio(III)
Psi	Libra-fuerza por pulgada cuadrada

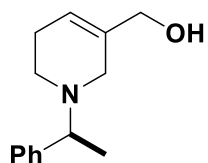
ÍNDICE DE COMPUESTOS



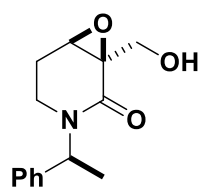
49



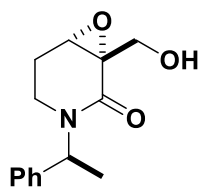
50



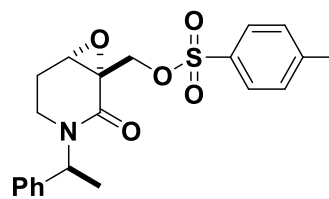
51



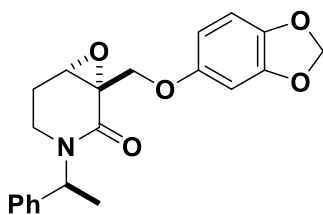
52a



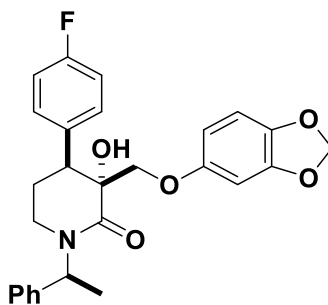
52b



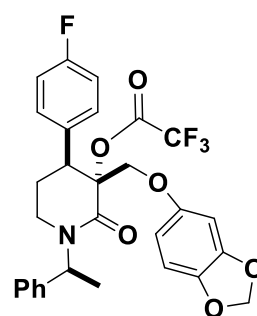
53



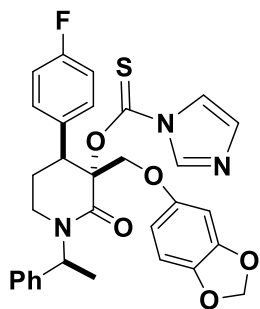
54



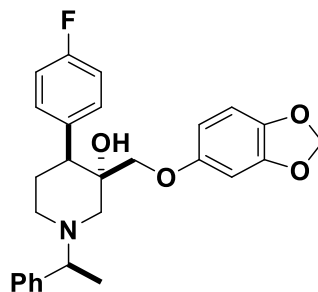
55



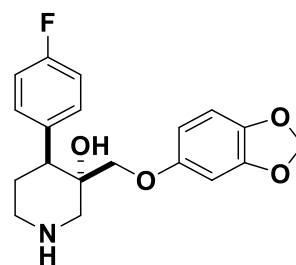
56



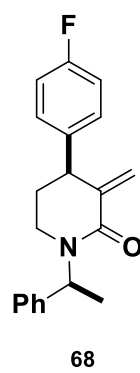
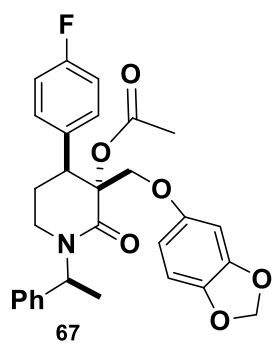
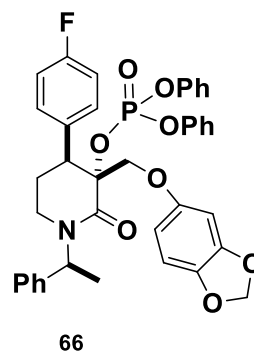
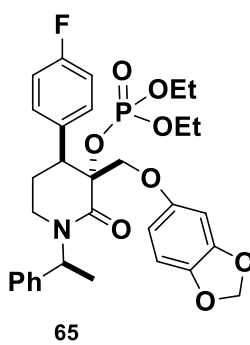
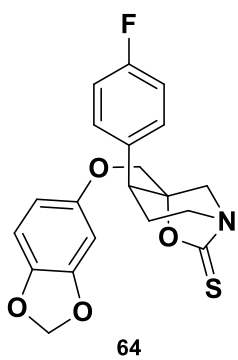
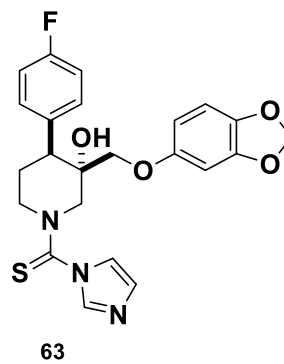
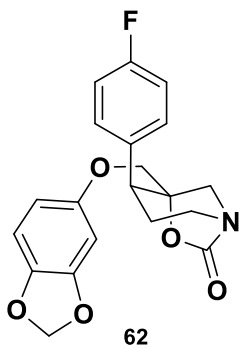
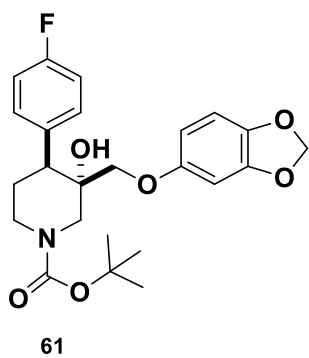
58



59



60



ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1 Síntesis de la Paroxetina	4
2.1.1 Síntesis de la Paroxetina utilizando resolución de racematos	4
2.1.2 Síntesis asimétrica de la Paroxetina utilizando el acervo quiral	7
2.1.3 Síntesis de la Paroxetina usando auxiliares quirales	8
2.2 El clorito de sodio en síntesis orgánica	11
3. Objetivos	19
• Objetivos generales	
• Objetivos particulares	
4. Discusión de resultados	20
4.1 Generación del anillo piperidínico	21
4.2 Aplicación del método directo para la preparación de 2,3-epoxiamidas	23
4.3 Apertura del epóxido con un organocuprato	25
4.4 Desoxigenación del alcohol terciario	29
5. Conclusión	46
6. Sección experimental	47
6.1 Generalidades	47
6.2 Espectros de RMN- ^1H y ^{13}C	69
7. Bibliografía	86

1. INTRODUCCIÓN

La piperidina, un *N*-heterociclo de seis miembros, es un fragmento molecular muy recurrente en muchos productos naturales con actividad biológica y también en compuestos farmacéuticos. Durante el período de julio de 1988 a diciembre de 1998 más de 12 000 compuestos piperidínicos habían sido mencionados en estudios clínicos o preclínicos;¹ en particular aquellos compuestos piperidínicos que están disustituídos poseen actividad biológica y farmacéutica remarcable (**Figura 1**).

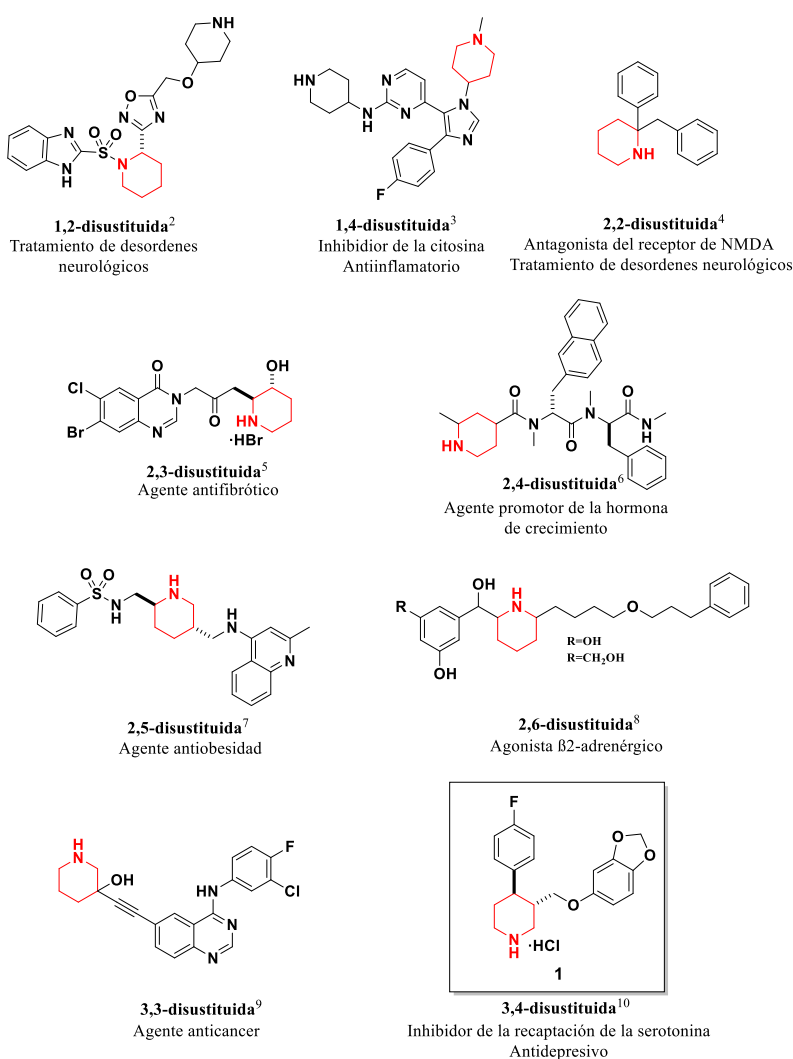


Figura 1. Compuestos representativos con actividad farmacéutica que contienen un anillo piperidínico disustituído reportados solo en la literatura de patentes.

Las 4-arilpiperidinas son un elemento estructural recurrente en compuestos con actividad biológica, posiblemente se debe a la similitud con un farmacóforo aril alquilamina común en neurotransmisores como la serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)], dopamina (DA), y noradrenalina (NA). Las drogas que modulan las acciones fisiológicas y patofisiológicas de la 5-HT son útiles o potencialmente útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades humanas, incluyendo la ansiedad, alcoholismo, miedo crónico y desórdenes alimenticios como la obesidad o la bulimia.¹¹ Tales compuestos pueden ser ejemplificados por la paroxetina **1**, femoxetina **2**, Roche-1 **3**, haloperidol **4**, y meperidina **5**;¹² donde la configuración absoluta de las posiciones C3 y C4 del anillo piperidínico son críticas para la actividad de estos compuestos (**Figura 2**).

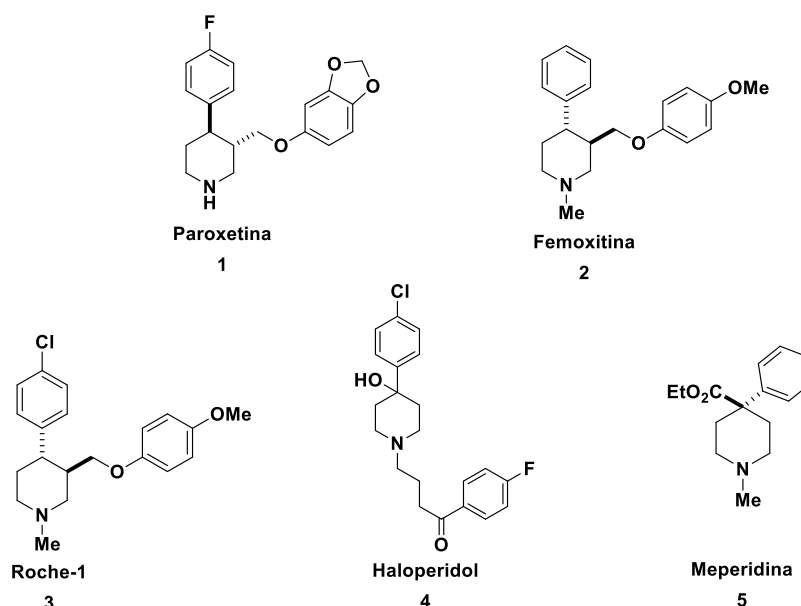


Figura 2. Ejemplo de 4-arilpiperidinas en el mercado

Como las propiedades biológicas de estos compuestos piperidínicos son altamente dependientes del tipo y localización de los sustituyentes en el anillo, se les consideran precursores para el diseño de fármacos; y en consecuencia, la búsqueda de nuevas

metodologías para la construcción funcionalizada de este anillo en forma estereocontrolada se incrementa día con día.¹³

Las tres estrategias más exitosas para alcanzar este objetivo incluyen el uso de la reserva quiral “Chiral Pool”, especialmente aminoácidos (aunque los carbohidratos también figuran para el mismo propósito); el empleo de agentes quirales (catalizadores, organocatalizadores, bases quirales y reactivos quirales de boro) y finalmente el uso de auxiliares quirales. Sin embargo, el número de estrategias sintéticas enfocadas en la sustitución de C2 y C6 es mucho mayor que aquéllas que están enfocadas en la sustitución en C3 y C4.¹⁴

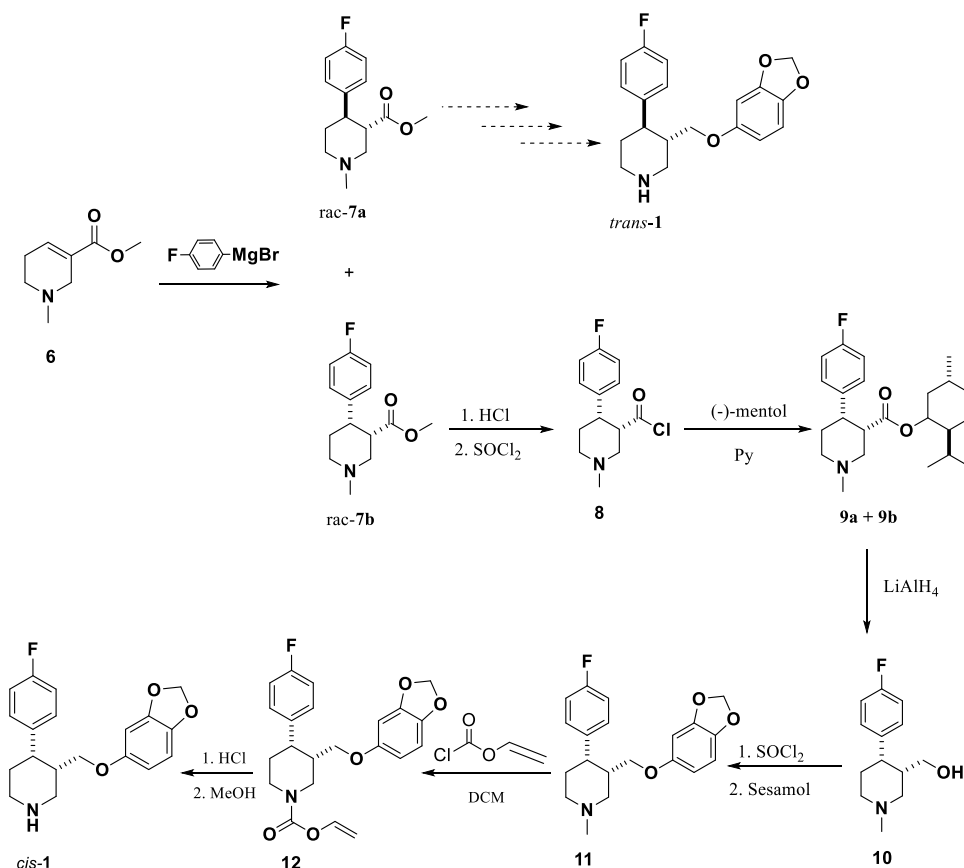
2. ANTECEDENTES

2.1 Síntesis de la Paroxetina

La paroxetina (-)-**1** (Paxil ®, Seroxat ®) es una *trans*-3,4-piperidina disustituida que funciona como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y se prescribe para el tratamiento de la depresión,¹⁵ desórdenes de pánico, desórdenes de estrés post-traumático y Parkinson.¹⁶ Debido a su reducida propensión a causar los efectos adversos que usualmente se asocian con antidepresivos tricíclicos;¹⁷ éste fármaco ha sido objeto de continuos esfuerzos científicos para lograr su síntesis estéreo-y enantioselectiva.

2.1.1 Síntesis de la Paroxetina utilizando resolución de racematos

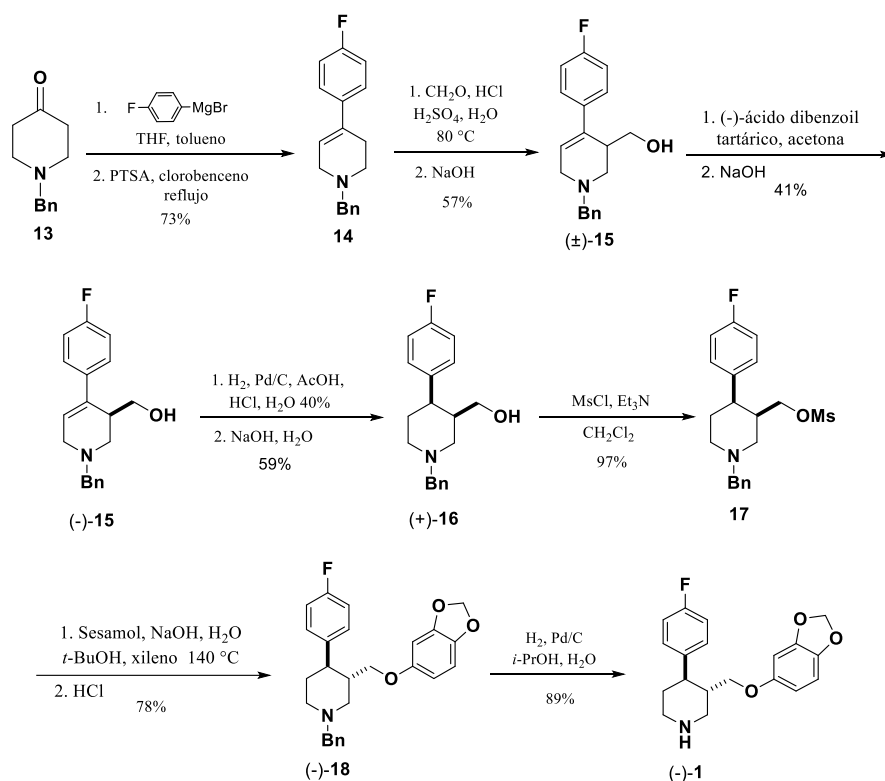
La primera síntesis¹⁸ de la paroxetina utilizó un intermediario que permitía una fácil separación de los isómeros *cis*- y *trans*, cada uno en su forma racémica. La adición conjugada sobre la arecolina **6** con bromuro de 4-fluorofenilmagnesio rindió la mezcla de piperidinas *cis*- y *trans*- **7a** y **7b** cada una de forma racémica. Los diastereoisómeros *cis*- y *trans*- se separan y una vez separados se convirtieron a los ésteres diastereoisoméricos **9a** y **9b** derivados del mentol que se separaron por destilación fraccionada. El otro paso estratégico en la preparación de **1** fue la desmetilación de la amina terciaria que se realizó usando vinilcloroformiato para formar al viniluretano **12**, al cual se le hizo pasar una corriente de HCl gaseoso para obtener al cloroetilenuretano que se refluja en metanol para obtener el *cis*-**1** (**Esquema 1**). Si en lugar del isómero *cis* se trata al isómero *trans*- se puede preparar la (-)-paroxetina utilizando la misma ruta sintética.



Esquema 1. Obtención de *cis*-(**1**)

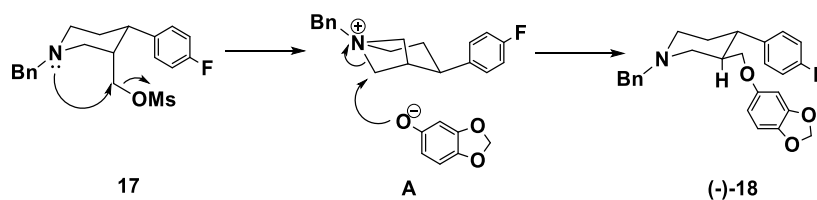
La separación física de racematos también la utilizó Czibula y colaboradores¹⁹ en el año 2004 en la síntesis de ocho pasos de (-)-**1**. La síntesis inicia con la adición del reactivo de Grignard sobre la 1-bencil-4-piperidona **13** produciendo un alcohol terciario (no mostrado); el ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) promueve la deshidratación de este alcohol dando lugar a la formación del compuesto **14** en un 73% de rendimiento. La reacción de Prins sobre el sustrato **14** da lugar a la formación del alcohol (±)-**15**. La mezcla racémica se resuelve usando ácido dibenzoiltartárico monohidratado y produciendo el compuesto (-)-**15** en 41% de rendimiento. La reducción quimioselectiva del doble enlace catalizada por Pd/C generó al compuesto (+)-**16** en un 59% de rendimiento.

El alcohol primario **16** se convierte al derivado mesilado correspondiente y luego reacciona con sesamol en xileno a reflujo y en presencia de NaOH para obtener (-)-**18**. En la etapa final de la síntesis, llevan a cabo hidrogenólisis de (-)-**18** lo que les permite obtener a (-)-**1** en un 89% de rendimiento (**Esquema 2**).



Esquema 2. Síntesis de **1** por Czubula y colaboradores mediante resolución de racematos

La formación del *trans*-(-)-**18** a partir de *cis*-**17** se puede explicar a través de la ruta mecanística que ya se ha reportado para reacciones similares.²⁰ Como se muestra en el **Esquema 3**, el compuesto *cis*-**17** reacciona a través de un intermediario catiónico 1-azonia-1-metil-4-fenil-[3.1.1]bicicloheptano **A**, el subsecuente ataque nucleofílico ocurre desde el lado menos impedido, opuesto al grupo 4-arilo, conduciendo a la configuración 3,4-*trans*.



Esquema 3. Adición del sesamol al esqueleto piperidínico

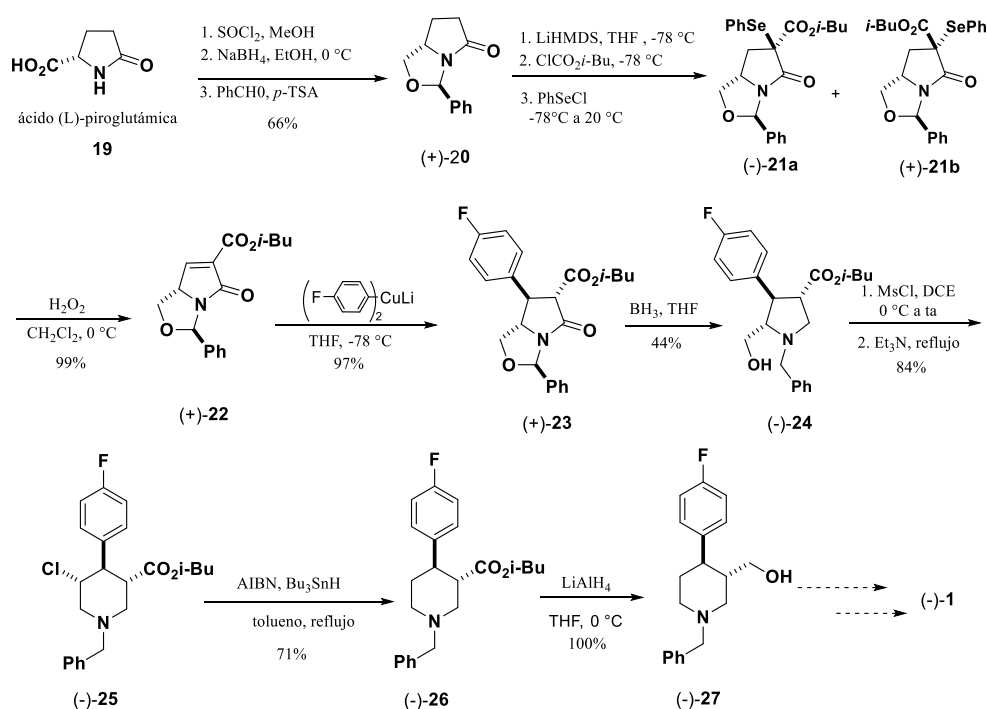
2.1.2 Síntesis asimétrica de la Paroxetina utilizando el acervo quiral

Los aminoácidos son precursores particularmente útiles para la síntesis asimétrica de anillos piperidínicos por al menos dos muy buenas razones: en primer lugar, su estereoquímica es totalmente conocida y se les puede conseguir ópticamente puros a un precio relativamente bajo; y segundo, ya tienen incorporado el átomo de nitrógeno en su estructura.

Cossy y colaboradores²¹ reportaron la síntesis formal en diez pasos de (-)-**1** usando ácido (L)-piroglutámico **19** como materia prima. La estrategia sintética está sustentada en una expansión anular y una deshalogenación radicalaria con $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$. La expansión anular estereoselectiva del prolinol genera el anillo piperidínico sustituido que es un precursor de (-)-**1** (**Esquema 4**). El ácido (L)-piroglutámico **19** se utiliza para obtener al compuesto bicíclico (+)-**20** enantioméricamente puro, en un rendimiento del 66%. Esta lactama bicíclica se trata con un exceso de LiHMDS , y con isobutil cloroformato y cloruro de fenilselenil; lo que permite la formación de los selenoésteres (-)-**21a** y (+)-**21b**, que al tratar con H_2O_2 produce la lactama α,β -insaturada (+)-**22**. Se realiza después una adición conjugada estereoselectiva de di(4-fluorofenil)cuprato de litio para obtener (+)-**23** en un 97% de rendimiento. La reducción de (+)-**23** con $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, que también rompe el enlace C-O de la oxazolidina y conduce a la formación del prolinol (-)-**24** en un 44% de

rendimiento. La expansión del anillo se lleva a cabo mediante la mesilación del alcohol primario seguida de la adición de trietilamina, proporcionando el anillo piperdínico trisustituido en un rendimiento del 84%.

La deshalogenación se llevó a cabo a través de una reacción de radicales libres, usando AIBN, Bu₃SnH, en tolueno a reflujo. Finalmente la reducción del carbonilo de éster con LiAlH₄ conduce al (-)-27 que es un intermediario sintético de (-)-1.

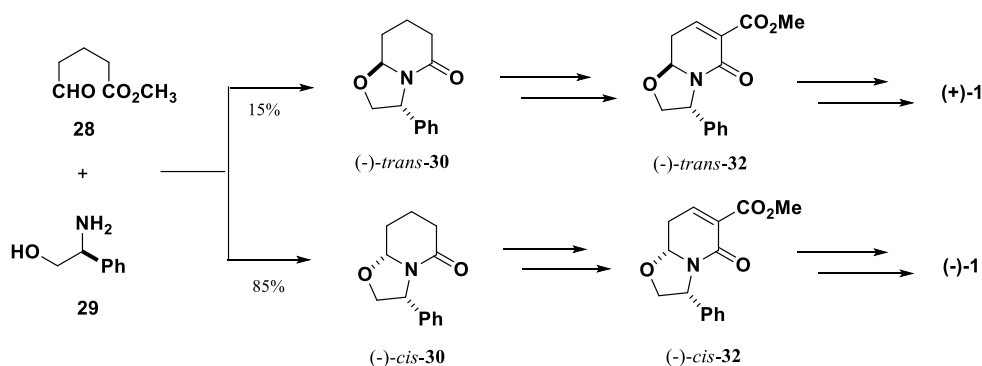


Esquema 4. Síntesis formal de la (-)-paroxetina por Cossy y colaboradores

2.1.3 Síntesis de la Paroxetina usando auxiliares quirales.

Las lactamas bicíclicas no racémicas, originadas a partir de β-aminoalcoholes se consideran materias primas útiles para la síntesis de piperidinas polisustituidas. Esta estrategia para la síntesis asimétrica de carbociclos funcionalizados y heterociclos nitrogenados la introduce Meyers y colaboradores en el año 2000.²²

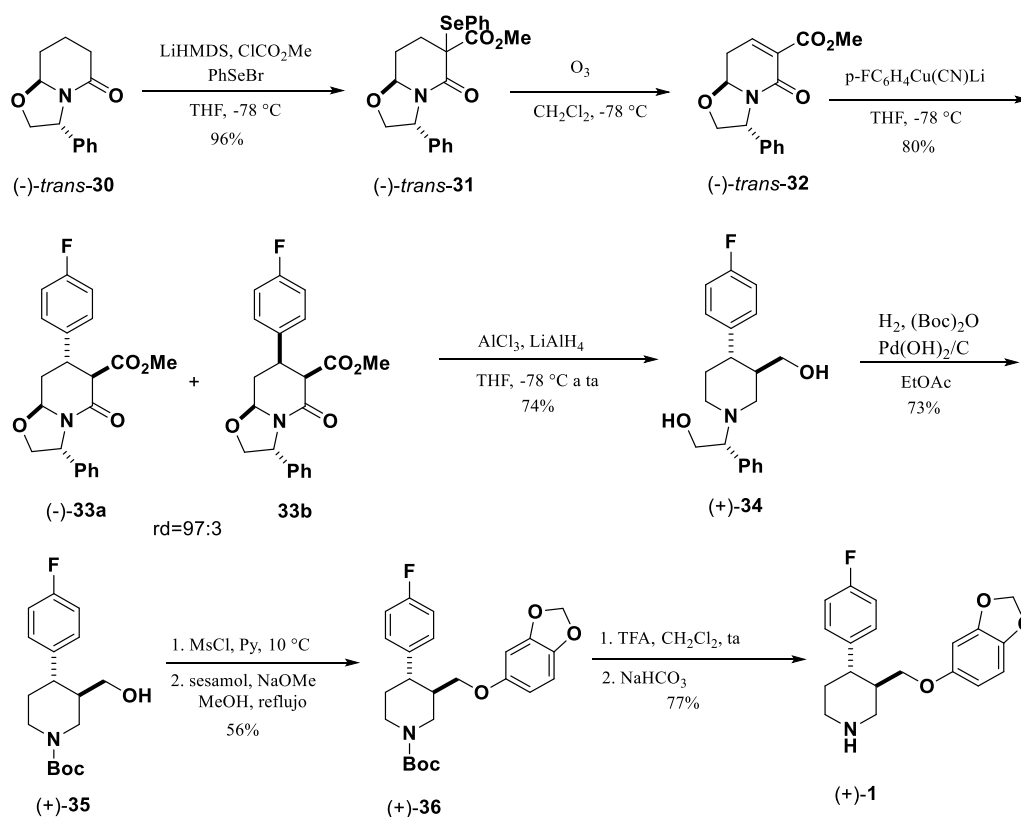
En esta síntesis, el sistema bicíclico se genera a través de la ciclocondensación de un δ -oxoácido con un β -aminoalcohol. Aquellas oxazolopiperidonas que son derivadas del fenilglicinol, permiten la incorporación de una variedad de sustituyentes en diferentes posiciones del anillo de una forma regio y estereocontrolada. La construcción de este biciclo quiral conformacionalmente semirestringido permite obtener piperidinas polisustituidas enantiopuras a través de la introducción estereoselectiva de sustituyentes al anillo. Estas lactamas fueron utilizadas por Amat y colaboradores²³ para llevar a cabo una síntesis enantiodivergente de (-)-**1** y (+)-**1**. A partir de la condensación del metil-5-oxopentanoato **28** y (*R*)-fenilglicinol **29** en tolueno a reflujo por 36 h, se pueden obtener las lactamas bicíclicas (-)-*cis*- y (-)-*trans*-**30**, en un 86% de rendimiento con una relación diastereoisomérica 85:15 (**Esquema 5**).



Esquema 5. Obtención de lactamas bicíclicas derivadas del fenilglicinol **29**.

La (-)-*trans*-**30** se convierte en su correspondiente lactama α,β -insaturada (-)-*trans*-**32** para permitir la introducción del sustituyente arilo en la posición 4 mediante una adición conjugada. El grupo electroatractor que se incorpora en la posición α , incrementa la reactividad de la posición β hacia la adición conjugada, debido a la poca reactividad de las

lactamas frente a nucleófilos. Preparar la lactama (-)-*trans* **31** requiere tratar la (-)-*trans* **30** con hexametildisilazida de litio (LiHMDS), cloroformiato de metilo y bromuro de fenilselenil; y seguir con una ozonólisis del selenuro diastereoisomérico resultante (-)-*trans*-**32** (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis de la paroxetina empleando auxiliares quirales por Amat y colaboradores

La adición conjugada sobre la lactama (-)-*trans*-**32** y el (*p*-fluorofenil)cuprato de litio, da la mezcla de diastereoisómeros (-)-**33a** y **33b** en un 80% de rendimiento, con una relación diastereoisomérica de 97:3. La estereoselectividad observada en la adición conjugada se puede explicar si se considera un ataque axial estereocontrolado del nucleófilo, como se describe en la **Figura 3**.

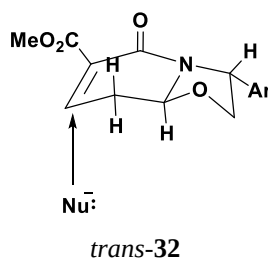
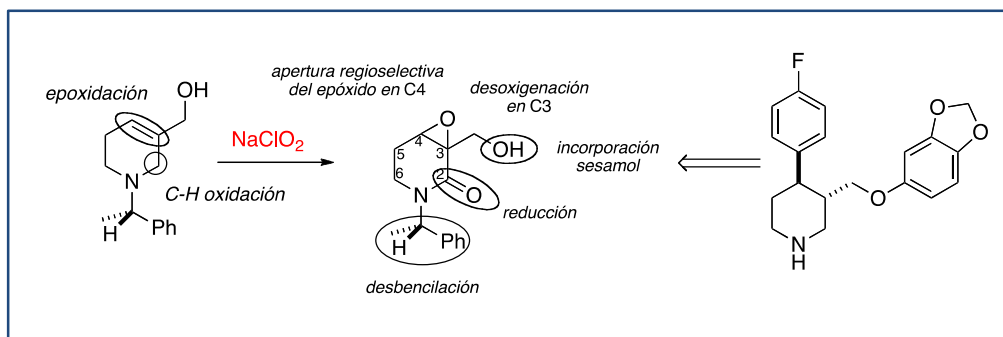


Figura 3. Visualización de la adición conjugada sobre la lactama (-)-*trans*-32

Tratar a (-)-33a en las condiciones reductoras mostradas en el **Esquema 6**, resulta en la reducción de los carbonilos del éster y la lactama además de la ruptura del anillo de la oxazolidina para producir la *trans*-piperidina (+)-34 que se convierte al alcohol (+)-35 a través de una hidrogenólisis en presencia de di-*tert*-butil-dicarbonato. La posterior mesilación seguida del acoplamiento con la sal de sodio de sesamol produce (+)-36, que al tratarse con ácido trifluoroacético (TFA), da (+)-1. Para obtener (-)-1 se sigue la misma metodología pero con la lactama bicíclica (-)-*cis*-30. Como ambas lactamas se obtienen del mismo enantiómero del (*R*)-fenilglicinol 29 (**Esquema 5**), se dice que esta es una síntesis enantiodivergente.

En este sentido, la propuesta de nuestro grupo de investigación es sintetizar a la paroxetina (-)-1 aplicando el protocolo de doble oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con NaClO₂ (**Esquema 7**).

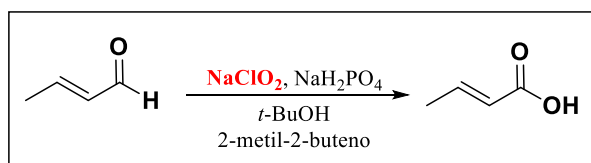


Esquema 7. Protocolo de doble oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con NaClO₂

2.2 El uso del clorito de sodio en síntesis orgánica

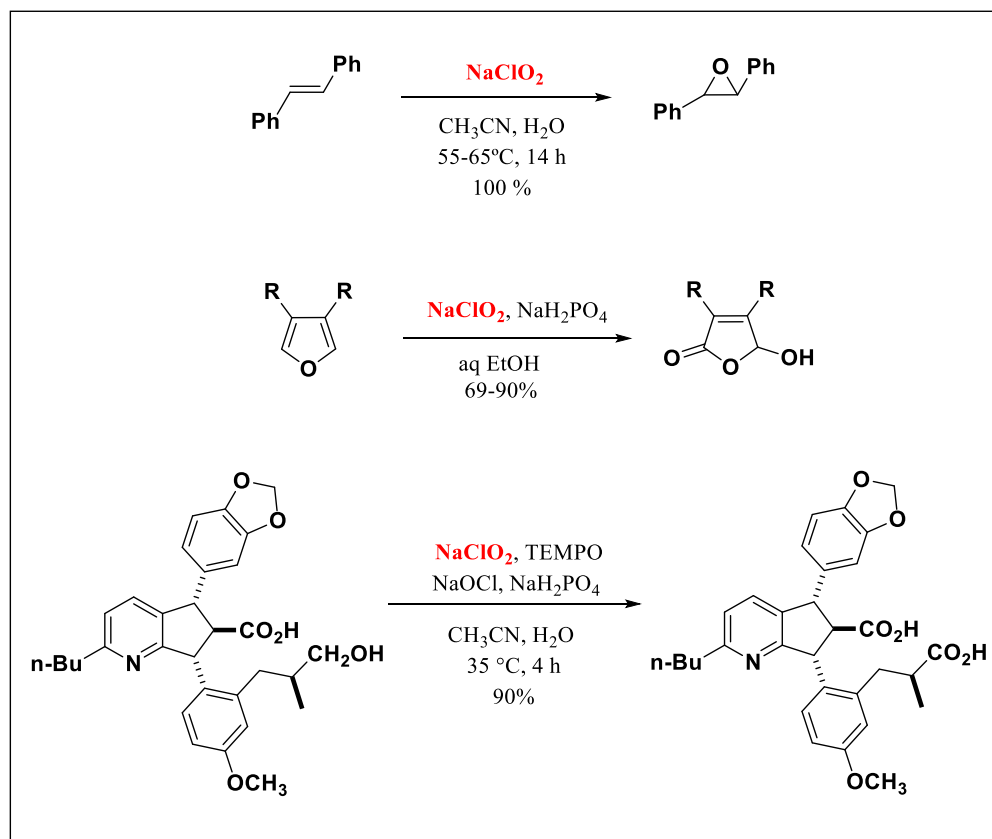
La búsqueda de reactivos con características nobles al medio ambiente para ser utilizados en síntesis orgánica es fundamental cuando se quiere llevar a cabo una metodología libre de metales pesados. El clorito de sodio (NaClO_2) puede ser un ejemplo de esta necesidad. Éste, es una sal inorgánica de muy bajo costo, utilizada ampliamente en la industria para la generación de dióxido de cloro para el blanqueo y desmantelamiento de textiles. Su cualidad química más impresionante empleada en química orgánica es su función como agente oxidante de aldehídos a ácidos carboxílicos.

En 1981 Pinnick y colaboradores²⁴ reportaron la obtención de ácidos carboxílicos α,β -insaturados de los correspondientes aldehídos α,β -insaturados utilizando como agente oxidante al clorito de sodio (**Esquema 8**).



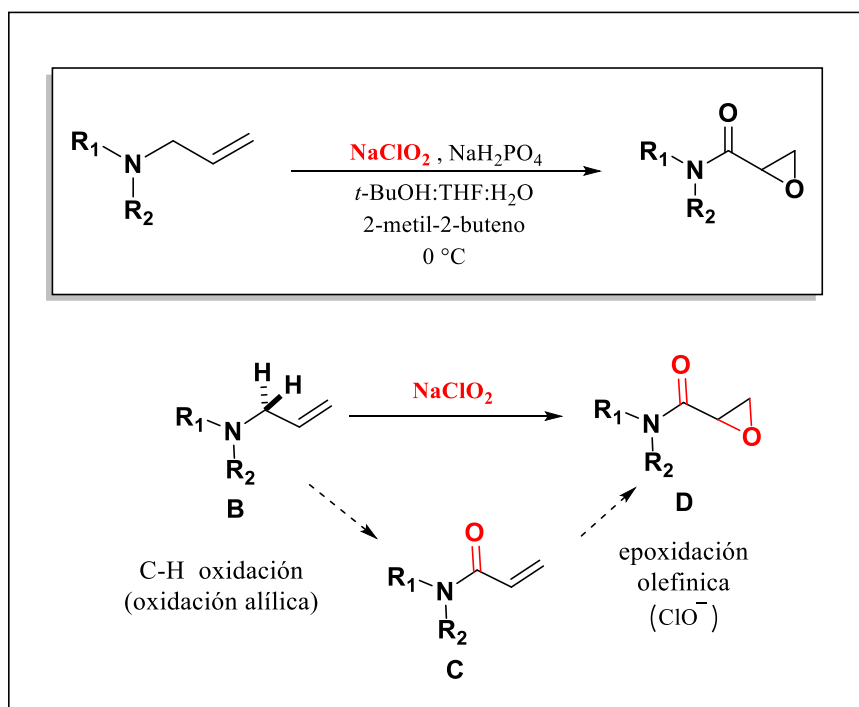
Esquema 8. Reacción de Pinnick

Gracias a su poder oxidante y a su naturaleza inocua su aplicación se ha extendido y nuevas metodologías han sido desarrolladas; por ejemplo, la oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos,²⁵ la epoxidación de olefinas²⁶ e igualmente la conversión de furanos en γ -hidroxibutenolidos²⁷ (**Esquema 9**).



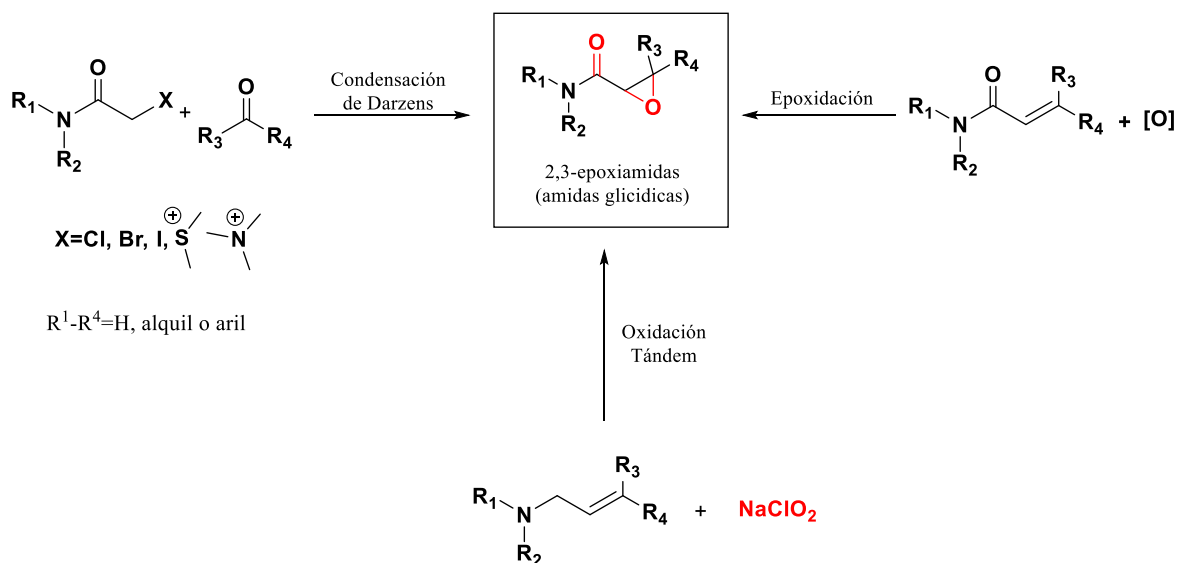
Esquema 9. Uso del clorito de sodio (NaClO_2)

Recientemente nuestro grupo de investigación reportó el primer método directo para preparar 2,3-epoxiamidas a partir de aminas terciarias alílicas usando al clorito de sodio (NaClO_2).²⁸ Esta reacción consiste en una oxidación tandem que, presumiblemente, inicia con la oxidación del carbono alílico **B** mediada por el NaClO_2 generando a la correspondiente amida α,β -insaturada **C**. Inmediatamente el ion hipoclorito (ClO^-) producido como consecuencia de la reducción del clorito de sodio, lleva a cabo la epoxidación del doble enlace. Como resultado se obtiene 2,3-epoxiamidas **D** (**Esquema 10**).



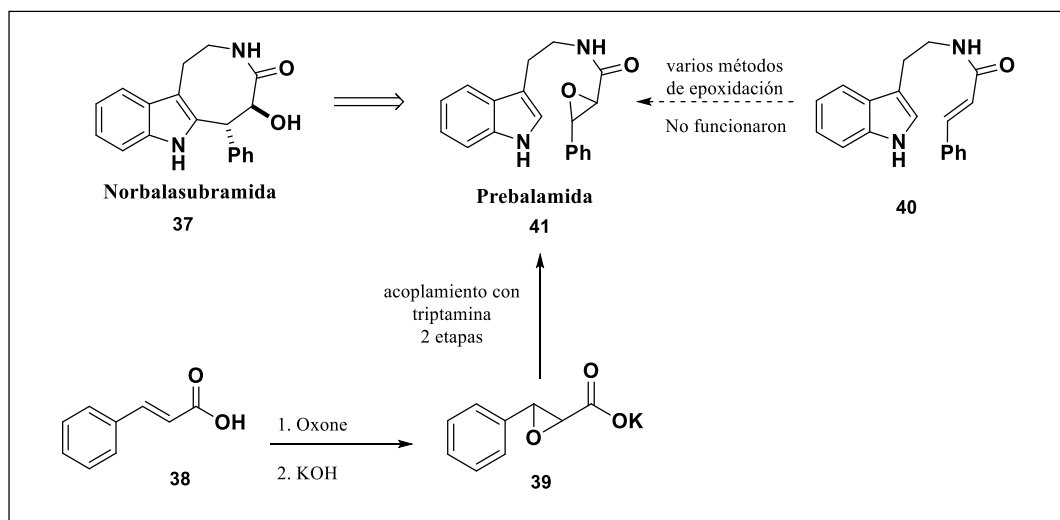
Esquema 10. Método directo para la obtención de 2,3-epoxiamidas

Las amidas glicídicas (2,3-epoxiamidas) son consideradas como intermediarios versátiles y útiles en síntesis orgánica.²⁹ Anteriormente eran obtenidas a partir de sólo dos métodos: (a) Condensación de Darzens de α -haloacetamidas,³⁰ α -sulfonioacetamidas,³¹ α -diazacetamidas,³² α -amoninacetamidas³³ en presencia de aldehídos o cetonas; y (b) a partir de la epoxidación de amidas α,β -insaturadas.³⁴ Atendiendo a esta insuficiencia en el escenario sintético, nuestro grupo de investigación desarrolló un tercer método para preparar amidas glicídicas a partir de aminas alílicas empleando NaClO_2 como agente oxidante (**Esquema 11**).



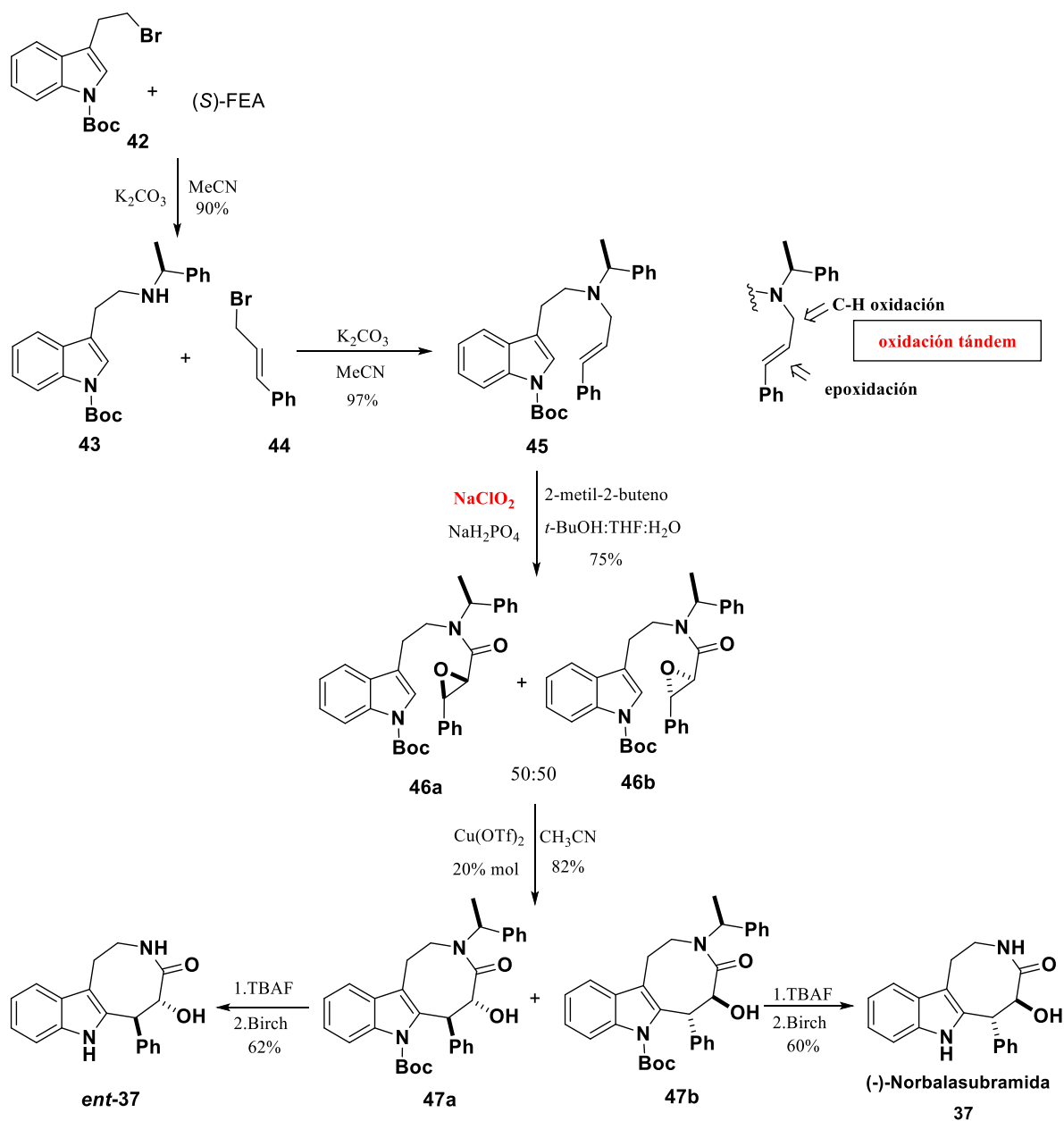
Esquema 11. Métodos sintéticos para la preparación de 2,3-epoxiamidas

La efectividad del método ya ha sido demostrada en la síntesis biomimética de ambos enantiómeros de la norbalasubramida.³⁵ Kerr y colaboradores³⁶ llevaron a cabo la síntesis de la norbalasubramida **37** a partir de la prebalamida glicídica natural **41** por medio de la apertura intramolecular del epóxido catalizada por $Yb(OTf)_3$ donde la prebalamida **41** sería preparada a partir de la epoxidación de la triptamida insaturada **40**. Desafortunadamente después de varios intentos sin lograr la reacción de epoxidación modifican la estrategia inicial; por lo tanto, deciden obtener la prebalamida **41** en dos etapas, iniciando con la preparación del epóxido **39** para después acoplarlo a la triptamina (**Esquema 12**).



Esquema 12. Síntesis biomimética de la Norbalasubramida por Kerr

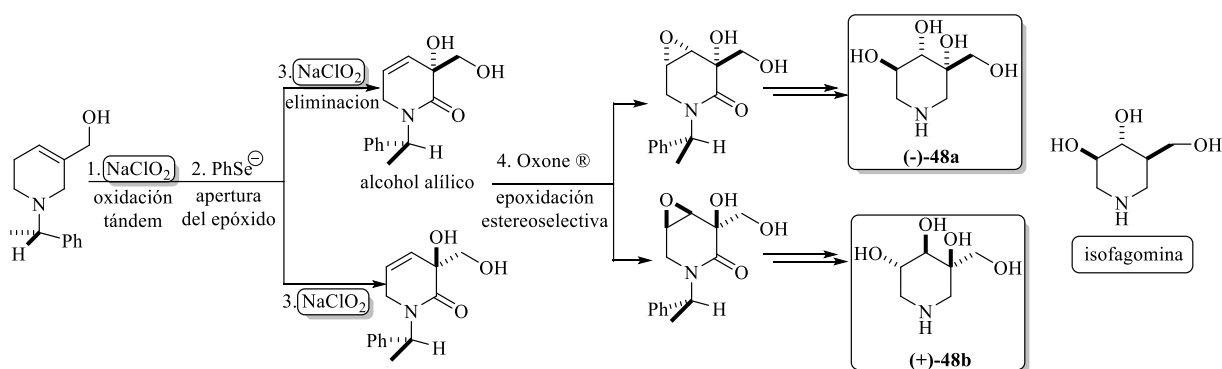
La propuesta de nuestro grupo de investigación consistió en preparar al análogo de la prebalamida **46**, mediante la doble oxidación tándem de la alilriptamina **45** derivada de la (S)-FEA. Esta reacción da como resultado la mezcla de diastereoisómeros **46a** y **46b** en una relación diastereoisomérica 50:50. Después de la apertura del epóxido catalizada por un ácido de Lewis y de la remoción del grupo protector y del auxiliar quiral mediante la reacción de Birch, se logra la síntesis enantiopura de ambos enantiómeros de la norbalasubramida (**Esquema 13**).



Esquema 13. Síntesis de ambos enantiómeros de la Norbalasubramida empleando $NaClO_2$

Continuando con el proyecto dirigió a la aplicación de esta nueva oxidación tandem de aminas alílicas a amidas glicídicas con clorito de sodio, nuestro grupo de investigación dirige su atención a la síntesis de poli-hidroxipiperidinas análogos de la isofagomina, que poseen una actividad biológica importante.

Se llevó a cabo la síntesis asequible, eficiente y no racémica de ambos enantiómeros del análogo **48** de la isofagomina. Esta síntesis reunió dos nuevas aplicaciones del NaClO_2 en síntesis orgánica: primero, la obtención directa de 2,3-epoxiamidas a partir de aminas alílicas terciarias; y segundo, la eliminación oxidativa de selenio, siendo esta última una reacción sin precedentes. Adicionalmente, la epoxidación del alcohol alílico de forma diastereoselectiva llevada a cabo con Oxone[®] se convierte en una transformación clave en el desarrollo de la síntesis (**Esquema 14**).



Esquema 14. Síntesis de aza-azúcares

Dado que todas las reacciones se llevan a cabo en presencia de agua, y que dos de ellas emplean clorito de sodio (que es barato y no es tóxico), esta síntesis representa un buen ejemplo de una ruta sintética ambientalmente sustentable.³⁷

3. OBJETIVOS

Objetivo general

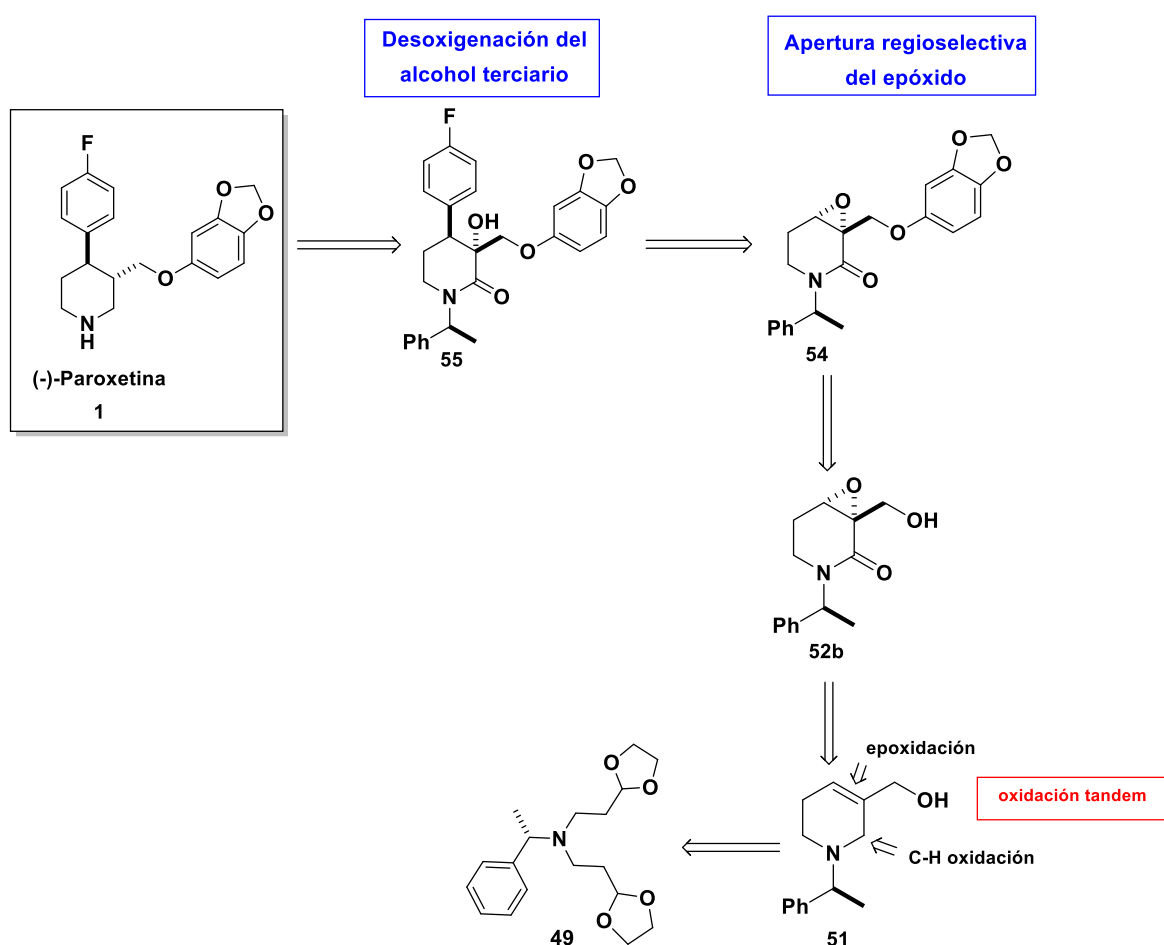
- Desarrollar una nueva ruta de síntesis de la Paroxetina.

Objetivos particulares

- Construcción de la alilpiperidina a partir de un agente quirál
- Aplicar la reacción de oxidación tándem de amins alílicas a amidas glicídicas
- Llevar a cabo la apertura del anillo oxirano de las correspondientes 2,3-epoxiamidas de forma regioselectiva con arilorganocupratos.
- Llevar a cabo la reacción de desoxigenación del grupo hidroxilo terciario en posición C3 del anillo piperidínico.
- Completar la síntesis de la Paroxetina.

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para llevar a cabo la síntesis de la paroxetina nos planteamos el plan retrosintético descrito en el **Esquema 15**. Así, **1** provendría de la desoxigenación del alcohol terciario **55**, mismo que provendría de la apertura nucleofílica regioselectiva de **54** sobre el epóxido con el correspondiente organocuprato. Esta amida glicídica se prepararía aplicando la doble oxidación tándem con NaClO_2 en la alílpiperidina **51**.

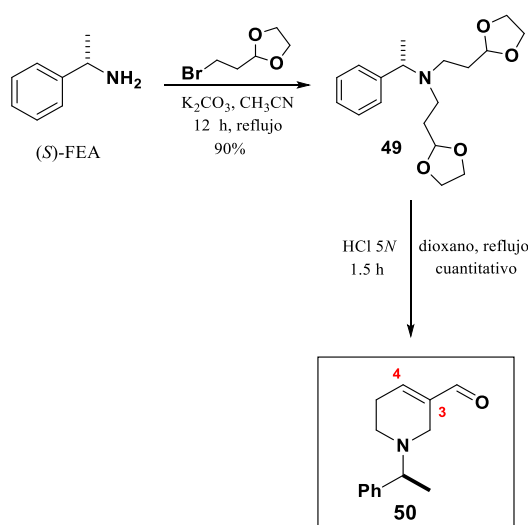


Esquema 15. Análisis retrosintético para la obtención de la paroxetina

4.1 Generación del anillo piperidínico 50

La α -feniletilamina (α -FEA) es reconocida como un auxiliar quiral simple y eficiente.³⁸ La elección de (S)-FEA como auxiliar quiral obedece a varias razones; en primer lugar, tiene incorporado al átomo de nitrógeno que es necesario en el núcleo piperidínico, por lo que no sólo funge como un elemento que brinde asimetría sino que también incorpora al heteroátomo; en segundo lugar, es fácil de remover el grupo bencilo; y finalmente, la α -FEA es comercialmente accesible a un precio relativamente bajo.

Mediante la alquilación de la (S)-FEA con 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano en CH_3CN a reflujo por alrededor de 12 h obtenemos a la amina terciaria **49** en un 90% de rendimiento. Estructuralmente, esta amina terciaria tiene incorporada en cada una de las cadenas hidrocarbonadas a un aldehído enmascarado, por tanto la hidrólisis en medio ácido nos conduce al producto de condensación aldólica **50** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 16).



Esquema 16. Obtención del anillo piperidínico **50**

La construcción del heterociclo mediante una simple reacción de hidrólisis/condensación aldólica constituye un paso clave en esta síntesis, no sólo porque nos permite construir al anillo piperidínico mismo; sino porque admite un patrón de sustitución en las posiciones C3 y C4, y como se mencionó antes; las estrategias sintéticas enfocadas en la sustitución de C3 y C4 no son tan abundantes como lo son aquéllas enfocadas a la sustitución en C2 y C6.

El espectro de RMN- ^1H del compuesto **50** muestra una señal cuádruple en 3.55 ppm perteneciente al H_α del auxiliar quiral, una señal múltiple en 6.84 ppm para el H vinílico que, debido a la conjugación con el grupo carbonilo, se halla aún más desprotegido; y una señal simple en 9.4 ppm propia del H de aldehído.

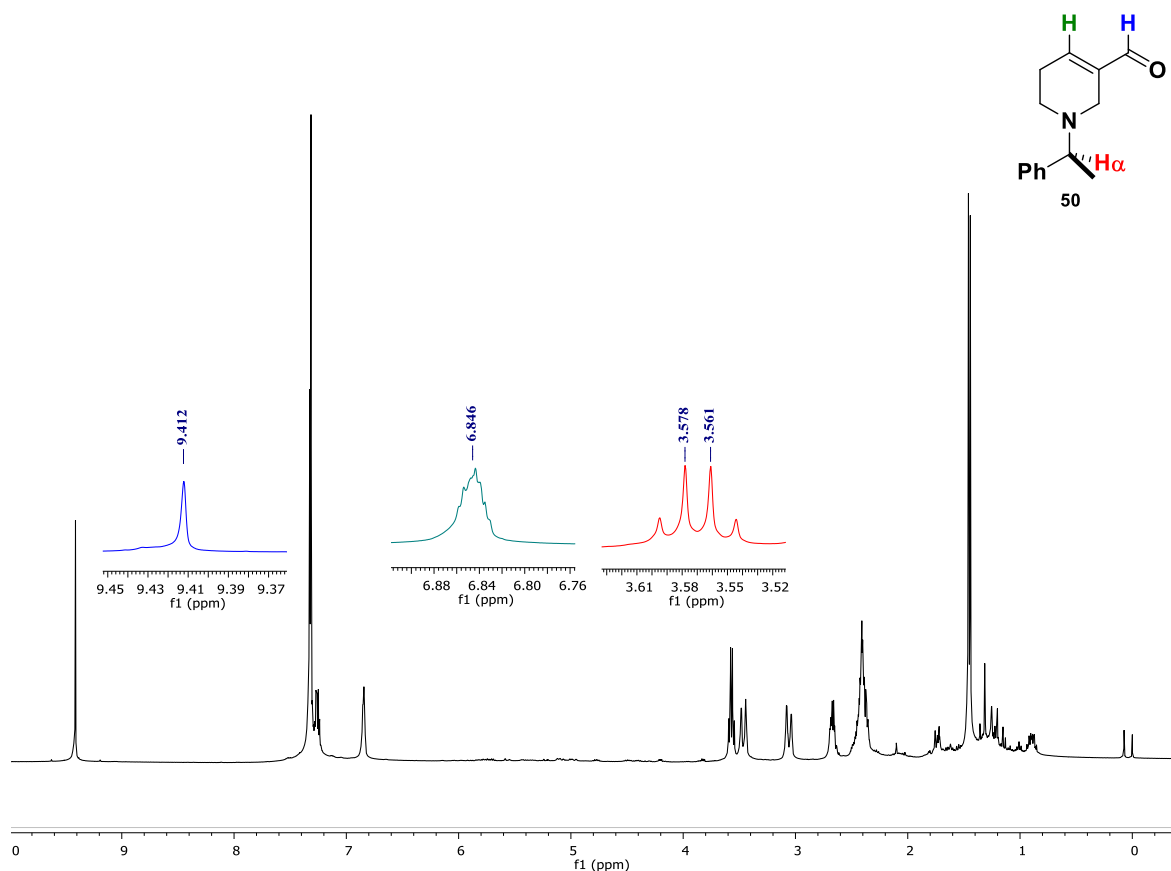


Figura 4. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto **50**

4.2. Aplicación del método directo para la preparación de 2,3-epoxiamidas

Sin necesidad de llevar a cabo una purificación, el aldehído insaturado **50** se somete a una reacción de reducción con NaBH_4 en MeOH a 0°C , obteniendo después de 30 min el alcohol alílico **51** en un rendimiento cuantitativo (**Esquema 17**). La desaparición de la señal en 9 ppm correspondiente al H del aldehído, así como el corrimiento del H vinílico de 6.84 ppm a 5.66 ppm, nos confirma la presencia del respectivo alcohol debido a la reducción del grupo carbonilo.

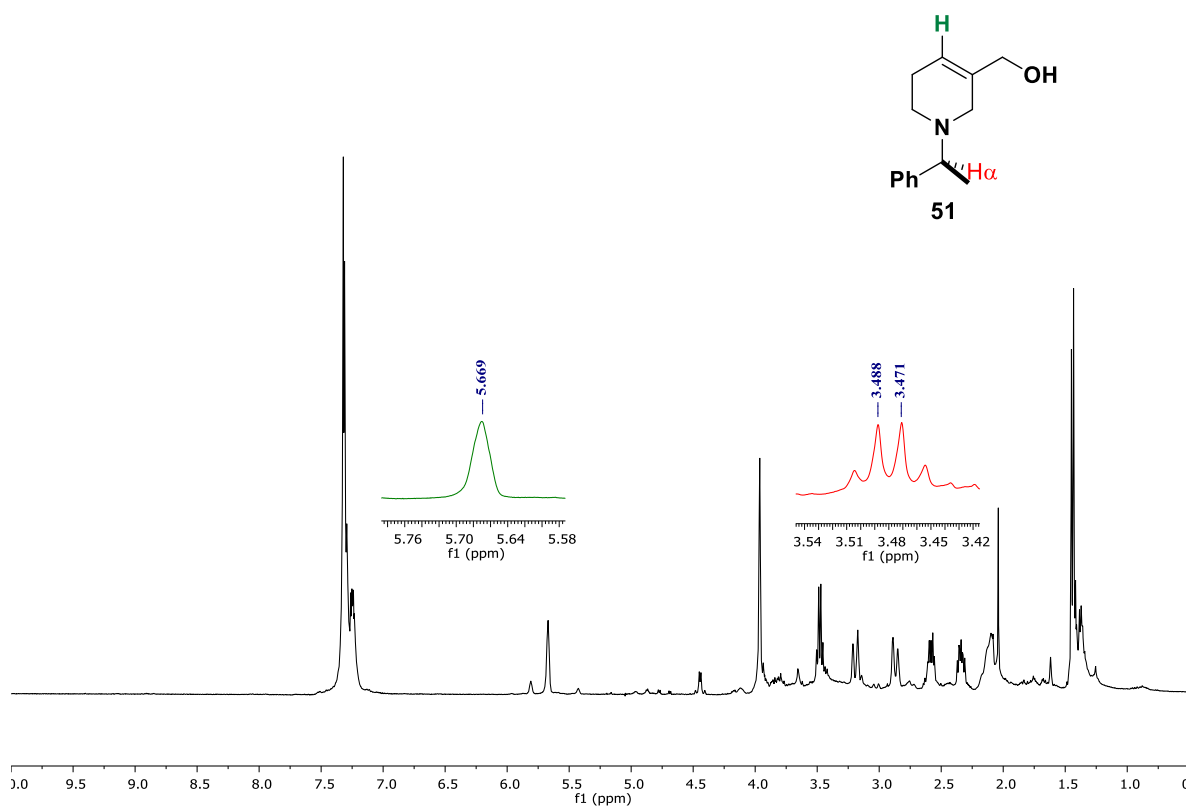


Figura 5. Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto **51**

Una vez obtenido el alcohol alílico **51** se realiza la oxidación *C-H/epoxidación del doble enlace empleando NaClO_2* como agente oxidante, 2-metil-2-butenol como un agente captador de cloro y NaH_2PO_4 para garantizar un pH ligeramente ácido. Después de 10 horas de reacción, se obtienen los correspondientes diastereoisómeros **52a** y **52b** en un

rendimiento del 80% con una relación diastereoisomérica 60:40 determinada mediante RMN- ^1H (**Esquema 17**). Dichos diastereoisómeros se separan por medio de cromatografía en columna. El espectro de RMN- ^1H de ambos diastereoisómeros muestra la desaparición del H vinílico y la aparición de una señal doble en 3.55 ppm para **52a** y en 3.57 ppm para **52b** perteneciente al H del epóxido. Además, el corrimiento de la señal cuádruple de H α de 3.55 ppm a 5.98 ppm para el diastereoisómero **52a**, y a 5.95 ppm para el diastereoisómero **52b** confirma la oxidación C-H de la posición alílica α al N. Este desplazamiento químico se debe, más que a un efecto de desprotección sobre H α causado por el oxígeno del grupo carbonilo, a un puente de hidrógeno intramolecular entre H α y el carbonilo.³⁹

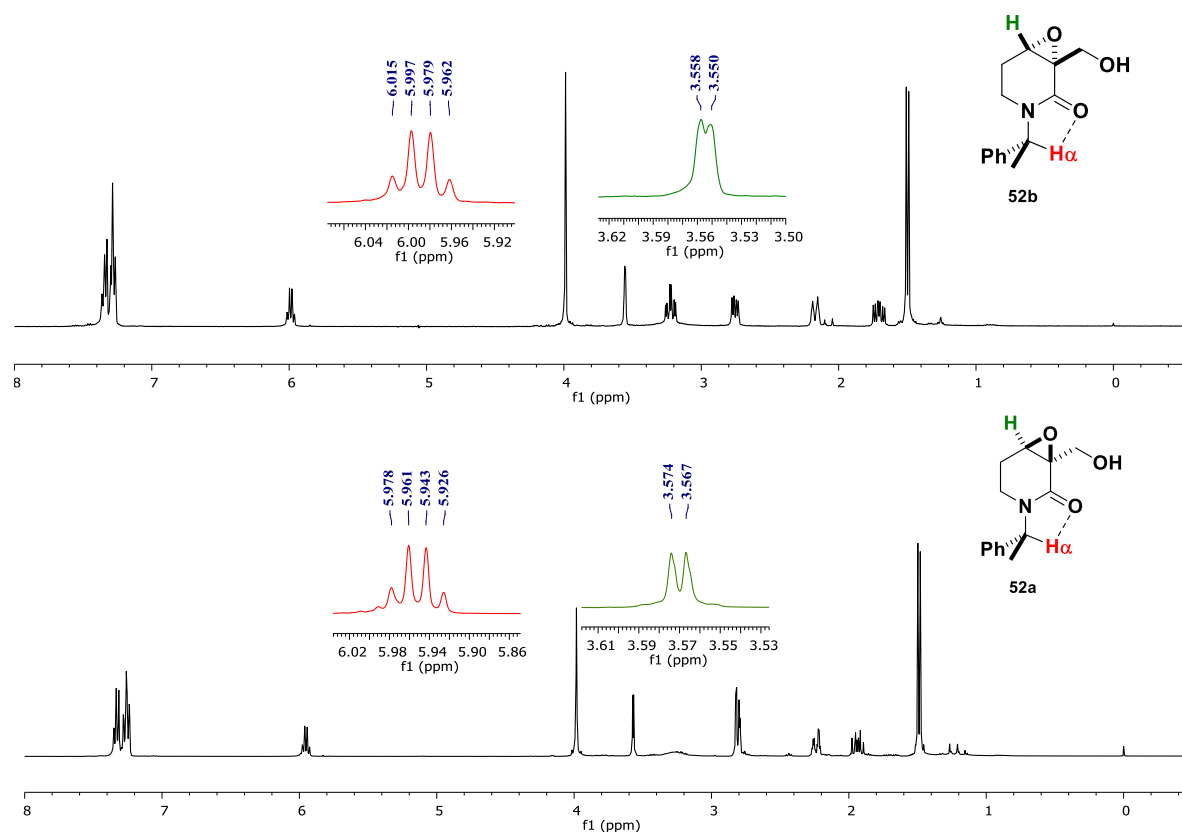
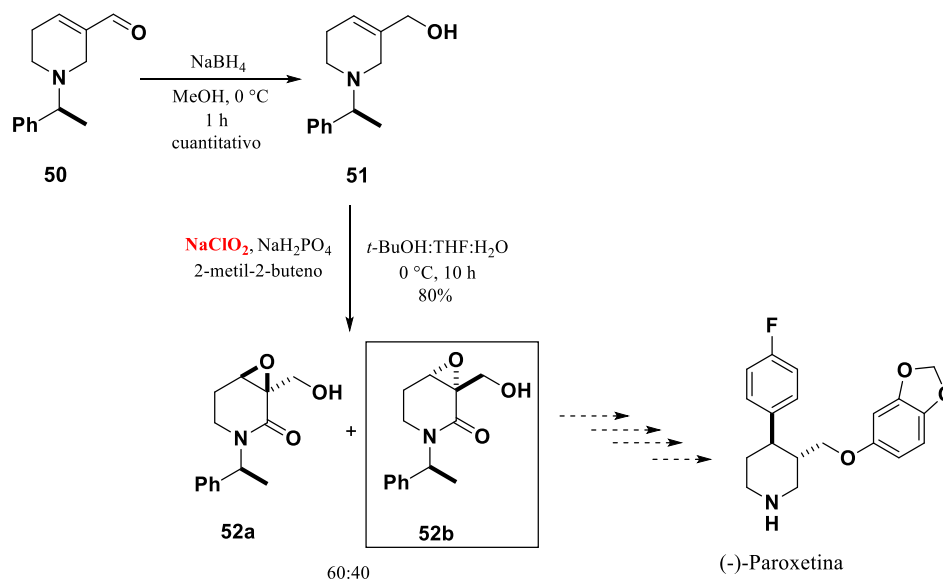


Figura 6. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) de ambas amidas glicídicas diastereoisoméricas **52a** y **52b**

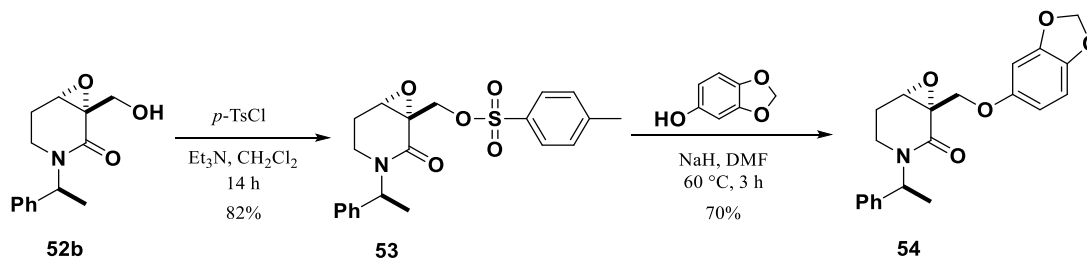
La síntesis continúa con el diastereoisómero **52b**, ya que éste posee la estereoquímica que se necesita para sintetizar la (-)-Paroxetina (**Esquema 17**).



Esquema 17. Aplicación de la reacción de oxidación tandem

4.3 Apertura del epóxido con un organocuprato

Para llevar a cabo la apertura del epóxido, antes se incorpora el sesamol a la estructura orgánica, vía una sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) sobre el carbono exocíclico del anillo piperidínico, a través de una transformación química del grupo hidroxilo al respectivo tosilato, que es un buen grupo saliente (**Esquema 18**).



Esquema 18. Incorporación del sesamol a la 2,3-epoxiamida

Así, la epoxiamida **52b** se toсила con cloruro de *p*-toluensulfonilo en CH_2Cl_2 , empleando Et_3N como base. El compuesto **53** se obtiene con un rendimiento del 82%. La incorporación del *p*-Ts la corroboramos por RMN- ^1H , observando la presencia de 4H aromáticos adicionales en 7.81 y 7.36 ppm, así como la del grupo metilo en 2.45 ppm.

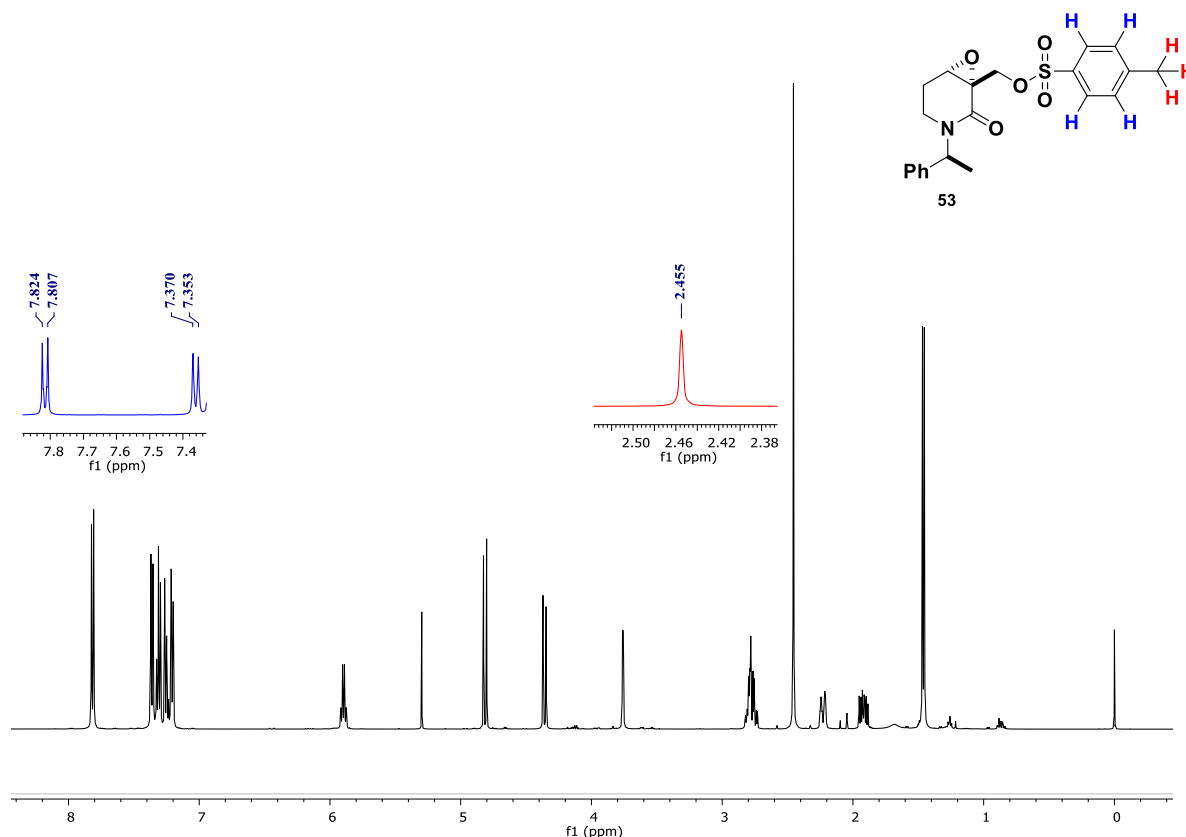


Figura 7. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto **53**

La incorporación del sesamol se lleva a cabo por el ataque correspondiente arilóxido de sodio formado de la extracción del hidrógeno ácido con NaH del hidrógeno fenólico sobre el compuesto tosilado **53**. Se obtiene el compuesto **54** en un rendimiento del 70 % (**Esquema 18**). El espectro de RMN- ^1H muestra señales en la región de 6.39 a 6.69 ppm propias de H's que forman parte de anillos aromáticos activados, así como la señal simple en 5.89 ppm.

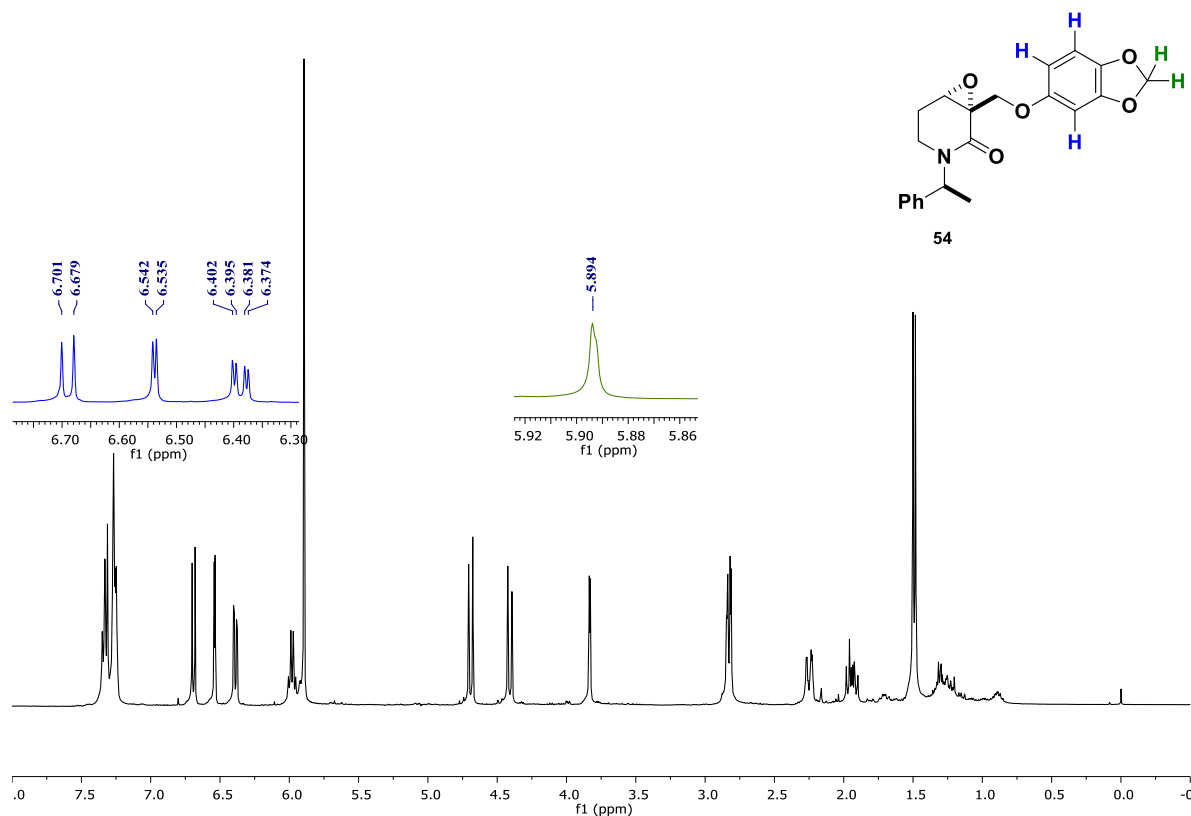
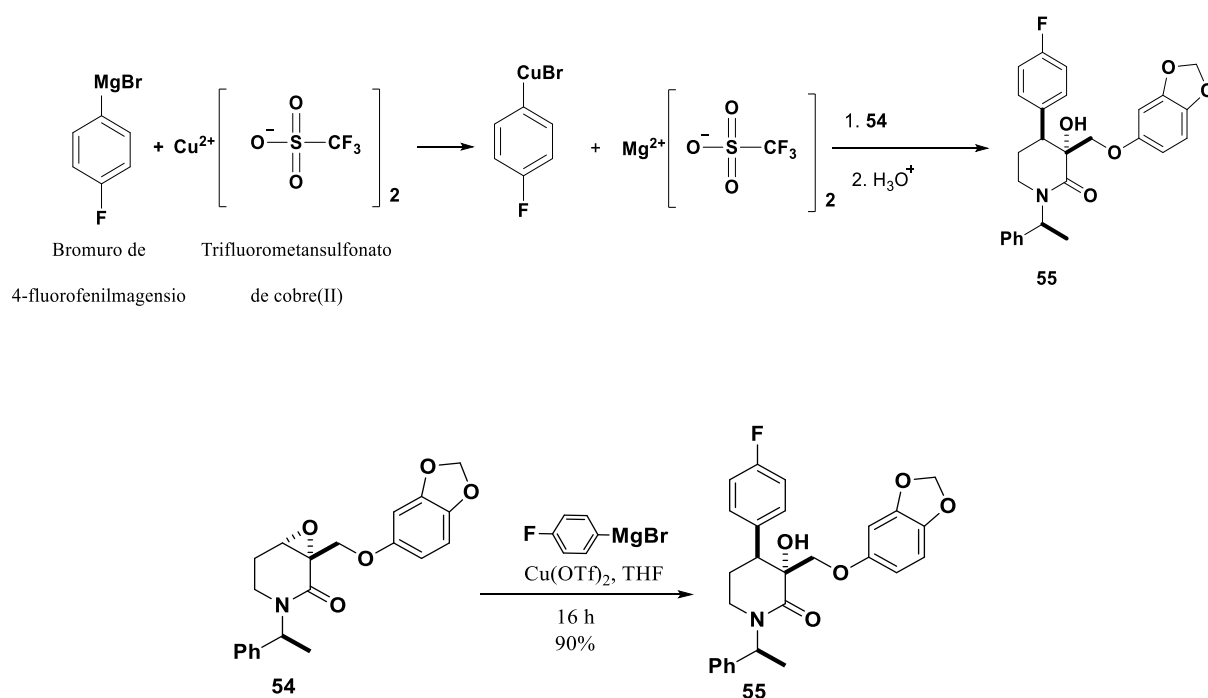


Figura 8. Espectro de RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto **54**

El siguiente paso clave importante en la síntesis es la incorporación del 4-fluorobenceno al esqueleto piperidínico en la posición C4. Se sabe que cuando se lleva a cabo la apertura de un epóxido empleando como nucleófilo un reactivo de Grignard, dependiendo de la naturaleza del nucleófilo y de la simetría o asimetría del oxirano, éste reacciona por el lado menos impedido estéricamente cambiando la configuración del átomo de carbono, mediante una reacción tipo S_N2. Para evitar la adición del reactivo de Grignard sobre el carbonilo de la amida, se decide cambiar las propiedades del nucleófilo mediante el empleo de una sal de cobre; sus propiedades químicas cambian debido a que el cobre es

menos electropositivo que el magnesio, haciendo del enlace C-Cu menos polarizado que el enlace C-Mg.

Se lleva a cabo una transmetalación *in situ* entre el reactivo de Grignard y el trifluorometansulfonato de cobre(II) generando el organocuprato correspondiente. Posteriormente se adiciona la epoxiamida **54** y se obtiene el compuesto **55** en un excelente 90% de rendimiento (**Esquema 19**).



Esquema 19. Apertura regioselectiva del epóxido

El espectro de RMN-¹H confirma la adición del 4-fluorobenceno en la posición C4 del anillo piperidínico. Se pueden observar las señales de los hidrógenos *orto* al flúor del 4-fluorobenceno, siendo una señal triple a 6.97 ppm y una señal múltiple a 7.32 ppm de los hidrógenos *para* al flúor del anillo aromático. La señal múltiple respectiva del H₄ correspondiente al carbono en la posición 4 (C4) aparece en 3.33 ppm.

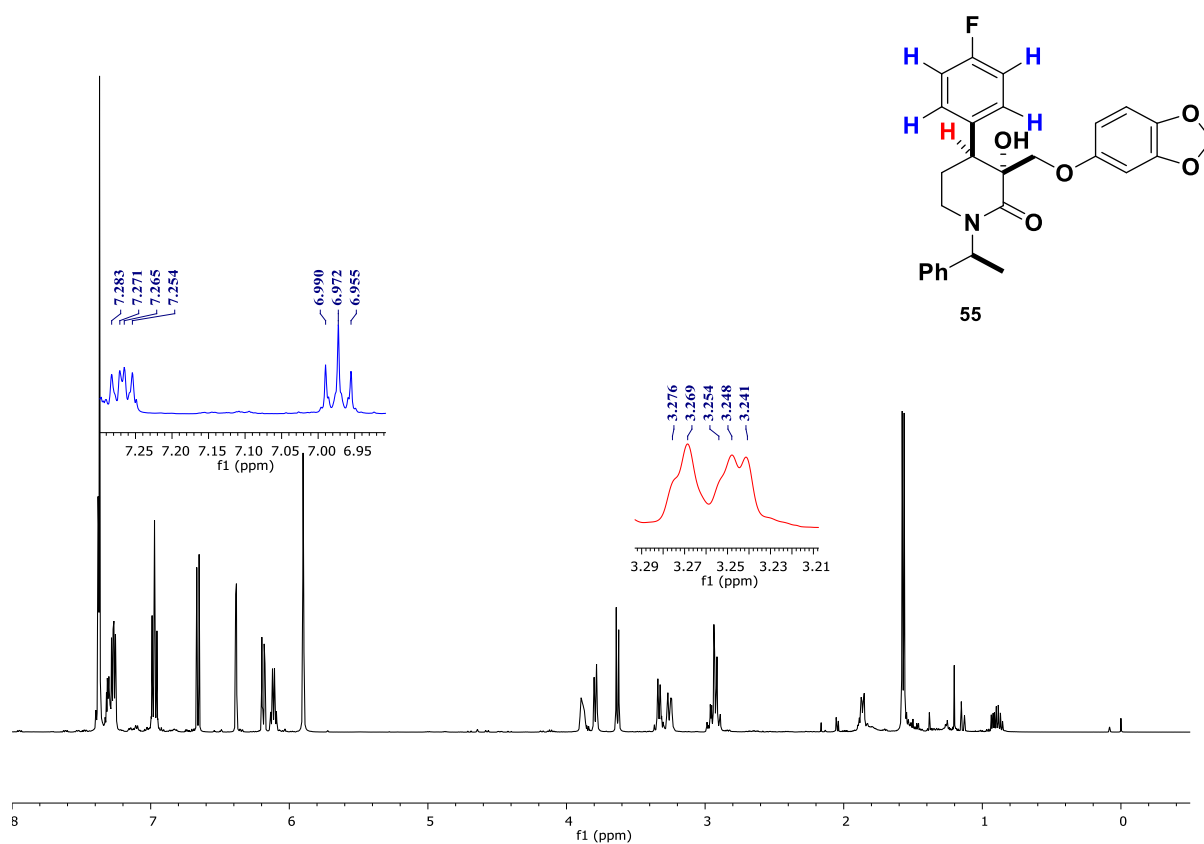
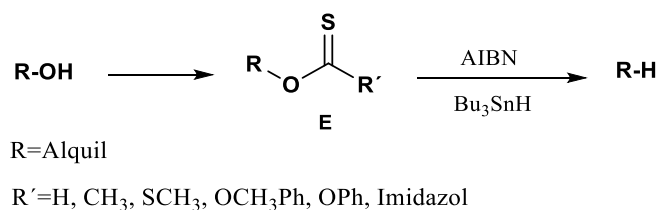


Figura 9. Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto 55

4.4. Desoxigenación del alcohol terciario.

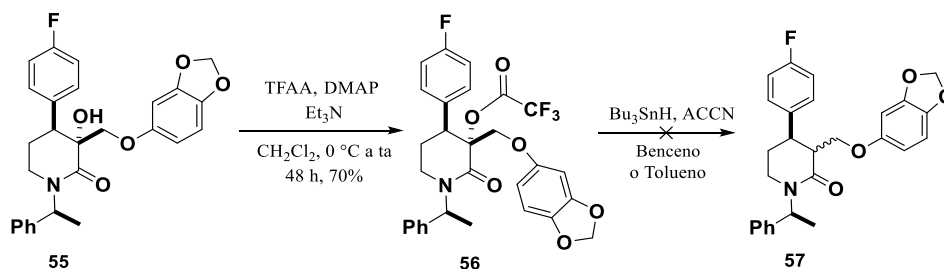
Se propuso llevar a cabo la desoxigenación del grupo hidroxilo terciario en condiciones estándar de desoxigenación (desoxigenación de Barton-McCombie).⁴⁰ Estas sugieren la transformación en primera instancia del alcohol terciario al precursor de radicales libres del tipo **E** y posteriormente tratarlo con Bu_3SnH y AIBN. (**Esquema 20**).



Esquema 20. Reacción de Desoxigenación de Barton-McCombie

Nuestra primera síntesis estratégica fue convertir **55** a su respectivo derivado trifluoroacetilado **56**. Esta estrategia se basó en los estudios realizados por Kim J.-G. y colaboradores,⁴¹ donde el empleo de trifluoroacetatos derivados de alcoholes terciarios tienen la estabilidad térmica necesaria y la reactividad apropiada bajo condiciones radicalarias. La presencia de los átomos de flúor en el trifluoroacetilo permitiría desactivar densidad electrónica del átomo de carbono del carbonilo, acentuando su carácter electrofílico, favoreciéndose así el ataque del radical tributil estanil (Bu₃Sn•) sobre el carbonilo; y la subsecuente β-fragmentación en el medio de reacción. Por lo tanto nos dimos a la tarea de preparar al precursor **56**.

Se trató el alcohol terciario **55** con ácido trifluoroacético (TFAA) en presencia de DMAP en CH₂Cl₂ por 48 horas, obteniéndose al trifluoroacetato **56** en un 70% de rendimiento e inmediatamente se llevó a cabo la reacción de desoxigenación de **56**, utilizando Bu₃SnH y ACCN (**Esquema 21**).

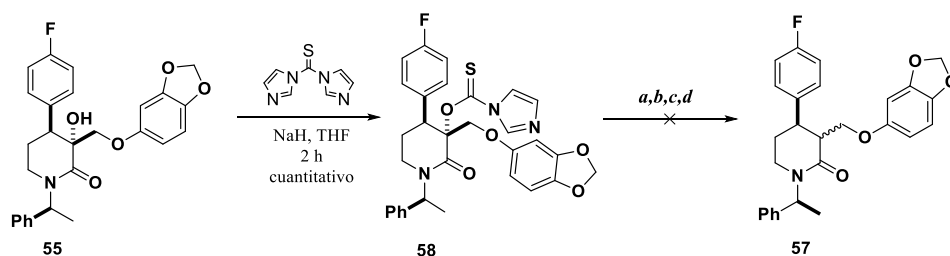


Esquema 21. Obtención del trifluoroacetil y reacción de radicales libres

Como se observa en el **Esquema 21**, la reacción de **56** con ACCN y Bu_3SnH no rindió el producto deseado. En las condiciones de reacción donde se emplea benceno como disolvente, tras haber transcurrido 1 h de reacción se monitorea por cromatografía en placa fina y solo se observa materia prima. La reacción transcurre durante 22 h sin que haya un cambio significativo, en la última placa obtenida se observa tenuemente una nueva mancha que corresponde al producto de hidrólisis **55**, y que se verifica por RMN- ^1H una vez que se purifica por cromatografía en columna. Esperando que el aumento de la temperatura del sistema de reacción pudiera favorecer el ataque del radical estanilo ($\text{Bu}_3\text{Sn}\cdot$) y así reducir la posición C3 del anillo piperidínico, decidimos llevar a cabo un ensayo en tolueno; sin embargo, al hacer el cambio del disolvente se obtienen resultados similares.

El empleo de los xantatos de Barton está dirigido a alcoholes primarios y secundarios, raramente se ve el manejo de estos en alcoholes terciarios ya que son susceptibles a generar el producto de eliminación de Chugaev.⁴² Cabe mencionar que existen escasas reacciones para desoxigenar alcoholes terciarios de estructuras orgánicas simples y/o complejas.

El 1,1'-tiocarbonildiimidazol también se utiliza para generar radicales libres como una alternativa a los xantatos; por ende, **55** se convierte al correspondiente tioacilo **58** (**Esquema 22**) que se somete a las condiciones de reacción resumidas en la **Tabla 2**.



Esquema 22. Obtención del tioacilo **58** precursor de radicales libres

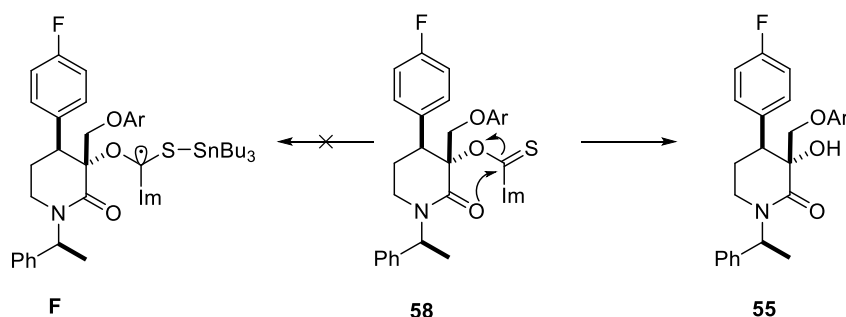
Entrada	Iniciador	Propagador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Producto
58^a	ACCN (3 equiv)	Bu ₃ SnH (1.5 equiv)	tolueno	110	3	55
58^b	ACCN (3 equiv)	Bu ₃ SnH (3 equiv)	tolueno	110	3	55
58^c	Et ₃ B (1.5 equiv) / O ₂	Bu ₃ SnH (2 equiv)	THF	ta	15	55
58^d	ACCN (1.5 equiv)	TTMSS (1.5 equiv)	benceno	80	2	*

*No hubo consumo total de la materia prima.

Tabla 2. Condiciones de reacción ensayadas para llevar a cabo la desoxigenación de **58**

Como se ve en la **Tabla 2** el empleo de diferentes reactivos para generar el producto de desoxigenación no brindan resultados satisfactorios. De nueva cuenta se puede ver que lo único que pasa en el medio de reacción es la conversión del precursor de radicales libres **58** al alcohol terciario **55** del cual provino (hidrólisis).

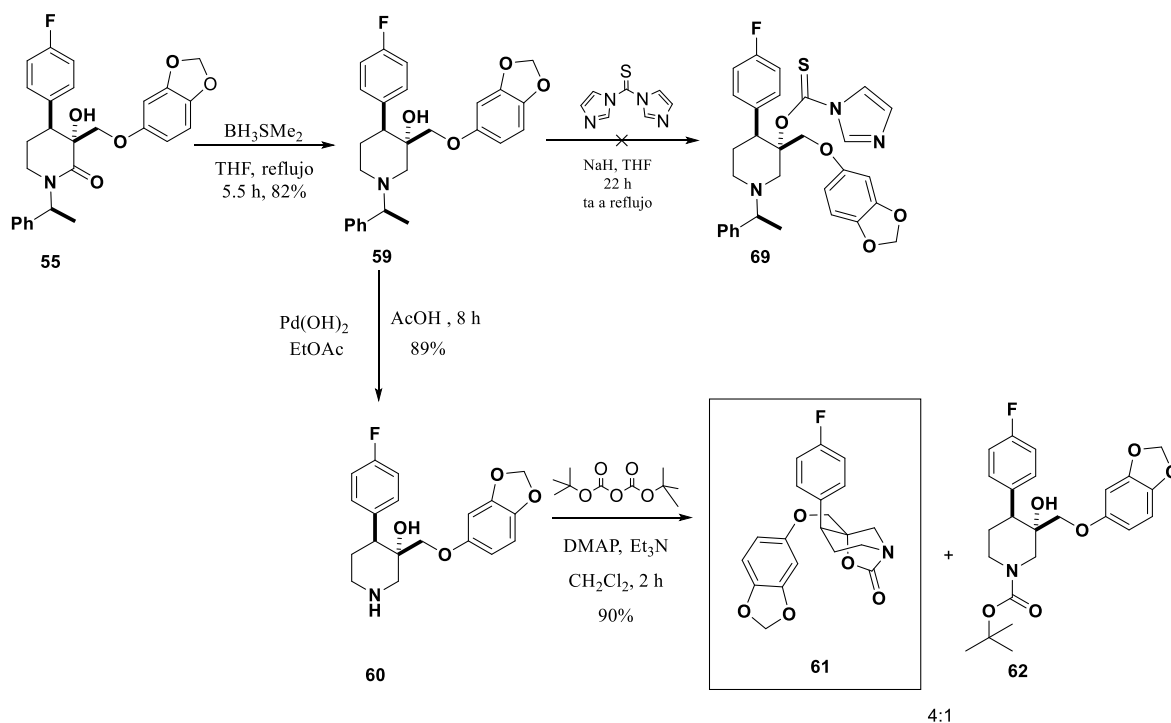
En vista de los resultados obtenidos, concluimos que la reacción no procede porque el radical Bu₃Sn•, no es lo suficientemente nucleofílico (o el tiocarbonilo no está lo suficientemente activado) para que se lleve a cabo la adición de éste sobre el tiocarbonilo; en cambio lo que probablemente ocurre es el ataque nucleofílico del O del grupo carbonilo sobre el tiocarbonilo, lo que conduce a la formación de **55** (**Esquema 23**).



Esquema 23. Regeneración de **58** a **55**

Tras realizar numerosos ensayos sin observar el resultado esperado, se decide reducir el grupo carbonilo de la piperidona y llevar a cabo la reacción de desoxigenación con el derivado tioacetilado **69**; es así que **55** se reduce con BH_3SMe_2 en THF a reflujo. Después de 5.5 h se obtiene el compuesto piperidínico **59** en un rendimiento del 80%, mismo que se trata con 1,1'-tiocarbonildiimidazol en presenciade NaH. La reacción se sigue durante 22 h por CCF sin observar que la materia prima se consuma, llevándose incluso a temperatura de reflujo (**Esquema 24**).

Como trabajar con la amina terciaria es complicado debido a su naturaleza básica, se resolvió convertirla al carbamato correspondiente, previa remoción del auxiliar quiral. La hidrogenólisis de **59** se lleva a cabo con $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$ en acetato de etilo y catalizada con unas gotas de AcOH. Después de 8 h se obtiene el amino alcohol **60** en un rendimiento del 89%. Al tratar a la amina secundaria **60** con Boc_2O , DMAP, en CH_2Cl_2 y Et_3N , dando un tiempo de 2 h se obtienen los productos **61** y **62** en un rendimiento del 90 % y una relación 4:1. (**Esquema 24**).



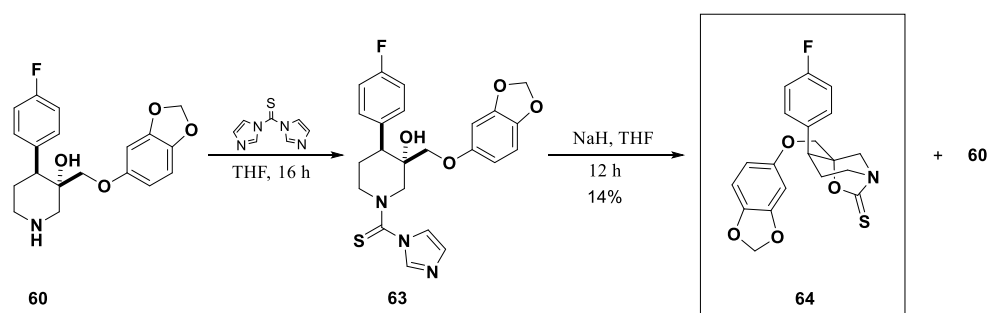
Esquema 24. Intentos por obtener xantato **69** y Boc-**62**

La obtención de **61** realmente nos sorprendió, ya que se trata de un compuesto anti-Bredt.

Como otra alternativa para llevar a cabo la desoxigenación del hidroxilo de la posición C3 y sabiendo que está reportada la desoxigenación reductiva de 1,2-dioles vía tiocarbonatos cíclicos en condiciones clásicas de desoxigenación,⁴³ dirigimos nuestros esfuerzos hacia la preparación del compuesto **64** teniendo en cuenta que la adición del radical estanilo a un tiocarbonilo se vería favorecida.

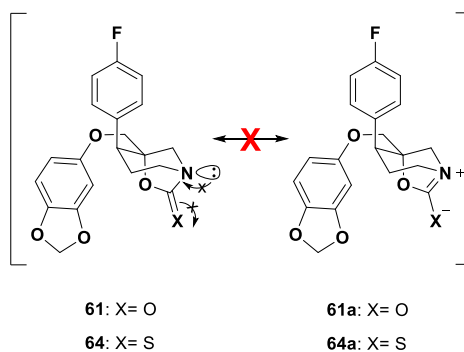
Como resultado de este análisis realizamos lo siguiente: con la intención de llevar a cabo la formación de un bicyclo tiocarbamato en un sólo paso se deja reaccionar por 16 h el compuesto **60** con 1,1'-tiocarbonildiimidazol en THF. El producto que se obtiene es el producto de adición-eliminación del nitrógeno al tiocarbonilo **63**. Visto esto, se opta por

agregar una base fuerte que pudiera extraer el hidrogeno del grupo hidroxilo y llevar a cabo la ciclación intramolecular en el tiocarbonilo. De esta forma se consigue el compuesto **64** en 12 h, después de estar en reacción **63** con NaH en THF. Tras la purificación, el rendimiento de **64** es de tan sólo 14% y el resto corresponde al producto de hidrólisis **60** (Esquema 25).



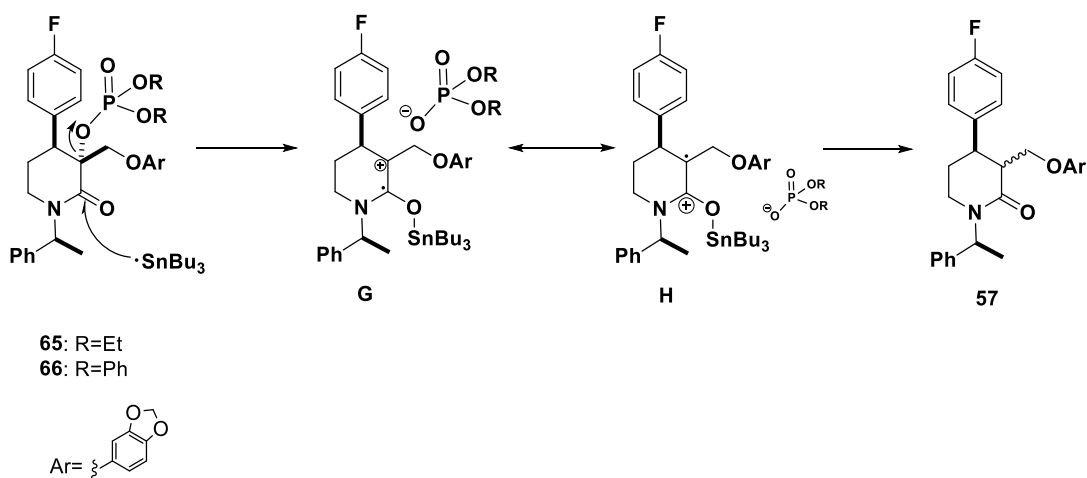
Esquema 25. Generación del biciclo anti-Bredt mediante 1,1'-tiocarbonildiimidazol

En la búsqueda del precursor adecuado que nos permitiera realizar la desoxigenación del alcohol terciario, fuimos conducidos a la obtención de dos moléculas tentativamente anti-Bredt (**61** y **64**), conocidas por su alta inestabilidad. Las estructuras obtenidas son biciclos carbamato y tiocarbamato que tienen al nitrógeno como cabeza de puente. La localización del nitrógeno en la cabeza del puente imposibilita que su par de electrones no enlazantes se deslocalise a lo largo del sistema N-C=O lo que hace que el grupo carbonilo sea muy susceptible a hidrólisis. La forma de resonancia de **61a** y **64a** representan a un átomo cabeza de puente con hibridación sp^2 , lo que según la regla de Bredt es imposible o prohibida.⁴⁴



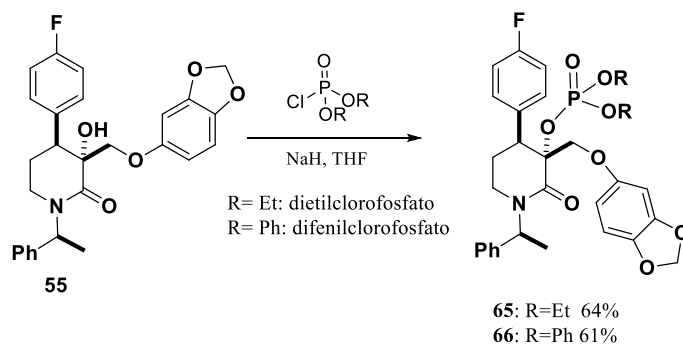
Esquema 26. La deslocalización electrónica en el sistema $N-C=O$ no es permitida.

Debido al bajo rendimiento con el que obtuvimos al tiocarbamato **64**, se opta por probar otro tipo de condiciones que nos permitieran llevar a cabo la desoxigenación del alcohol terciario y nos adentramos en la química de radicales alquílico β -fosfatoxi estudiados por Giese⁴⁵ y Crich.⁴⁶ La estrategia consistía en la adición del radical tributil estanil sobre el carbonilo del derivado fosforilado, la cual promovería la salida del grupo fosfatoxi produciendo un radical catiónico (**Esquema 27**).



Esquema 27. Generación del radical catiónico

Se lleva a cabo la preparación del precursor radicalario **65** al tratar al alcohol terciario **55** con dietilclorofosfato en presencia de NaH en THF. Del mismo modo se prepara el derivado fosforilado **66** (**Esquema 28**).



Esquema 28. Preparación de los precursores radicalarios **65** y **66**

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto **60** se ven incorporadas las señales de los grupos etilo en aproximadamente 4.3 ppm y en 1.36 ppm; además de que en el espectro de RMN- ^{13}C se puede apreciar el acoplamiento de C2 con ^{31}P que produce una señal doble en 82.35 ppm.

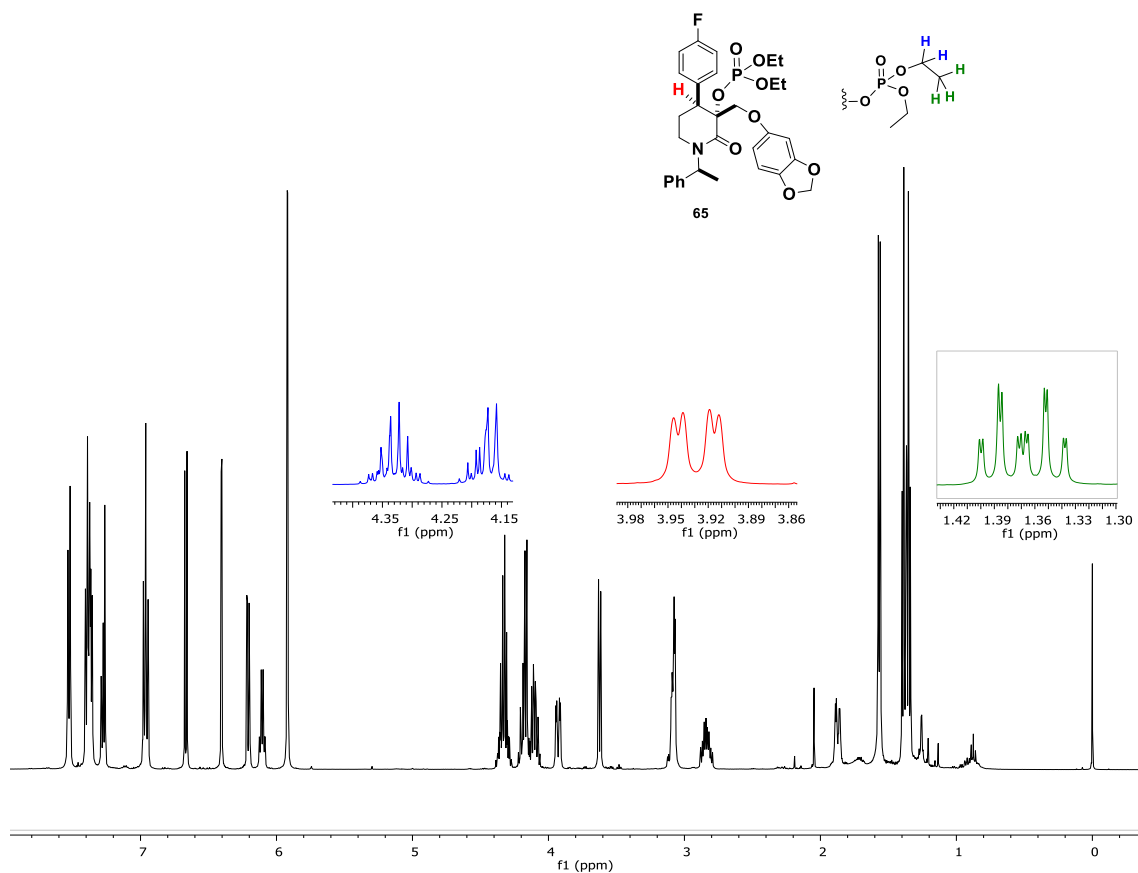


Figura 10. Espectro de RMN- ^1H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 65

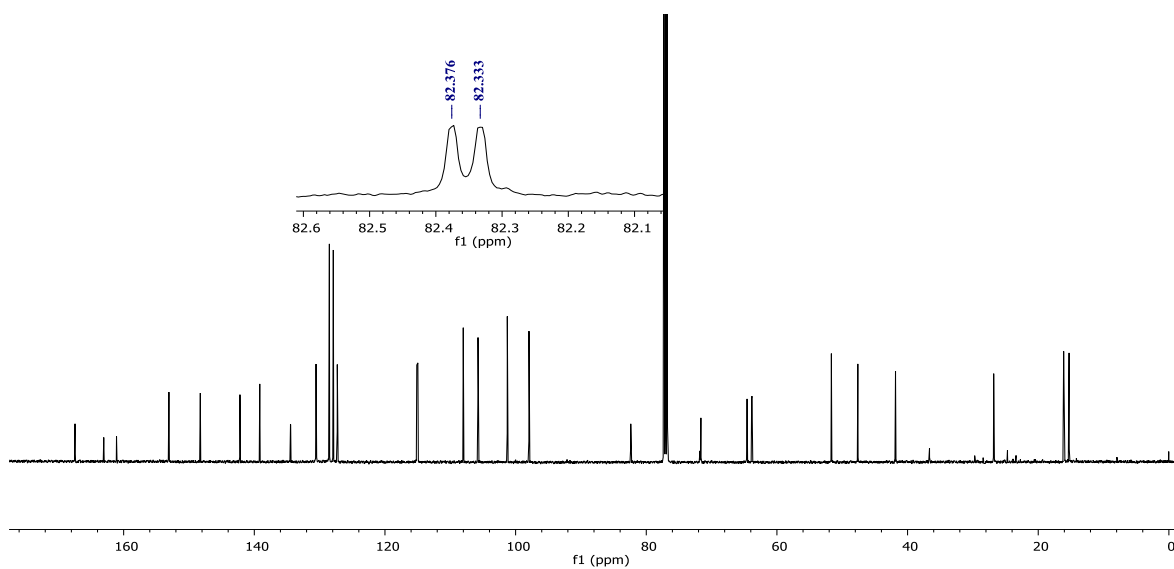


Figura 11. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 65

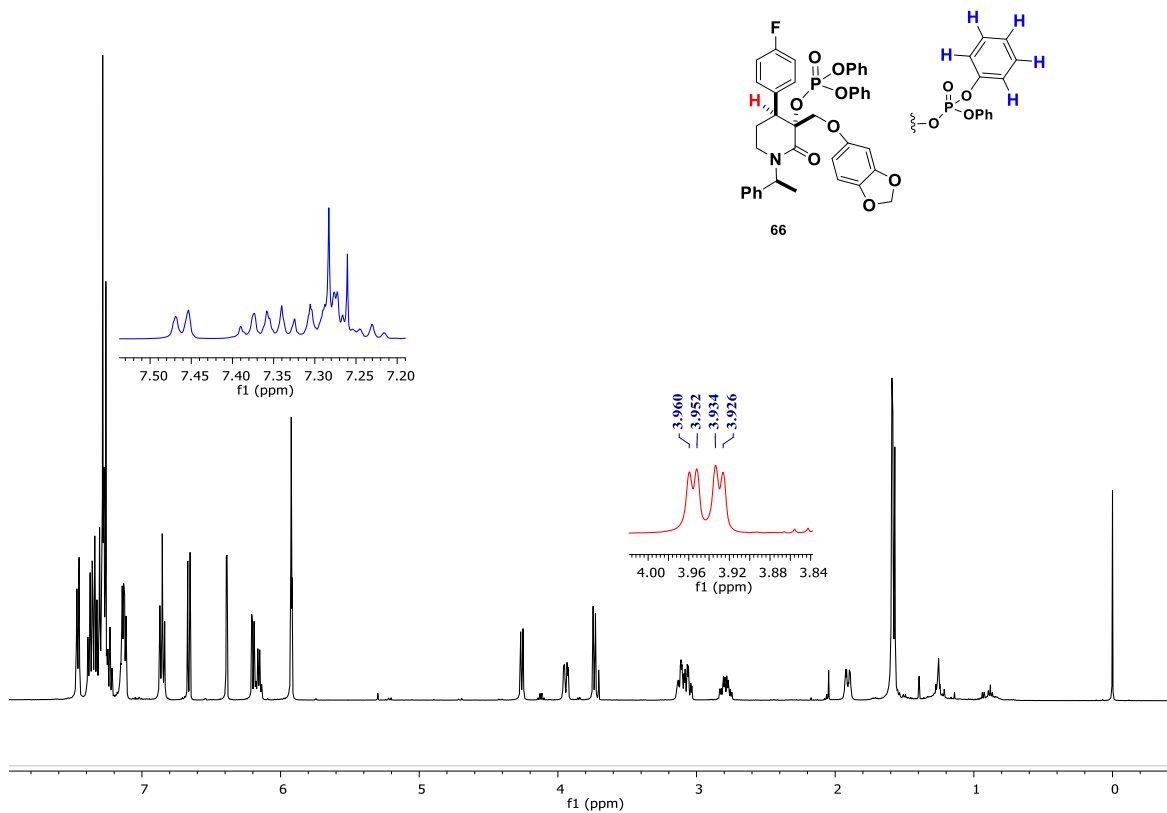


Figura 11. Espectro de RMN- ^1H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 66

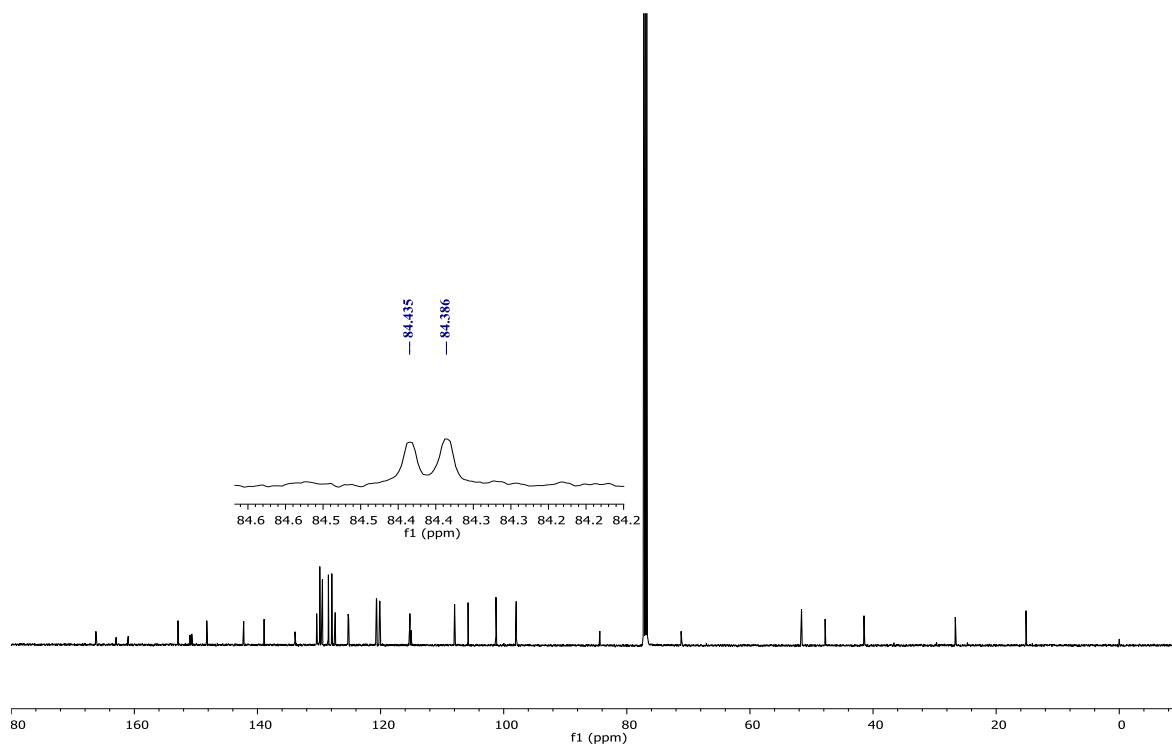
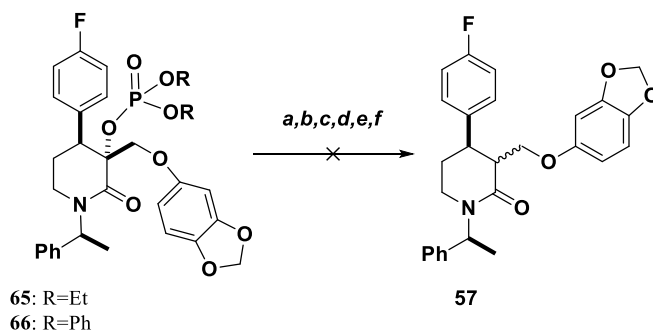


Figura 12. Espectro de RMN- ^{13}C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 66

Los compuestos **65** y **66** se someten a las siguientes condiciones de reacción (**Esquema 29**).



Esquema 29. Condiciones de reacción para la generación del radical catiónico

Entrada	Iniciador	Propagador	Disolvente	T (°C)	t (h)	Producto
65^a	AIBN (3 equiv)	Bu ₃ SnH (5 equiv)	tolueno	110	4	*
65^b	ACCN (1 equiv)	Bu ₃ SnH (5 equiv)	tolueno	110	5	*
65^c	ACCN (3 equiv)	Bu ₃ SnH (7 equiv)	tolueno	110	5	*
65^d	ACCN (3 equiv)/ PhSeSePh (1 equiv)	Bu ₃ SnH (5 equiv)	tolueno	110	6	*
66^e	ACCN (3 equiv)	Bu ₃ SnH (5 equiv)	tolueno	110	4	*
66^f	ACCN (3 equiv)	Bu ₃ SnH (5 equiv)	xilenos	144	4	*

*No se consume totalmente la materia prima.

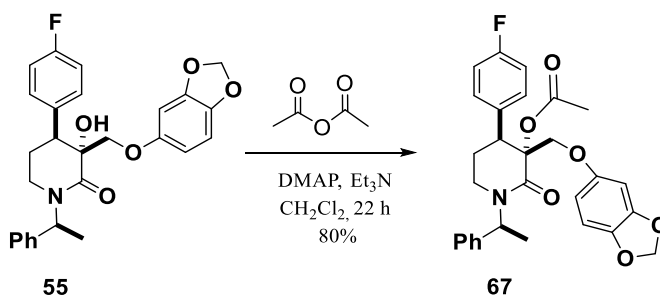
Tabla 3. Condiciones de reacción para la formación del radical catiónico

El primer ensayo realizado con el dietilfosfato **65** se lleva a cabo utilizando AIBN e Bu₃SnH como iniciador y propagador de radicales libres, respectivamente; en tolueno a reflujo. Al monitorear el curso de la reacción por CCF solo se observa la materia prima; no hubo conversión hacia un posible producto. Se decide entonces realizar un ensayo con un iniciador de radicales libres más eficiente y se prueba al ACCN (entrada **65^b**) obteniendo un

resultado similar, incluso al aumentar los equivalentes de ACCN y de Bu_3SnH (entrada 65^c).

Pensando que para generar el radical catiónico sería necesario promover la salida del grupo fosfatoxi hicimos los ensayos con el difenilfosfato **66**, ya que de esta forma el anión resultante de la β -fragmentación tendría dos grupos fenilo que estabilizarían la carga negativa del anión. El ensayo realizado en tolueno (entrada 66^e) resulta en la recuperación de la materia prima. Pensando en que al proporcionarle mayor energía al sistema sería posible alcanzar la generación del radical catiónico llevamos a cabo una prueba en xileno sin obtener los resultados deseados (entrada 66^f).

Ya que el yoduro de samario(II) (SmI_2), se utiliza para la desoxigenación de acetilos α -carbonilos⁴⁷ decidimos cambiar de estrategia y probar a los sustratos **65**, **66** y al derivado acetilado **67** con yoduro de samario(II). Preparamos el derivado acetilado **67** tratando al alcohol **55** con anhídrido acético en presencia de NEt_3 y DMAP (Esquema 30).



Esquema 30. Obtención del precursor acetilo 67

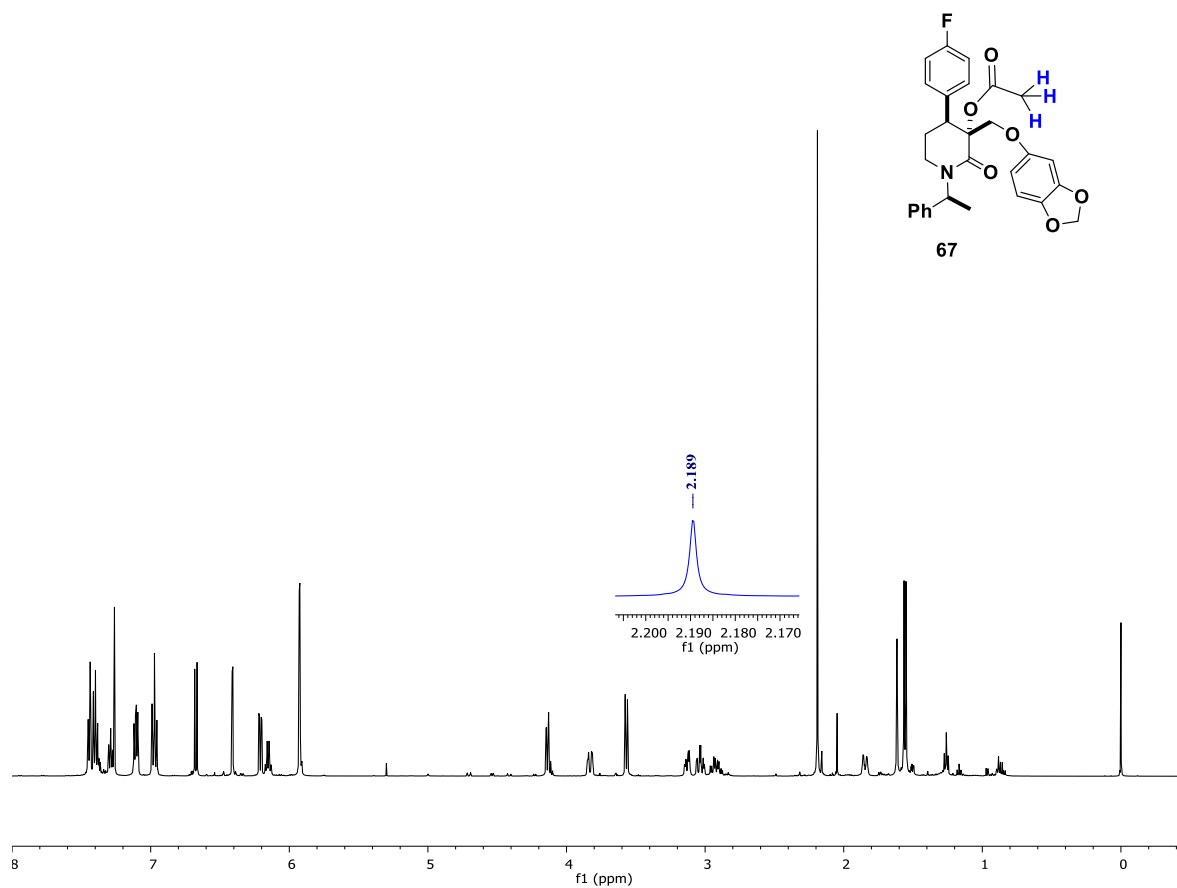
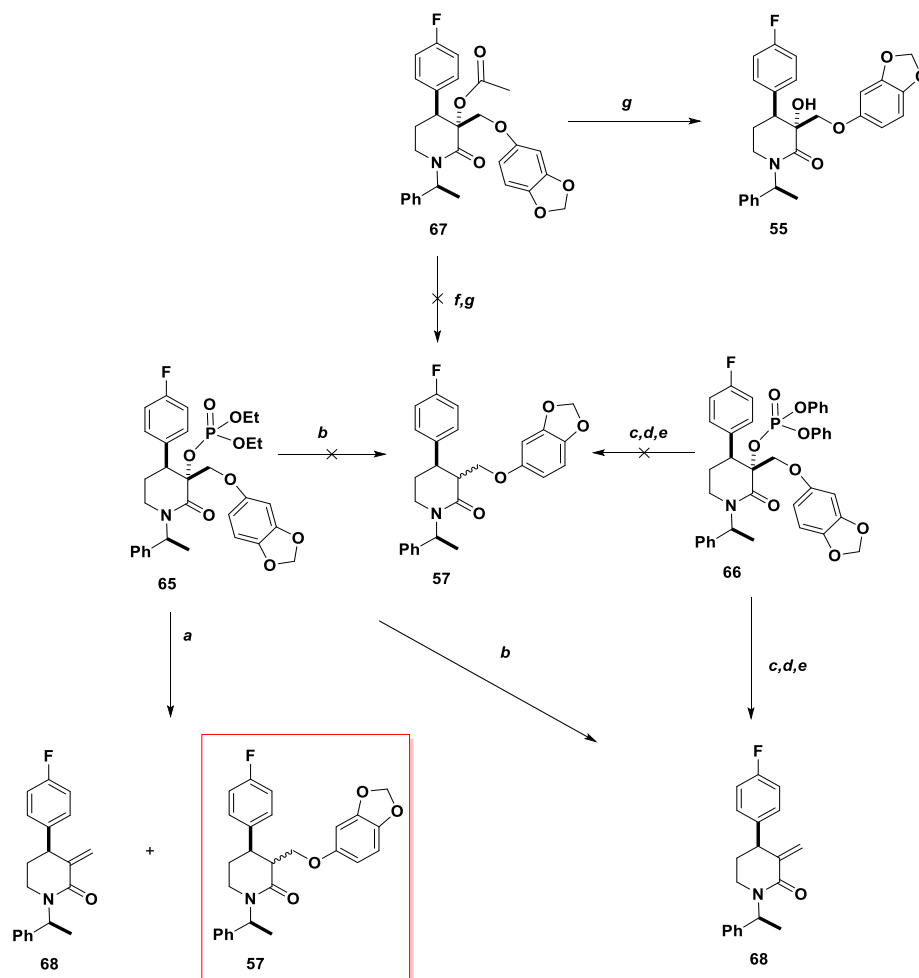


Figura 13. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto **67**

Estos tres precursores **65**, **66** y **67** se someten a las condiciones de reacción que se resumen en la **Tabla 4**.



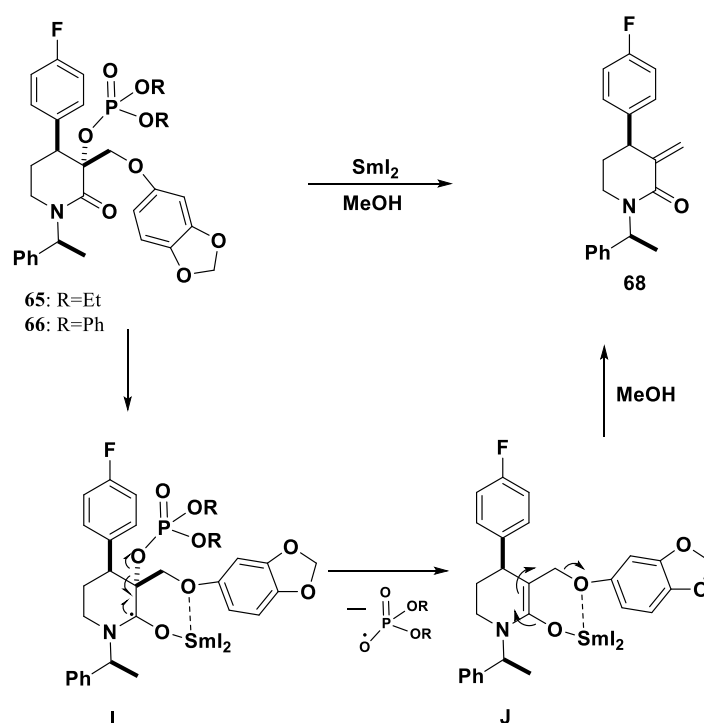
Esquema 31. Aplicación del yoduro de samario(II) para la desoxigenación del alcohol terciario

Entradas	Reactivos	Disolvente	T (°C)	t (h)	Producto
65^a	SmI ₂ (2 equiv)/MeOH (5 equiv)	THF	ta	1	68 + 57
65^b	SmI ₂ (1.5 equiv)/MeOH (5 equiv)	THF	0 a ta	16	68
66^c	SmI ₂ (2.5 equiv)/MeOH (5 equiv)	THF	-78	2	68*
66^d	SmI ₂ (5 equiv)/MeOH (5 equiv)	THF	-78	1	68*
66^e	SmI ₂ (5 equiv)/MeOH (5 equiv)	THF (diluida)	-78	2	68*
67^f	SmI ₂ (2.0 equiv)/MeOH (5 equiv)	THF	-78	2	*
67^g	SmI ₂ (3 equiv)/MeOH (5 equiv)	THF	ta	4	55

*No hubo consumo total de la materia

Tabla 4. Condiciones de reacción para la desoxigenación del alcohol terciario utilizando yoduro de samario(II)

El empleo del yoduro de samario(II) para realizar la reacción de desoxigenación no es efectiva como se esperaba aunque arroja resultados interesantes. Como se puede ver en la **Tabla 4**, cuando se emplean los precursores **65** y **66** a diferentes temperaturas se obtiene el producto de eliminación; esto es debido a la coordinación del yoduro de samario(II) entre el oxígeno del carbonilo y el oxígeno del ariléter, lo que permite generar un radical en el átomo de carbono del carbonilo que a su vez genera al enolato **I** debido a la β -fragmentación del enlace C-O. El codisolvente interviene para generar el carbonilo llevándose a cabo la eliminación del grupo éter (**Esquema 32**).



Esquema 32. Mecanismo de reacción para la generación del producto de eliminación

La estrategia aplicada (entrada 65^a) genera el resultado esperado aunque en cantidades mínimas, pero suficiente para aislar e identificar al producto de desoxigenación

57. En el espectro de RMN- ^1H se aprecia la señal para H_3 en 2.8 ppm como una señal múltiple; además de que la sustitución del grupo hidroxilo terciario en C3 por un H tiene como consecuencia el acoplamiento de los H_7 exocíclicos con H_3 dando lugar a una señal dd en aproximadamente 4.6 ppm y en 3.8 ppm.

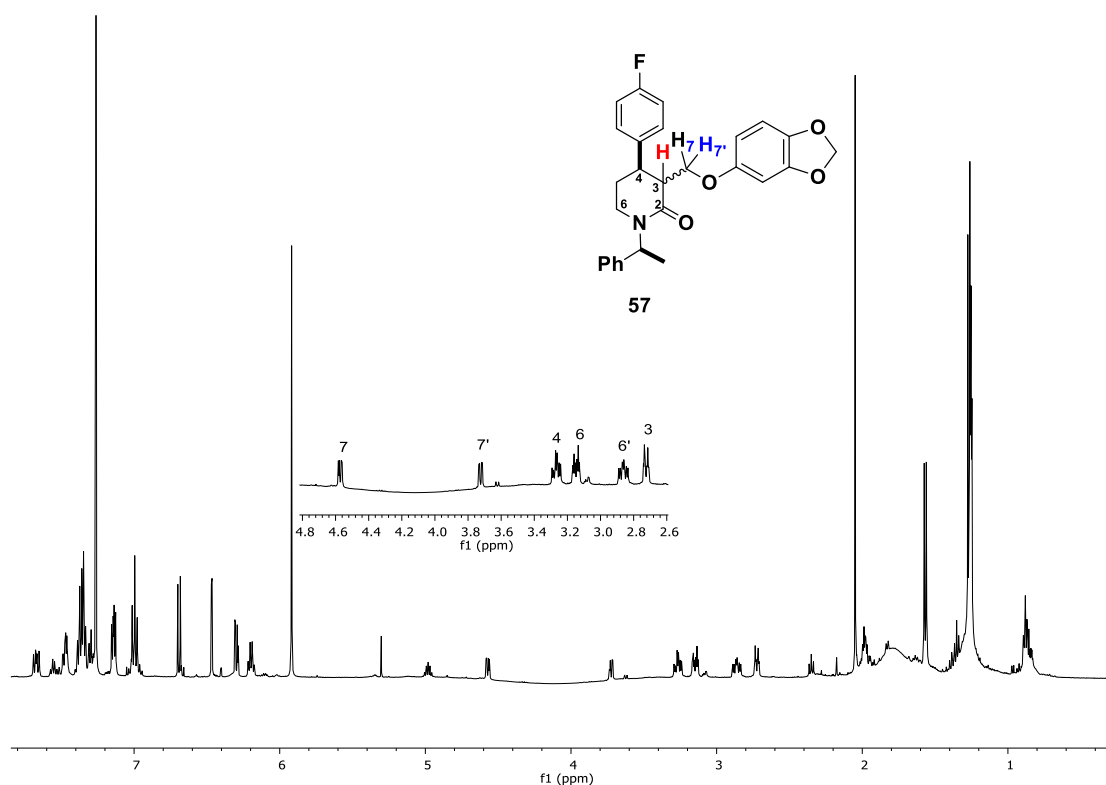


Figura 14. Espectro de RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto 57

Hasta este momento se logra la obtención del producto de desoxigenación, los futuros esfuerzos sintéticos estarán dirigidos hacia la optimización del método y una vez logrado este objetivo se llevarán a cabo la reducción del grupo carbonilo de amida y la subsecuente remoción del auxiliar quiral para completar la síntesis de (-)-1.

5. CONCLUSION

Se logró construir el anillo piperidínico funcionalizado en las posiciones C3 y C4 sin el uso de metales pesados, con una eficiente metodología que ofrece un excelente rendimiento (97%, cuantitativo). Asimismo se pudo aplicar satisfactoriamente la reacción de oxidación tandem de aminas terciarias alílicas para la obtención de 2,3-epoxiamidas, llevándose a cabo en una piperidina alílica. De la misma manera se logró exitosamente la apertura regioselectiva del epóxido, catalizada por un sal de cobre permitiendo la adición del organocuprato en la posición C4 del anillo piperidínico. Después de muchísimos esfuerzos por llevar a cabo la desoxigenación del grupo hidroxilo terciario, se pudo obtener al producto deseado en rendimientos bajos. Sin embargo, en este extenuante proceso se pudo obtener a dos nuevas moléculas anti-Bredt que, es bien sabido, son muy difíciles de obtener.

6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

6.1 Generalidades

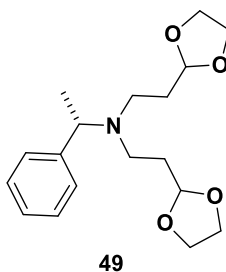
Los disolventes se secaron y destilaron según los procedimientos estándar. La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón. El material de reacción se secó previamente en una estufa a 100 °C.

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato marca Fisher Scientific sobre un porta objetos y no fueron corregidos.

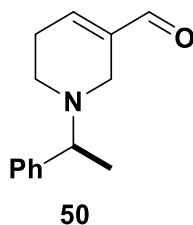
Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker-500 (500 MHz) en una disolución de CDCl_3 haciendo uso de TMS como referencia interna. Las constantes de acoplamiento se expresan como J y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales en un espectro de RMN de ^1H , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y (a) ancha.

Las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm) y se expresan en grados, las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la concentración de la muestra se expresa en g/100 mL.

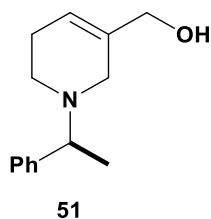
Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60, utilizando una lámpara de luz ultravioleta, una disolución de molibdato de amonio, *p*-anisaldehído y cámara de Iodo para su revelado.

(S)-N,N-bis(2-(1,3-Dioxolan-2-il)etil)-1-feniletan-1-amina

A una disolución de K_2CO_3 (14.25 g, 103.103 mmol) en 35 mL de CH_3CN , se adiciona (S)-(-)-1-feniletilamina (5.25 mL, 41.260 mmol) y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (11.37 mL, 94.895 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 12 h a reflujo. Una vez finalizada, se lleva a temperatura ambiente, las sales son filtradas por gravedad con acetato de etilo y el disolvente se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica en cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 4:1 hexano/acetato de etilo. Líquido viscoso amarillento. Rendimiento 90%. $[\alpha]_D^{20} = +3.86$ ($c = 1.0$, CH_3Cl); **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.34 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.78 (td, $J = 7.6$, 4.8 Hz, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.82 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.90 (m, 4H), 4.82 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.28 (m, 5H); **NMR ^{13}C** (126 MHz, $CDCl_3$) δ : 16.6, 32.1, 45.0, 59.1, 64.5, 64.6, 103.3, 126.4, 127.5, 127.8, 143.9.

(S)-1-(1-Feniletil)-1,2,5,6-tetrahidropiridina-3-carbaldehído

A una disolución de **49** (8.00 g, 24.889 mmol) en 8 mL de 1,4-dioxano y 8 mL de HCl 5N se lleva a reflujo durante 1.5 h. Finalizada la reacción se adiciona 20 mL de H₂O y lentejas de NaOH hasta alcanzar un pH=8. A la mezcla de reacción se le hacen extracciones con acetato de etilo (5 x 20 mL), se seca en Na₂SO₄ y finalmente se concentra a presión reducida. Rendimiento cuantitativo. Líquido café oscuro. $[\alpha]_D^{20} = +30.13$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **NMR** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.40 (m, 3H), 2.66 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.57 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.3 (m, 5H), 9.41 (s, 1H); **NMR** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ : 19.6, 27.6, 46.5, 46.6, 64.4, 127.1, 127.5, 128.3, 140.3, 143.0, 148.9, 192.5.

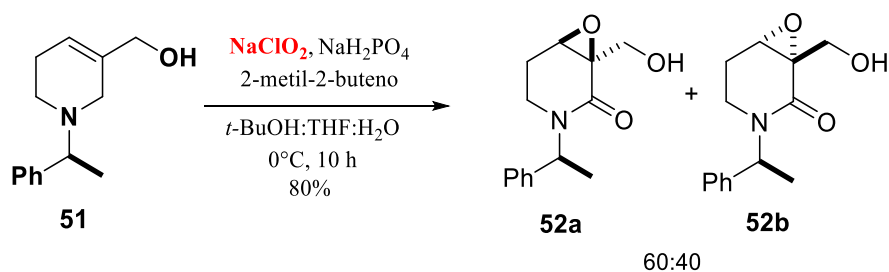
(S)-(1-(1-Feniletil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metanol

En un matraz de bola se adiciona el carbaldehído **50** (4.93 g, 22.898 mmol) y 25 mL de MeOH a éste se coloca un baño de hielo y se deja en agitación hasta alcanzar el equilibrio. Se adiciona lentamente NaBH₄ (1.732 g, 45.783 mmol) y al transcurrir 30 min, el exceso de disolvente se concentra a presión reducida. Se agrega 25 mL de H₂O destilada y se hacen extracciones con acetato de etilo (4 x 25 mL). Se seca en Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Rendimiento cuantitativo. Líquido anaranjado.

$[\alpha]_D^{20} = +7.39$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **NMR** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.12 (m, 2H), 2.34 (ddd, $J = 11.2, 7.6, 5.2$ Hz, 1H), 2.60 (dt, $J = 11.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.49 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 5.71 (m, 1H), 7.3 (m, 5H); **NMR** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ : 19.8, 25.7, 47.2, 50.5, 64.4, 65.09, 120.9, 126.9, 127.6, 128.1, 136.5, 143.0.

Procedimiento general para la obtención de 2,3-epoxiamidas

Reacción de oxidación tándem en aminas alílicas terciarias



A una disolución de **51** (11.33 g, 52.139 mmol) en una mezcla de disolventes $t\text{-BuOH}:\text{THF}:\text{H}_2\text{O}$ (7:3:3), 365 mL, 156 mL y 156 mL) respectivamente, se adiciona NaH_2PO_4 (71.94 g, 521.342 mmol). Se coloca un baño de hielo y se agrega 90 mL de 2-metil-2-butenos. Por último se adiciona NaClO_2 (33 g, 364.882 mmol). La mezcla de reacción se extrae después de 10 h, en donde la fase orgánica se concentra a presión reducida para recuperar la mezcla de $t\text{-BuOH}:\text{THF}$. La fase inorgánica se extrae con acetato de etilo (4 x 80 mL). Se seca en Na_2SO_4 y se concentra. El crudo de reacción se purifica por medio de cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 3:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 80%. Mezcla de diastereoisomérica 60:40.

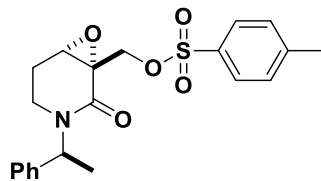
(1R,6R)-1-(Hidroximetil)-3-((S)-1-feniletil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona-52a

Líquido viscoso. $[\alpha]_D^{20} = -113.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **NMR** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.71 (ddd, $J = 14.4, 12.8, 6.0$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 12.4, 5.6$ Hz, 1H), 3.22 (td, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 5.99 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.3 (m, 5H); **NMR** ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ : 15.5, 23.8, 34.9, 50.4, 56.6, 56.8, 62.6, 126.9, 127.5, 128.4, 139.6, 167.6.

(1S,6S)-1-(Hidroximetil)-3-((S)-1-feniletil)-7-oxa-3 azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona-52b

Líquido viscoso. $[\alpha]_D^{20} = -118.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **NMR** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.94 (m, 1H), 2.21 (aparente dc, $J = 14.4, 2.8$, Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 2H), 3.27 (br, 1H), 3.54 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 5.93 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.28 (m, 5H); **NMR** ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ : 15.3, 24.0, 35.9, 50.5, 56.7, 56.8, 62.2, 127.1, 127.4, 128.4, 138.9, 167.4.

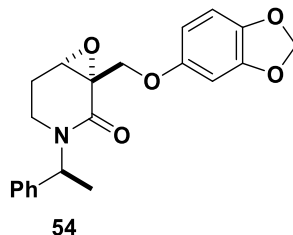
((1*S*,6*S*)-2-oxo-3-((*S*)-1-Feniletil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-1-il)metil 4-metilbencenosulfonato



53

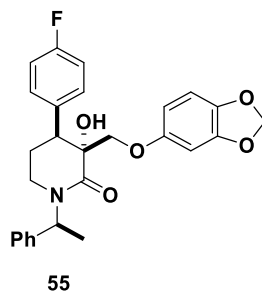
En un matraz de bola que contiene una disolución de la epoxiamida **52b** (1.04 g, 4.200 mmol) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (1.044 g, 5.480 mmol) en 11 mL de CH₂Cl₂ en agitación, se agrega trietilamina (0.881 mL, 6.30 mmol). Después de 14 h a la mezcla de reacción se le adiciona 10 mL de H₂O y se hacen extracciones con acetato de etilo (4 x 15 mL). Se seca en Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El crudo de reacción se purifica por medio de cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 4:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 82%. Sólido blanco cristalino. *Pf* = 75-78 °C; $[\alpha]_D^{20} = -78.10$ (*c* = 1.0, CHCl₃); **NMR** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.92 (ddd, *J* = 15.0, 12.0, 7.0 Hz, 1H), 2.24 (aparente dc, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.78 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 3Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.90(c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); 7.82 (d, *J* = 8.5Hz, 2H) ; **NMR** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ:15.4, 21.7, 23.8, 35.9, 50.7, 55.2, 56.0, 66.2, 127.2, 127.5, 128.1, 128.5, 129.9, 132.4, 139.0, 145.0.

(1*S*,6*S*)-1-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-3-((*S*)-1-feniletil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona



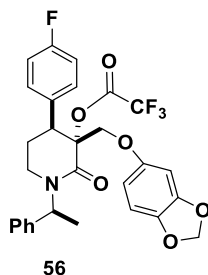
A una disolución de sesamol (0.662 g, 4.720 mmol) e hidruro de sodio (0.479 g, 19.966 mmol, 60%) en 40 mL de DMF a 60 °C después de estar en agitación 30 min, se adiciona una disolución del tosilato **53** (1.604 g, 3.998 mmol) en 40 mL de DMF. Transcurridas 2.5 h, a la mezcla de reacción se le añade lentamente 100 mL de H₂O y después 100 mL de CH₂Cl₂. Se extrae para separar las fases y a la fase orgánica se le hacen extracciones con H₂O (5 x 100 mL). Se seca en Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 4:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 70%. Sólido blanco. Pf = 105–107 °C; $[\alpha]_D^{20} = -88.3$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂); **NMR** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.49 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.87 (m, 1H), 2.25 (dq, $J = 14.4, 2.8$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 5.98 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (m, 5H); **NMR** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 15.4, 23.9, 35.9, 50.5, 55.6, 56.2, 65.2, 98.4, 101.1, 106.0, 107.8, 127.2, 127.4, 128.4, 139.1, 141.8, 148.0, 153.9, 166.2.

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



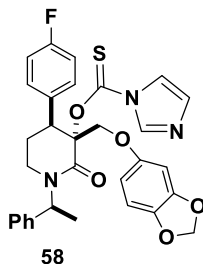
A una disolución de compuesto **54** (1.03 g, 2.803 mmol) y trifluorometanosulfonato de cobre(II) (1.52 g, 4.202 mmol) en 23 mL de THF, se adiciona lentamente gota a gota bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (7.00 mL, 14.014 mmol, 2M en THF). Después de 16 h a la mezcla de reacción se le adiciona 25 mL de disolución sat. de NH₄Cl lentamente. Se hacen extracciones con acetato de etilo (6 x 40 mL), se seca en Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 7:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 90%. Sólido blanco. Pf = 58-60 °C; $[\alpha]_D^{20} = +34.15$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **NMR** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.86 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.94 (dtd, $J = 13.5, 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.26 (dd, $J = 14.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.89 (a, 1H), 5.90 (m, 2H), 6.11 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (aparente t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.37 (aparente dd, $J = 9.0, 5.5$ Hz, 2H), 7.37 (m, 5H); **NMR** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ: 15.3, 23.8, 41.0, 46.2, 51.3, 72.1, 73.4, 97.7, 101.1, 105.4, 107.9, 114.8, 115.0, 127.5, 127.5, 128.5, 130.0, 130.1, 134.7, 134.7, 139.1, 141.9, 148.2, 153.2, 160.9, 162.9, 172.1.

(3*R*,4*S*)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-3-il 2,2,2-trifluoroacetato



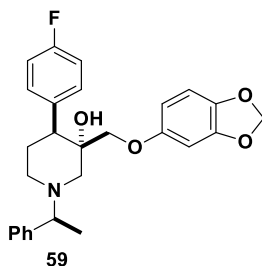
En un matraz de bola se adiciona el compuesto 55 (34 mg, 0.073 mmol) y DMAP (4 mg, 0.032 mmol) y se disuelve en 7 mL de CH₂Cl₂ dejándose en agitación. A la mezcla de reacción se le agrega trietilamina (0.102 mL, 0.733 mmol) y se coloca un baño de hielo. Por último se adiciona lentamente gota a gota anhídrido trifluoroacético (51 µL, 0.366 mmol). Después de 10 min se retira el baño de hielo y se deja a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se agrega 20 mL de disolución buffer pH=7.2 y se hacen extracciones con acetato de etilo (4 x 30 mL), se seca en Na₂SO₄ y se concentra el exceso de disolvente a presión reducida. Líquido viscoso amarillento.

***O*-((3*R*,4*S*)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-3-il) 1*H*-imidazol-1-carbotionato**

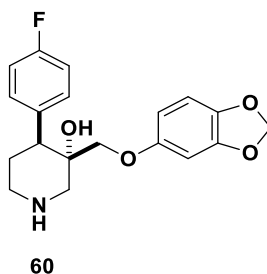


A una disolución de compuesto **55** (0.100 g, 0.215 mmol) e hidruro de sodio (0.038 g, 0.970 mmol, 60%) en 4 mL de THF, después de estar en agitación por 15 min, se le adiciona lentamente a la mezcla de reacción una disolución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (0.115 g, 0.645 mmol) en 2 mL de THF. Después de 2 horas se adiciona 3 mL de disolución sat. de NH₄Cl. Se hacen extracciones con acetato de etilo (4 x 10 mL). Se seca en Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. Líquido amarillento

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

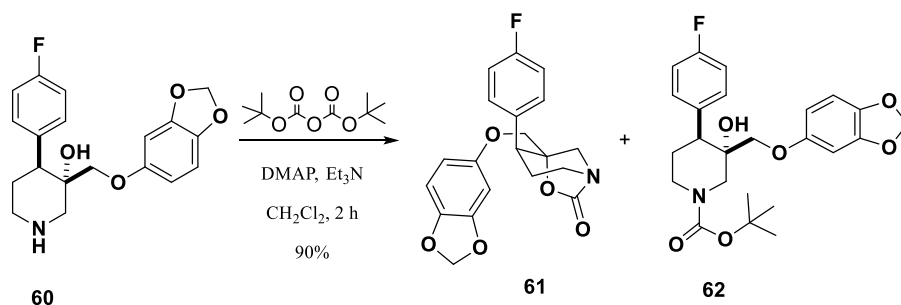


A una disolución de alcohol terciario **55** (0.529 g, 1.14 mmol) en 10 mL de THF a reflujo, se adiciona gota a gota BH_3SMe_2 (3.424 mL, 6.848 mmol, 2 M en THF). Después de 5.5 h de estar a reflujo, se apaga el calentamiento y a temperatura ambiente se adiciona a la mezcla de reacción gotas de MeOH hasta que ésta deja de producir burbujeo. Se concentra a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 7:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 82%. Sólido blanco. Pf = 138-140 °C; $[\alpha]_D^{20} = +73.75$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **NMR ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.74 (m, 1H), 2.05 (td, $J = 13.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.15 (td, $J = 11.5, 2.5$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.32 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.56 (c, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.19 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (m, 5H); **NMR ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ : 18.1, 28.3, 49.4, 51.3, 57.4, 63.4, 69.4, 72.5, 98.3, 101.1, 106.0, 107.8, 114.6, 114.7, 126.8, 127.4, 128.1, 130.4, 130.5, 135.7, 135.8, 141.8, 143.8, 148.0, 154.0, 160.8, 162.7.

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

A una disolución de compuesto **59** (0.247 g, 0.549 mmol) e Pd(OH)₂ (0.247g, 100%) en 10 mL de acetato de etilo, se le adiciona 5 gotas de AcOH. La mezcla de reacción se coloca dentro de un hidrogenador y se lleva a 100 Psi. Después de 8 h, la mezcla de reacción se filtra en célita y el exceso de disolvente se concentra. A la disolución que se obtiene se le agrega gotas de disolución saturada de NaOH hasta alcanzar un pH neutro. Se hacen extracciones con acetato de etilo (4 x 10 mL). Se seca en Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por medio de cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 9.5:5 CH₂Cl₂/MeOH. Rendimiento 89%. Líquido viscoso café. $[\alpha]_D^{20} = +64.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **NMR** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.84 (aparente dc, $J = 13.0$ Hz, 3H, 1H), 2.06 (aparente cd, $J = 13.5$, 4.5 Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.79 (td, $J = 12.0$, 3.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 13.0$, 4.0 Hz, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.43 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 6.21 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 6.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 8.5$, 5.5 Hz, 2H). **NMR** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ : 14.1, 14.2, 21.0, 22.6, 28.8, 31.5, 46.5, 49.7, 50.8, 53.4, 54.3, 60.4, 69.0, 98.1, 101.1, 105.9, 107.8, 114.6, 114.8, 130.4, 130.5, 135.6, 135.6, 141.9, 148.1, 153.8, 160.8, 162.7.

Obtención del compuesto biciclo **61** a partir de una reacción de protección con Boc₂O

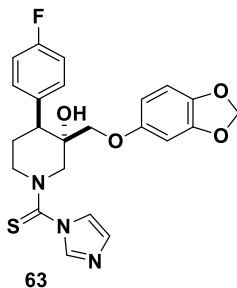


A una disolución de compuesto **60** (0.110 g, 0.318 mmol), di-*t*-butildicarbonato (0.104 g, 0.476 mmol) y DMAP (7 mg, 0.057 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂, se le adiciona trietilamina (44 µL, 0.316 mmol). A la mezcla de reacción se le agrega 1 mL de H₂O después de 2 h de reacción. Se hacen extracciones con acetato de etilo (5 x 10 mL) y se seca en Na₂SO₄, finalmente se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por medio de cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 5:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 90% Mezcla de productos **61:62** (4:1).

(1*R*,4*S*,5*S*)-5-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octan-7-ona-61

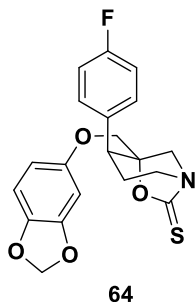
Sólido cristalino. Pf = 116-119 °C; **NMR** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.83 (aparente dc, $J = 13.5$ Hz, 3.5Hz, 1H), 2.06 (aparente cd, $J=13.5$, 5.0 Hz, 1H), 2.75 (aparente dd, $J = 13.0$, 1.5 Hz, 1H), 2.83(a, 1H), 3.01 (dd, $J = 13.5$, 4.0 Hz, 1H) 3.43 (a, 1H), 3.92 (d, $J = 8.5$, 1H), 4.39 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 8.5$, 3.0 Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.01 (aparente t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (aparente dd, $J = 8.5$, 5.5 Hz, 2H). **NMR** ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ : 28.2, 43.4, 49.3, 51.5, 66.9, 71.5, 79.9, 97.8, 101.2, 105.3, 107.8, 114.7, 114.9, 130.5, 130.6, 134.9, 142.0, 148.2, 153.5, 154.4, 160.9, 162.8.

((3*S*,4*S*)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-3-hidroxipiperidin-1-il)(1*H*-imidazol-1-il)metanotiona



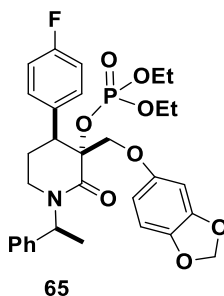
A una disolución de **60** (31 mg, 0.089 mmol) y 1,1'-tiocarbonildiimidazol (17 mg, 0.095 mmol) en 3 mL de THF, se deja en agitación durante 15 h. Finalizada la reacción se le adiciona 1 mL de disolución saturada de NH₄Cl. Por último se hacen extracciones con acetato de etilo (4 x 5 mL). Líquido viscoso amarillento.

(1*R*,4*S*,5*S*)-5-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-7-tiona



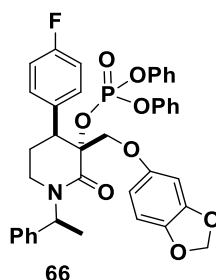
A una disolución de compuesto **63** (44 mg, 0.096 mmol) e hidruro de sodio (17 mg, 0.708 mmol, 60%) en 2 mL de THF se deja en agitación durante 12 h. Al concluir la reacción se filtra y concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por medio de cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 6:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 14%. Líquido viscoso.

(3*R*,4*S*)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-3-il dietilfosfato



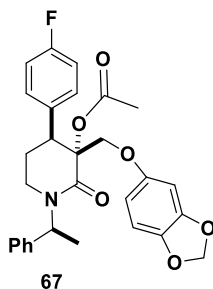
A una disolución de compuesto **55** (0.161 mg, 0.347 mmol) e hidruro de sodio (0.062 g, 2.584 mmol, 60%) en 6 mL de THF, después de estar 5 min en agitación se adiciona una disolución de dietilclorofosfato (0.250 mL, 1.732 mmol) en 3 mL de THF. Al cabo de 3 horas la mezcla de reacción se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por medio de cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 5:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 64%. Líquido viscoso. $[\alpha]_D^{20} = +61.78$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **NMR ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.35 (td, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 3H), 1.39 (td, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 3H), 1.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.87 (aparente dc, $J = 13.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.84 (tdd, $J = 13.5, 10.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 5.92 (m, 2H), 6.10 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.21 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (aparente t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.52 (m, 2H); **NMR ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ : 15.2, 16.0, 16.1, 16.1, 26.8, 41.8, 47.6, 51.6, 63.8, 63.8, 64.5, 64.6, 71.6, 71.7, 82.3, 82.3, 97.9, 101.2, 105.7, 108.0, 114.9, 115.1, 127.2, 127.9, 128.5, 130.4, 130.5, 130.4, 130.5, 134.4, 134.4, 139.1, 142.1, 148.2, 153.0, 161.0, 163.0, 167.4, 167.4.

(3*R*,4*S*)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-((*S*)-1-feniletil)piperidin-3-il difenilfosfato

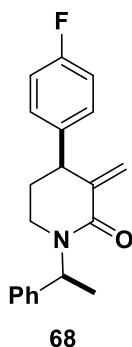


A una disolución de **55** (0.347 g, 0.748 mmol) e hidruro de sodio (0.134 g, 3.368 mmol, 60%) en 8 mL de THF, después de estar en agitación 5 min, se adiciona gota a gota cloruro de difenilfosforilo (0.776 mL, 3.743 mmol). Después de 2.5 h de reacción. La disolución se filtra y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica en cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 5:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 61%. Líquido viscoso. $[\alpha]_D^{20} = -5.62$ ($c = 1.0$, CHCl_3) **NMR ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.90 (aparente dc, $J = 13.5$, 3.5 Hz, 1H), 2.79 (dtd, $J = 13.5$, 11.5, 5.5 Hz, 1H), 3.06 (ddd, $J = 13.0$, 11.5, 4.0 Hz, 1H), 3.12 (ddd, $J = 13.0$, 5.5, 3.0 Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 13.0$, 4.0 Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.92 (m, 2H), 6.16 (c, $J = 7.0$, 1H), 6.20 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.85 (aparente t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.12 (aparente dd, $J = 8.5$, 5.0 Hz, 2H), 7.35 (m, 5H). **NMR ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ : 15.2, 26.7, 41.5, 47.8, 51.6, 71.1, 71.2, 84.4, 84.5, 98.0, 101.3, 105.8, 108.0, 115.1, 115.3, 120.1, 120.2, 120.7, 120.7, 125.2, 125.3, 127.4, 127.9, 128.5, 129.5, 129.9, 130.3, 130.4, 133.9, 133.9, 138.9, 142.3, 148.3, 150.6, 150.7, 150.9, 151.0, 152.9, 161.0, 163.0, 166.3, 166.3.

(3*R*,4*S*)-3-((Benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)-2-oxo-1-((*S*)-1-fenil)piperidin-3-il acetato

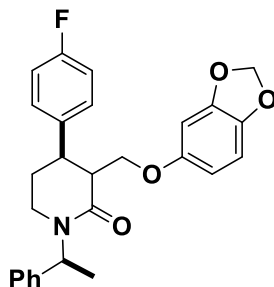


A una disolución de **55** (56 mg, 0.126 mmol) y DMAP (15.4 mg, 0.126 mmol) en 5 mL de CH₂Cl₂, se adiciona trietilamina (0.352 mL, 2.528 mmol) y anhídrido acético (0.239 mL, 2.528 mmol). Después de 22 h a la mezcla de reacción se le adiciona 10 mL de disolución sat. de NaHCO₃, se hacen extracciones con acetato de etilo (4 x 10 mL), se seca en Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 5:1 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 80%. Líquido viscoso. $[\alpha]_D^{20} = +12.27$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **NMR** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.85 (aparente, dc, $J = 13.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.93 (dtd, $J = 13.5, 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.03 (td, $J = 13.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.13 (ddd, $J = 12.5, 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.83 (dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.92 (m, 2H), 6.15 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.91 (aparente t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.10 (aparente dd, $J = 8.5, 5.5$ Hz, 2H), 7.35 (m, 5H); **NMR** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ : 15.3, 21.5, 26.1, 41.6, 44.6, 50.9, 71.0, 79.6, 97.8, 101.2, 105.5, 108.0, 115.2, 115.3, 127.2, 127.8, 128.4, 129.9, 130.0, 134.5, 134.6, 139.3, 142.1, 148.2, 153.0, 161.0, 163.0, 167.3, 169.4.

(S)-4-(4-Fluorofenil)-3-metilen-1-((S)-1-feniletil)piperidin-2-ona

A una disolución de **65** (32 mg, 0.053 mmol) en 0.89 mL de THF (disolvente desgasado) y MeOH anhidro (10.8 μ L, 0.249 mmol), se adiciona gota a gota SmI₂ (1.063 mL, 0.106 mmol, 0.1 M en THF). Se deja en agitación a temperatura ambiente. Después de una hora, se le adiciona a la mezcla de reacción 4 mL de disolución saturada de NH₄Cl y se extrae con acetato de etilo (4 x 10 mL). Se seca en Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por medio de cromatografía en columna con gel de sílice en un sistema 7:2 hexano/acetato de etilo. Rendimiento 82%. Sólido café claro. *Pf* = 122-125 °C; $[\alpha]_D^{20} = -183.11$ (*c* = 1.0, CHCl₃); **NMR** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.83 (ddd, *J* = 12.5, 7.0, 5.5 Hz, 1H), 3.08 (ddd, *J* = 12.0, 6.5, 5.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 7.5, 5.0 Hz, 1H), 5.13 (aparente t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.21 (c, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (aparente t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 8.5, 5.0 Hz, 2H), 7.32 (m, 5H); **NMR** ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ : 15.2, 30.3, 39.4, 44.2, 50.7, 115.3, 115.5, 124.6, 127.3, 127.4, 128.4, 129.2, 129.2, 138.0, 138.0, 140.0, 141.1, 160.6, 162.6, 163.7.

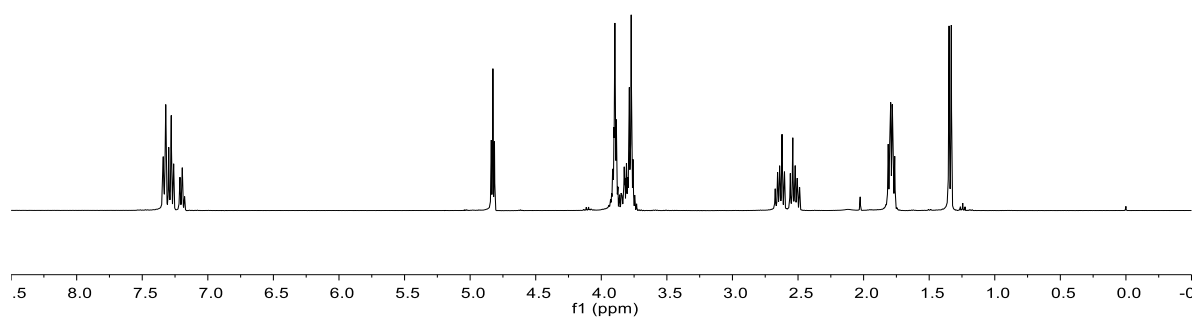
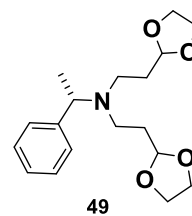
(4R)-3-((benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenyl)-1-((S)-1-feniletil)piperidin-2-ona



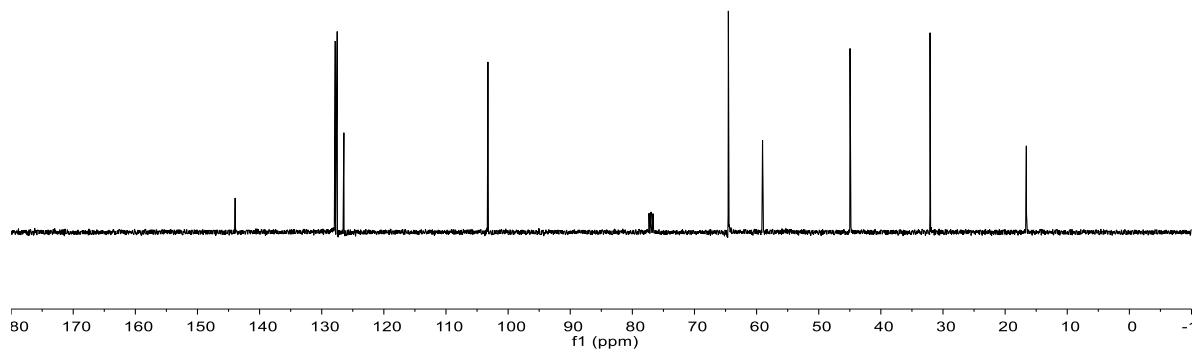
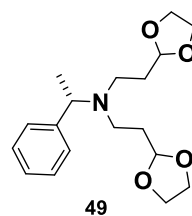
57

NMR ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.98 (m, 2H), 2.72 (dt, $J = 10.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.89 (ddd, $J = 12.5, 10.5, 4.5$ Hz, 1H), 3.14 (dt, $J = 12.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.27 (td, $J = 11.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 8.5, 3.0$ Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 6.20 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.30 (dd, $J = 8.5, 2.5$, 1H), 6.47 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.14 (aparente t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.00 (aparente dd, $J = 8.5, 5.0$ Hz, 2H), 7.35 (m, 5H); **NMR ^{13}C** (126 MHz, CDCl_3) δ : 15.2, 30.3, 39.4, 44.2, 50.7, 115.3, 115.5, 124.6, 127.3, 127.4, 128.4, 129.2, 129.2, 138.0, 138.0, 140.0, 141.1, 160.6, 162.6, 163.7.

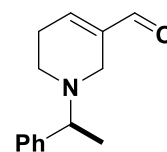
6.2 ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLAR DE HIDRÓGENO (^1H) Y CARBONO (^{13}C)



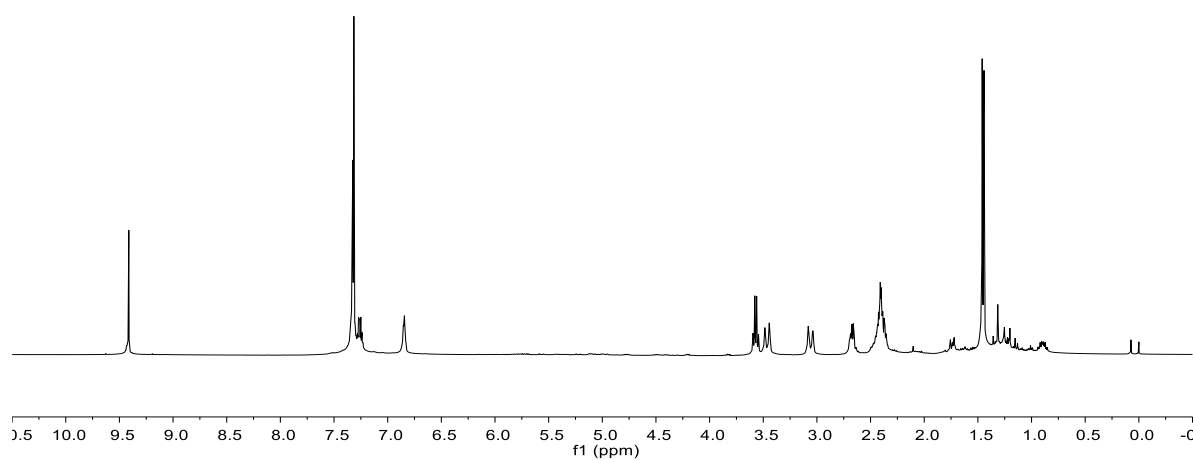
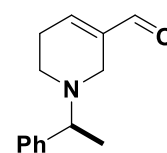
Espectro 1.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 49



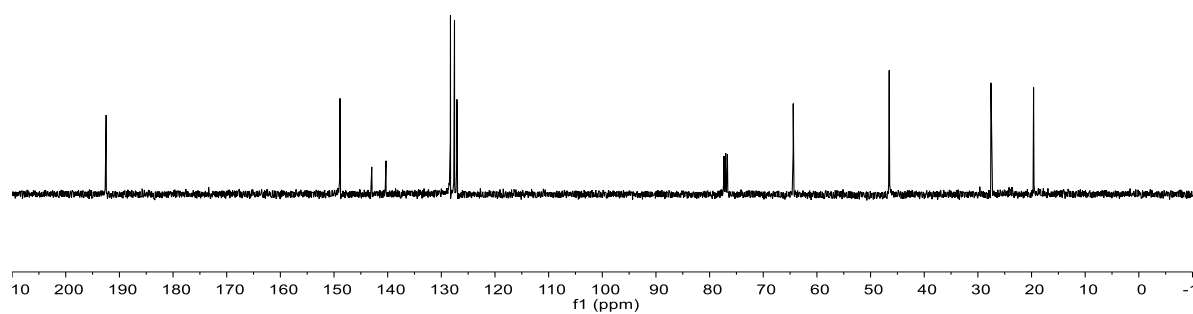
Espectro 2.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 49

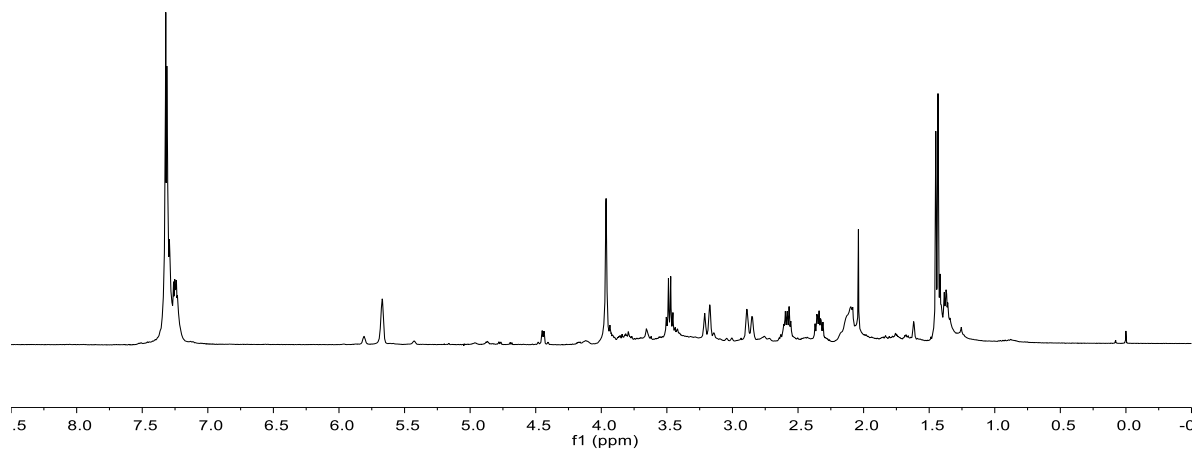
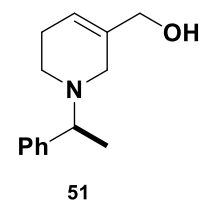


50

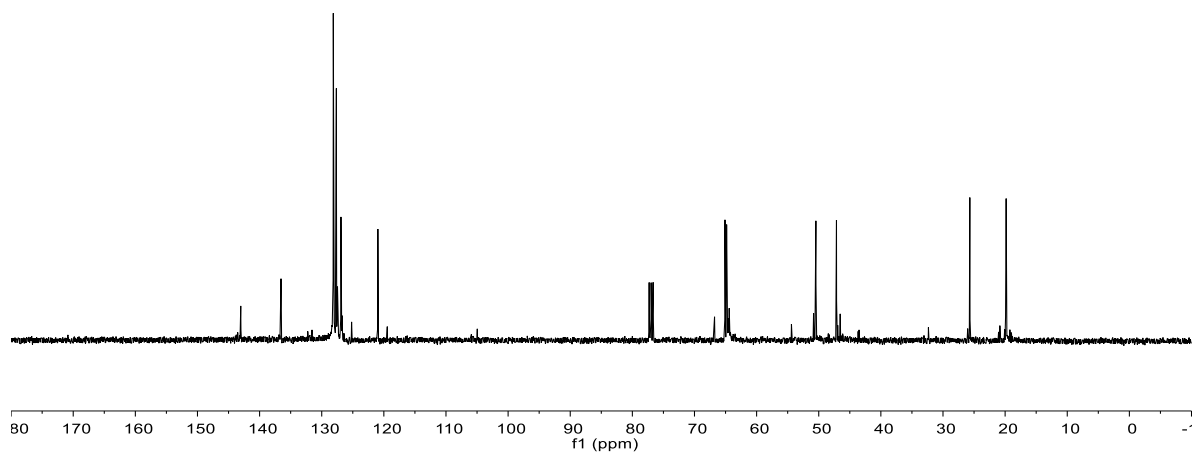
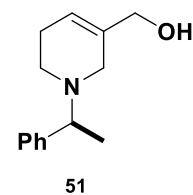
***Espectro 3.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 50***

50

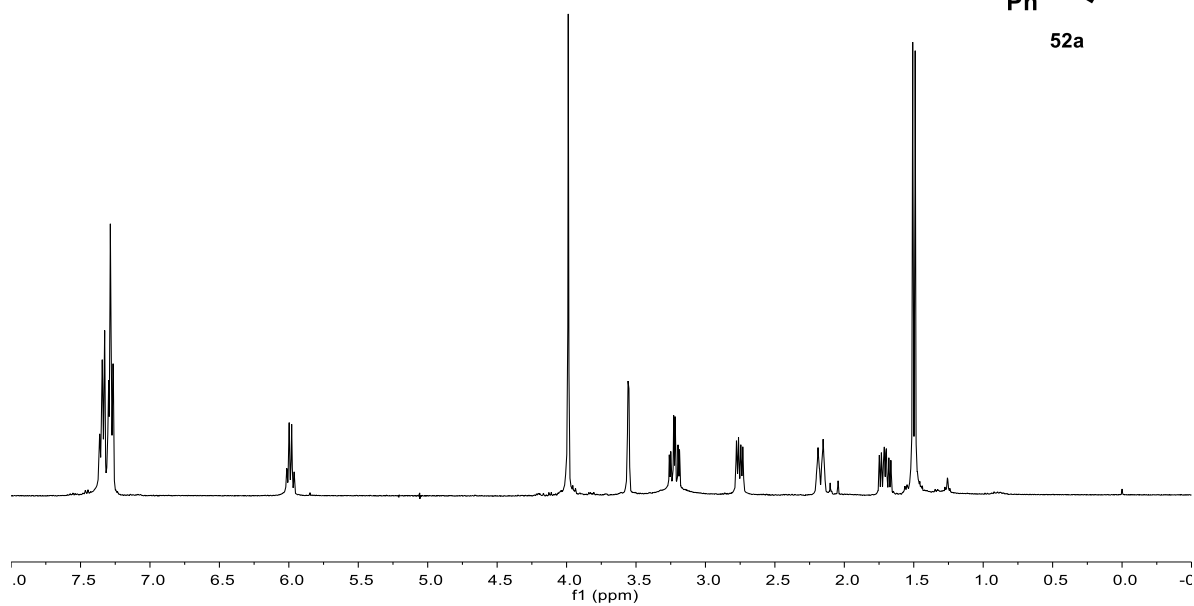
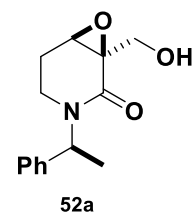
***Espectro 4.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 50***



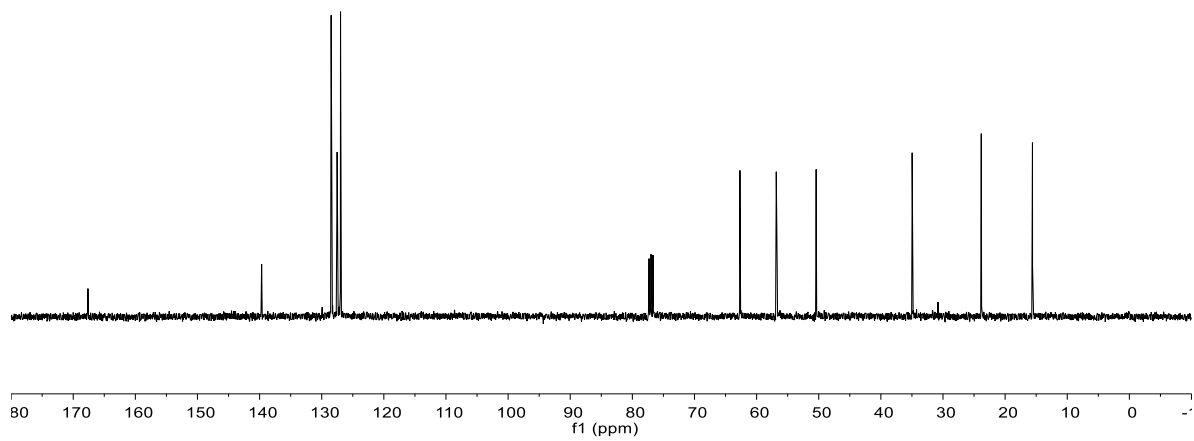
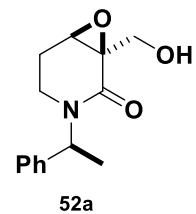
Espectro 5.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 51



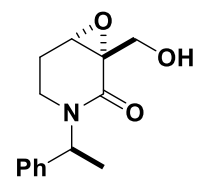
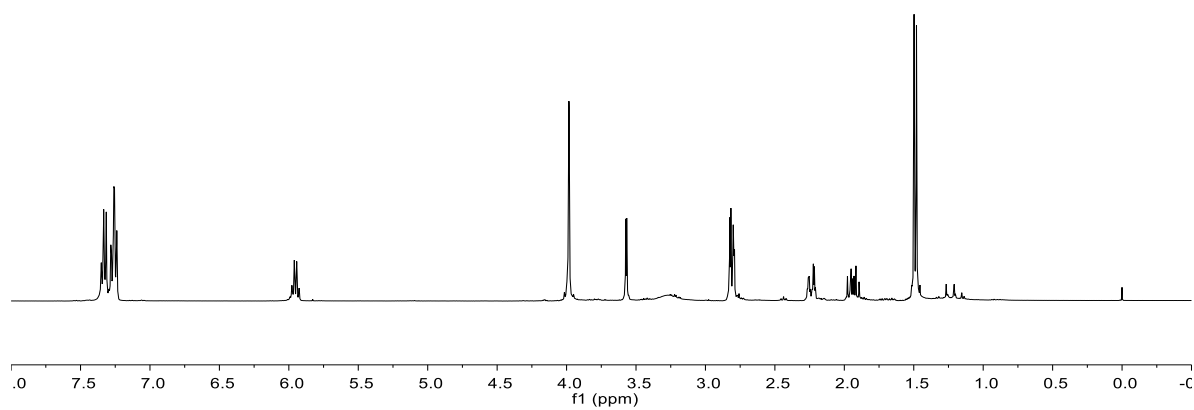
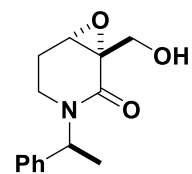
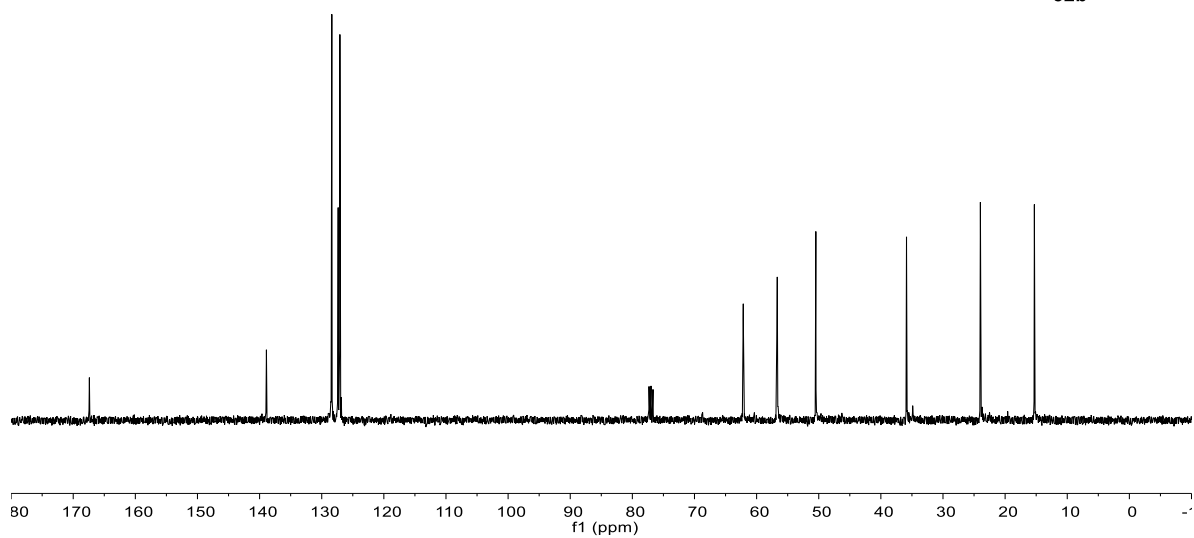
Espectro 6.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 51

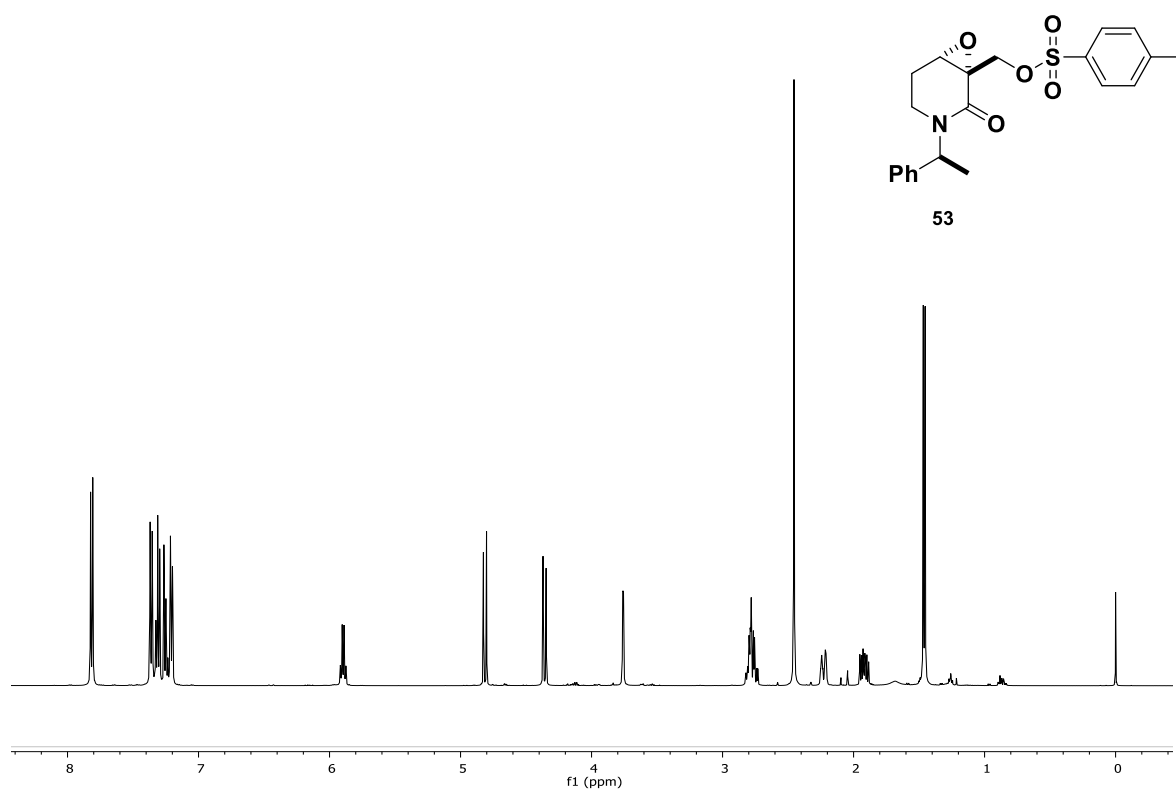


Espectro 7.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 52a

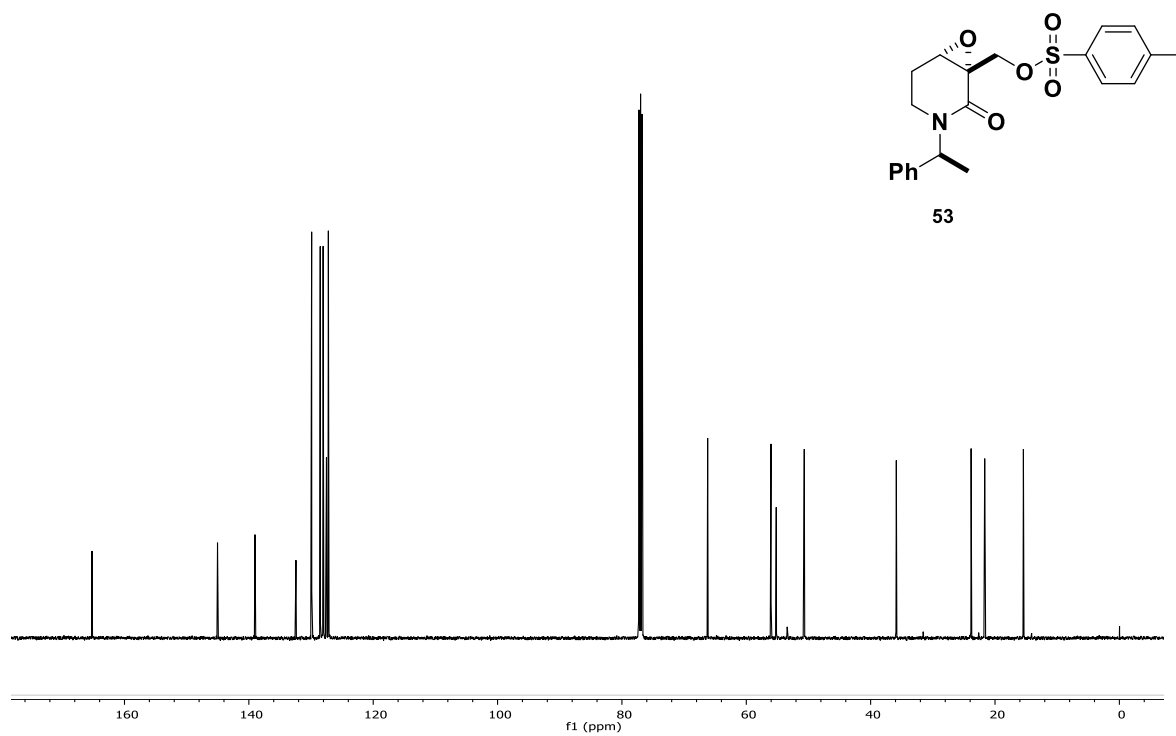


Espectro 8.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 52a

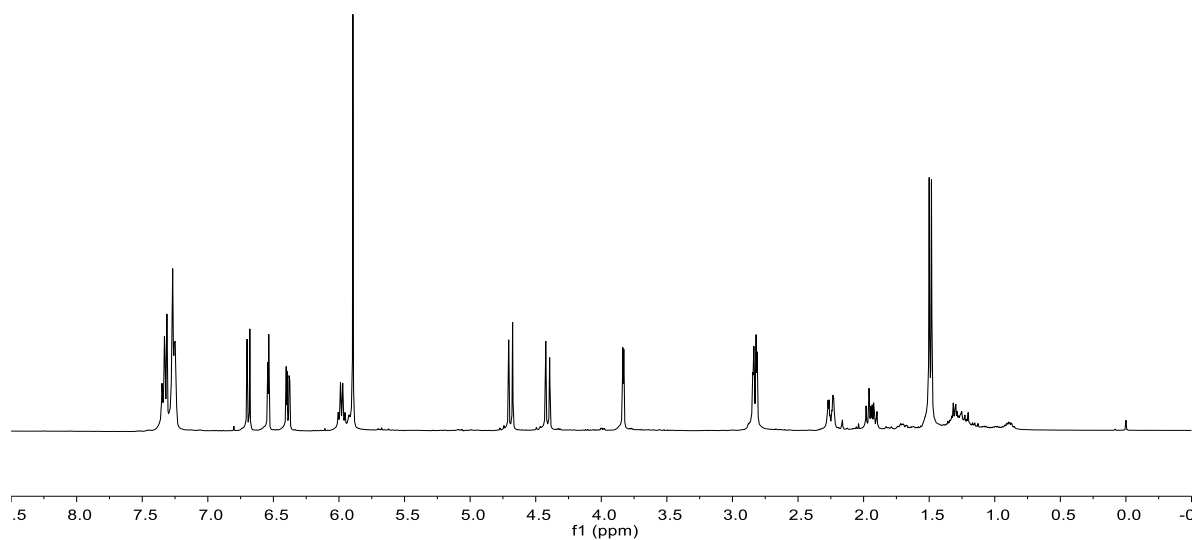
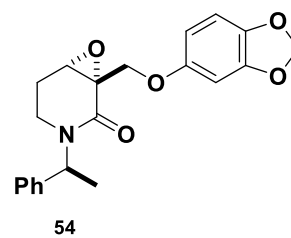
**52b****Espectro 9.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 52b****52b****Espectro 10.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 52b**



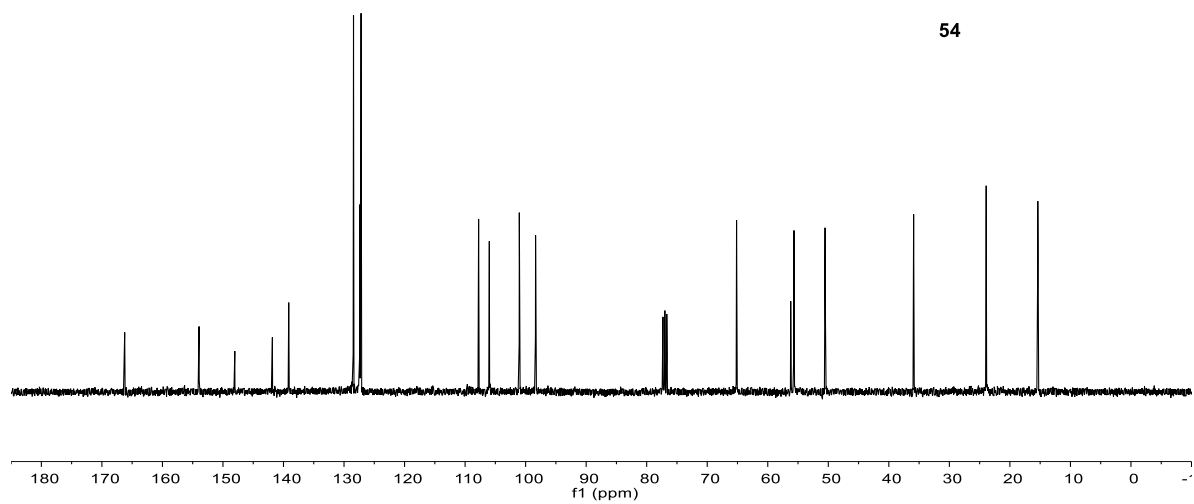
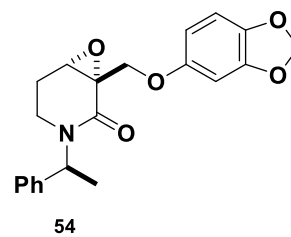
Espectro 11.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 53



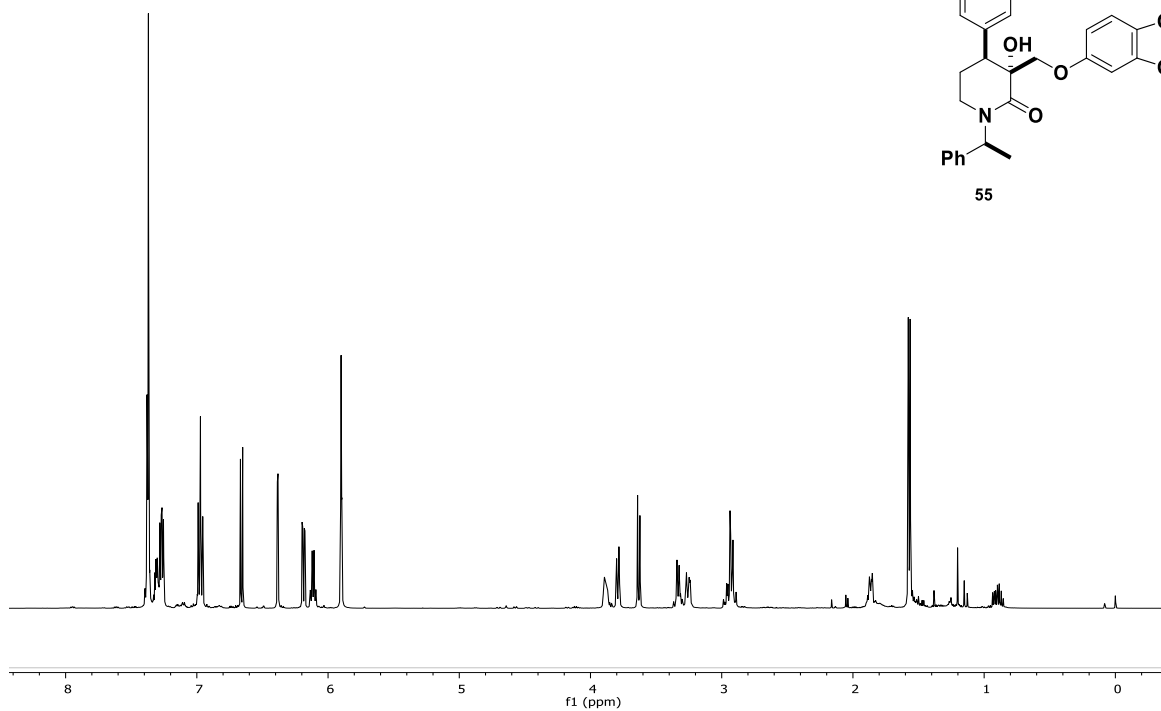
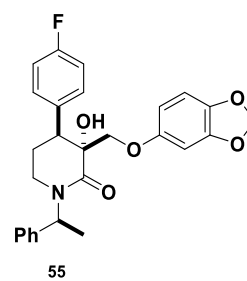
Espectro 12.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 53



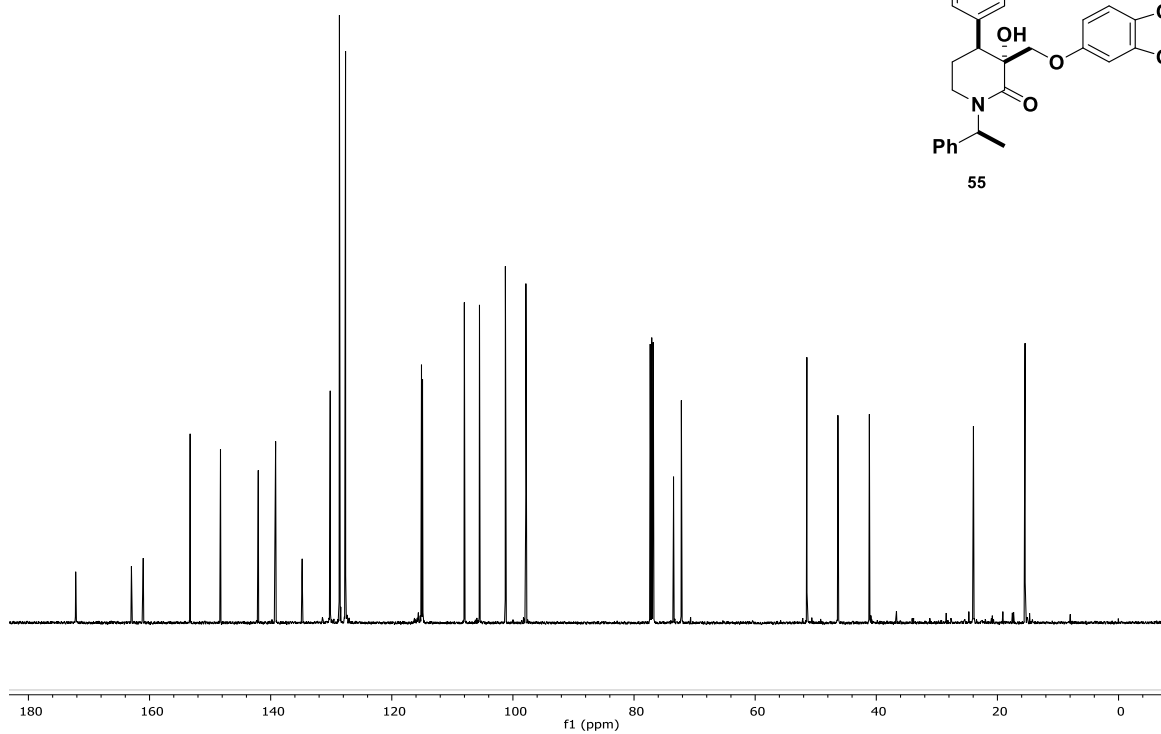
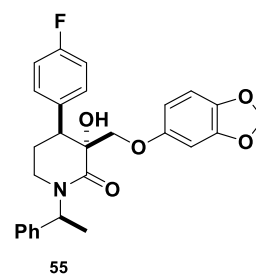
Espectro 13.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 54



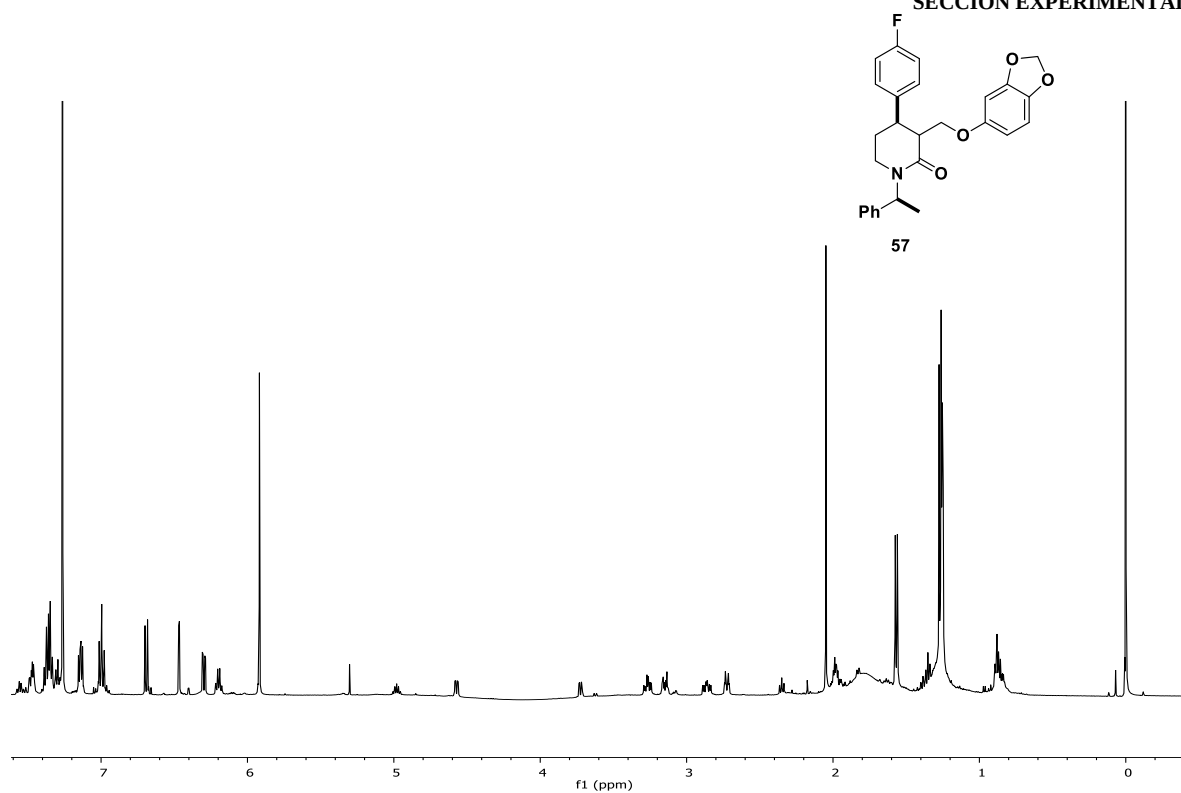
Espectro 14.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 54



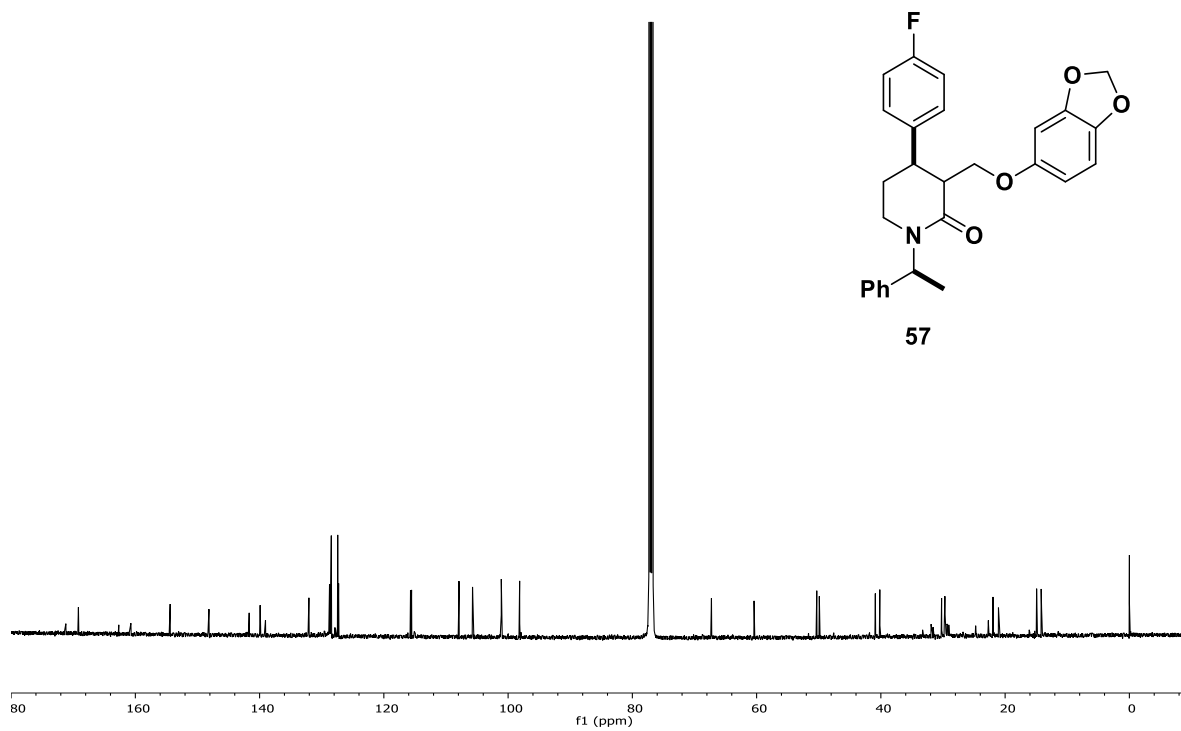
Espectro 15.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 55



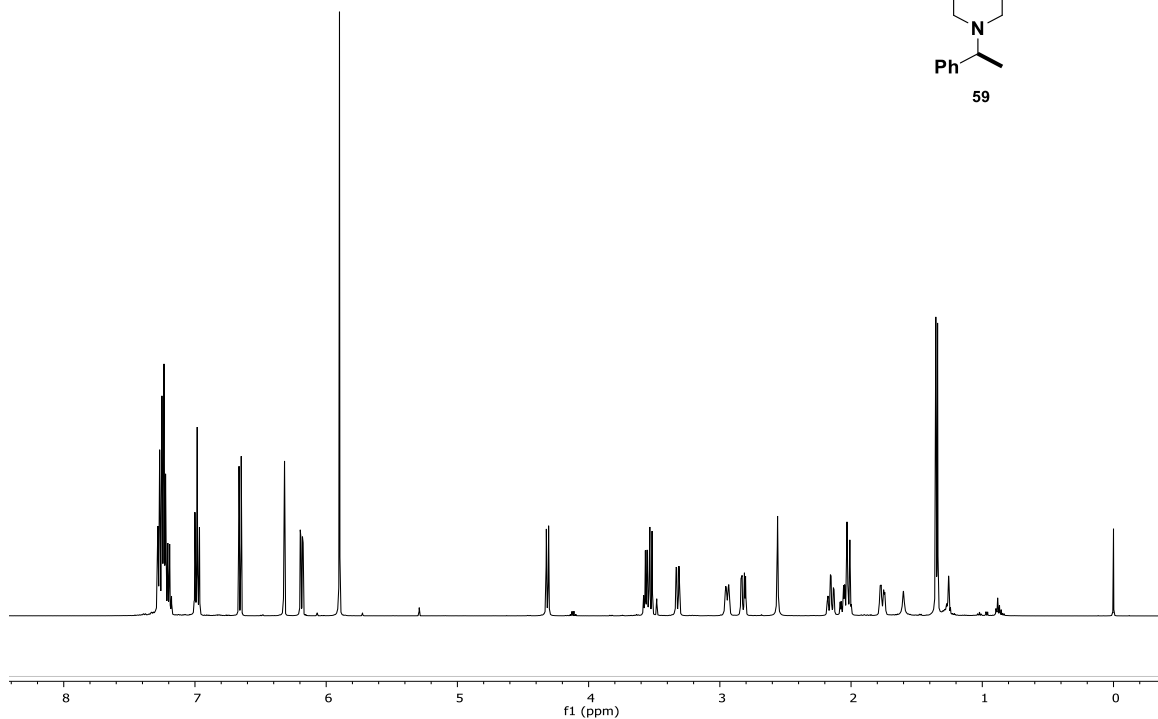
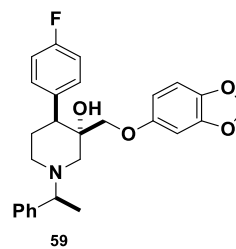
Espectro 16.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126MHz) del compuesto 55



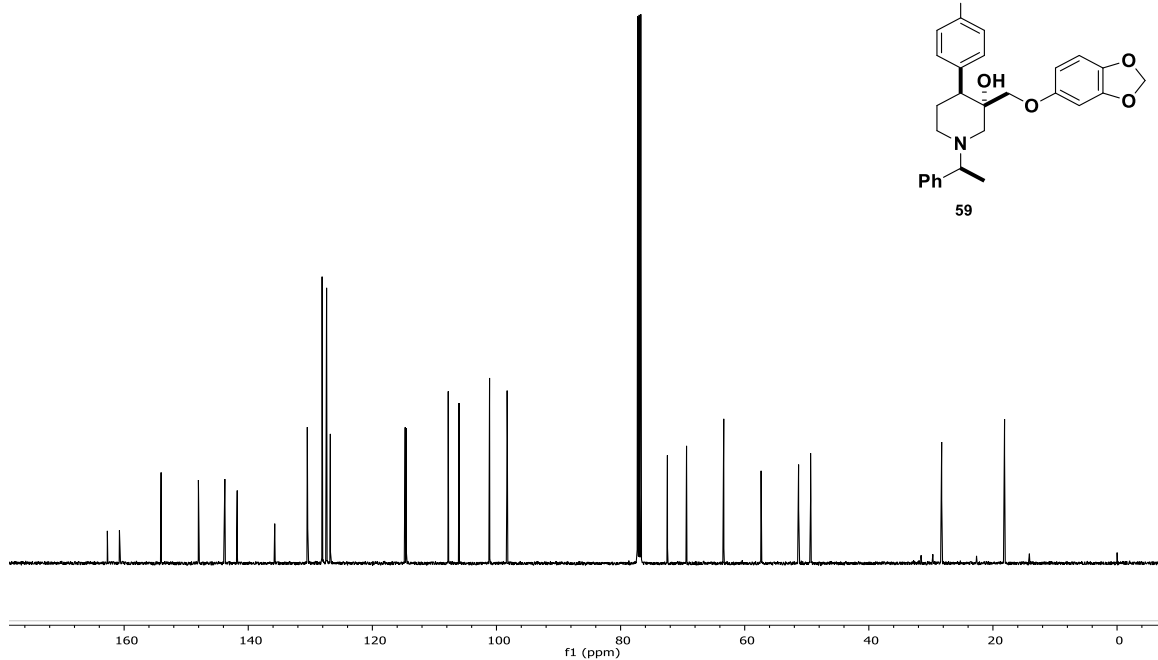
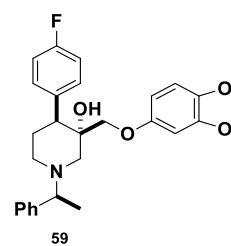
Espectro 17.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 57



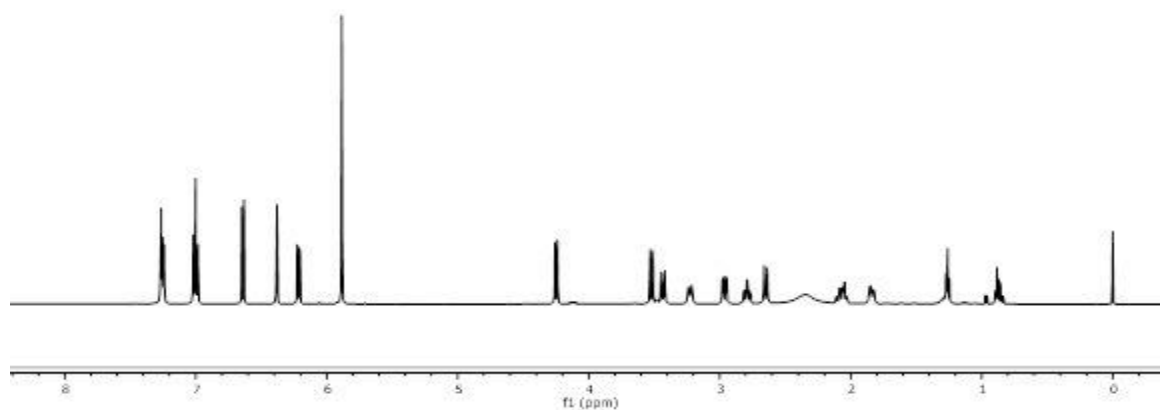
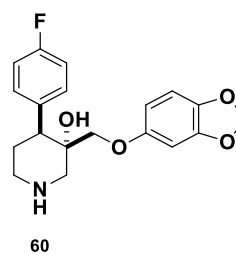
Espectro 18.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126MHz) del compuesto 57



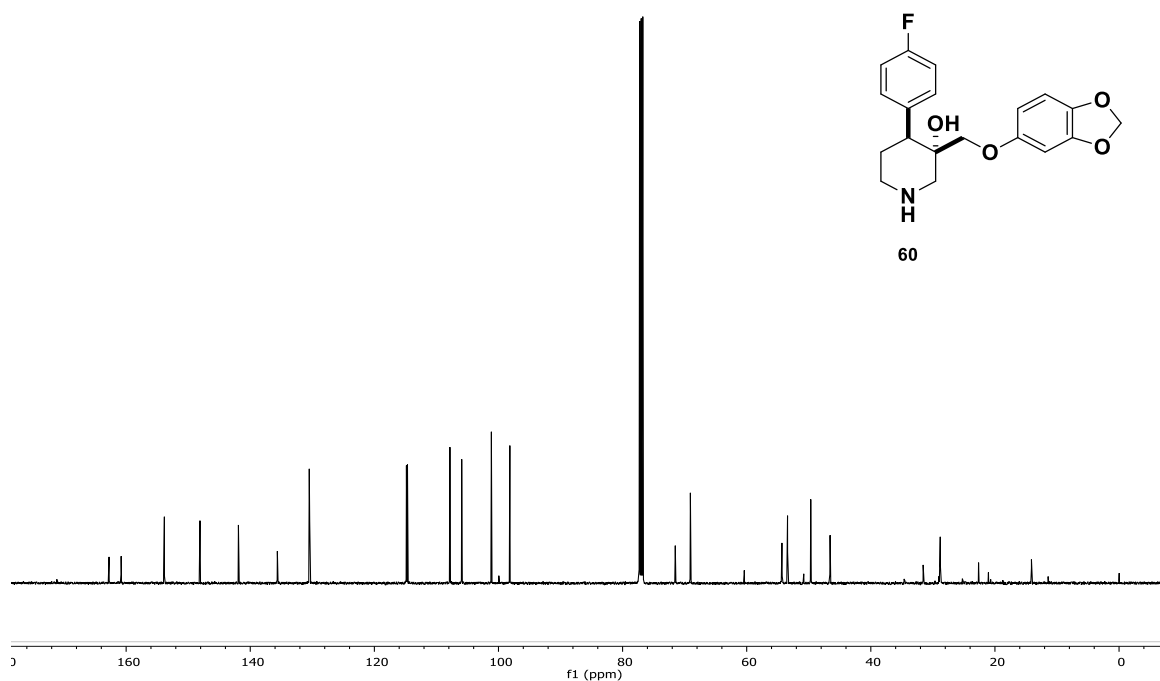
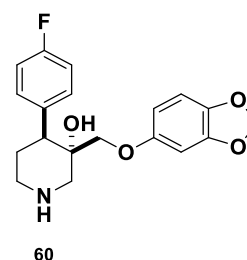
Espectro 19.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 59



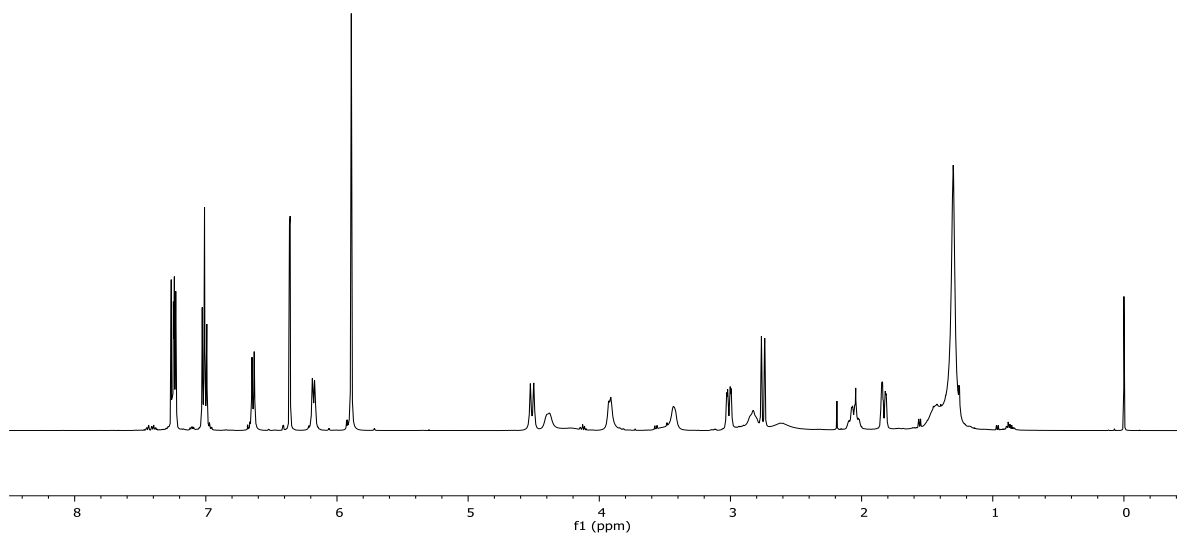
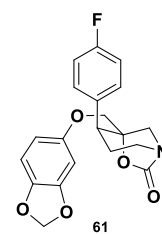
Espectro 20.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 59



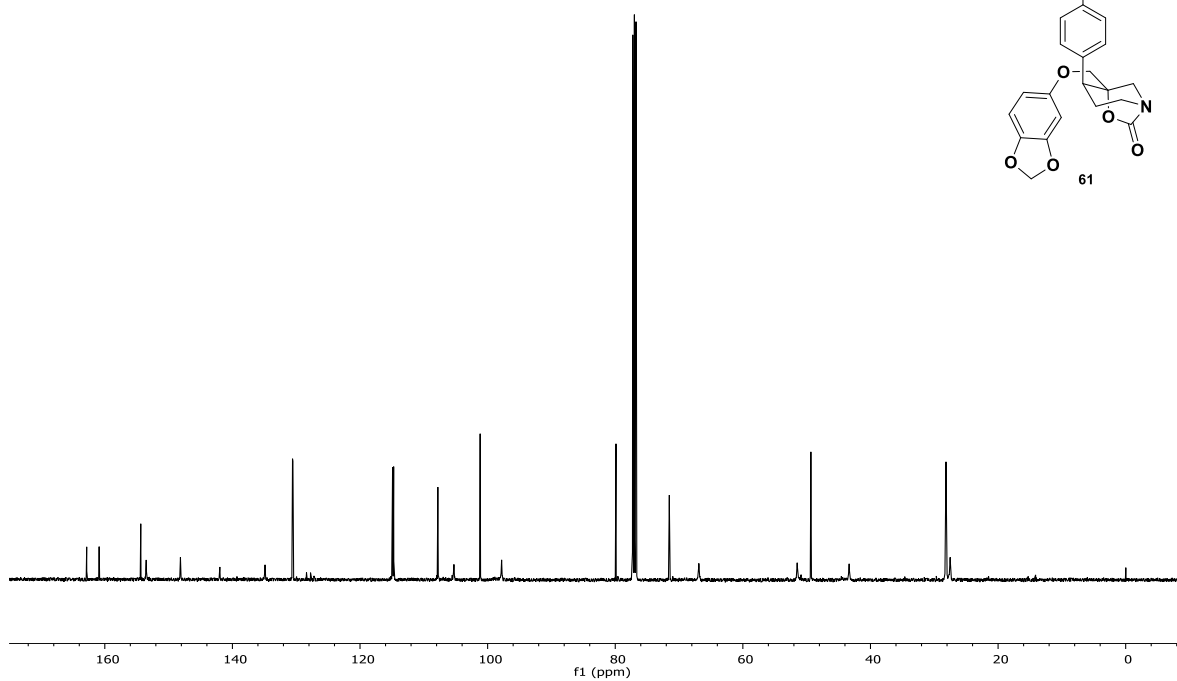
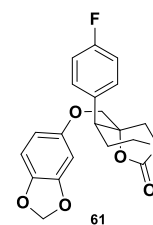
Espectro 21.- RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto **60**



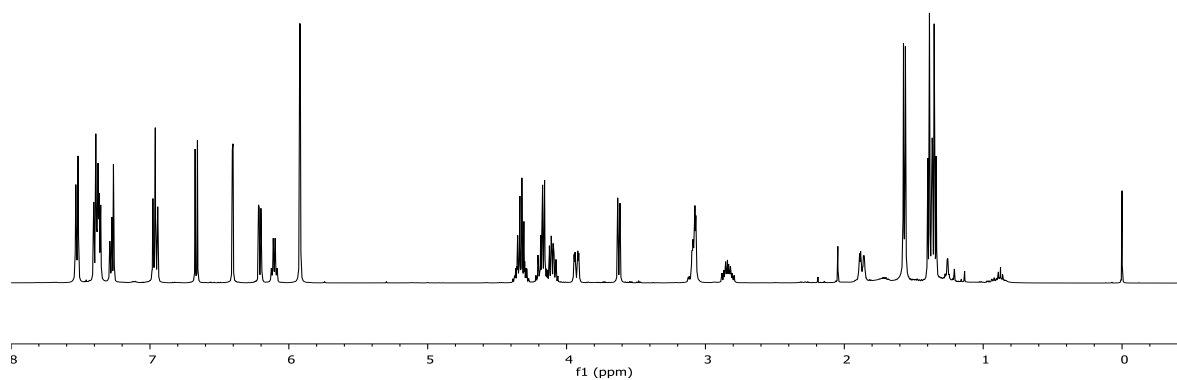
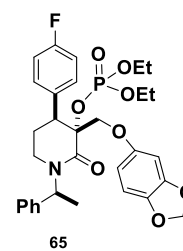
Espectro 22.- RMN- ^{13}C (CDCl_3/TMS , 126 MHz) del compuesto **60**



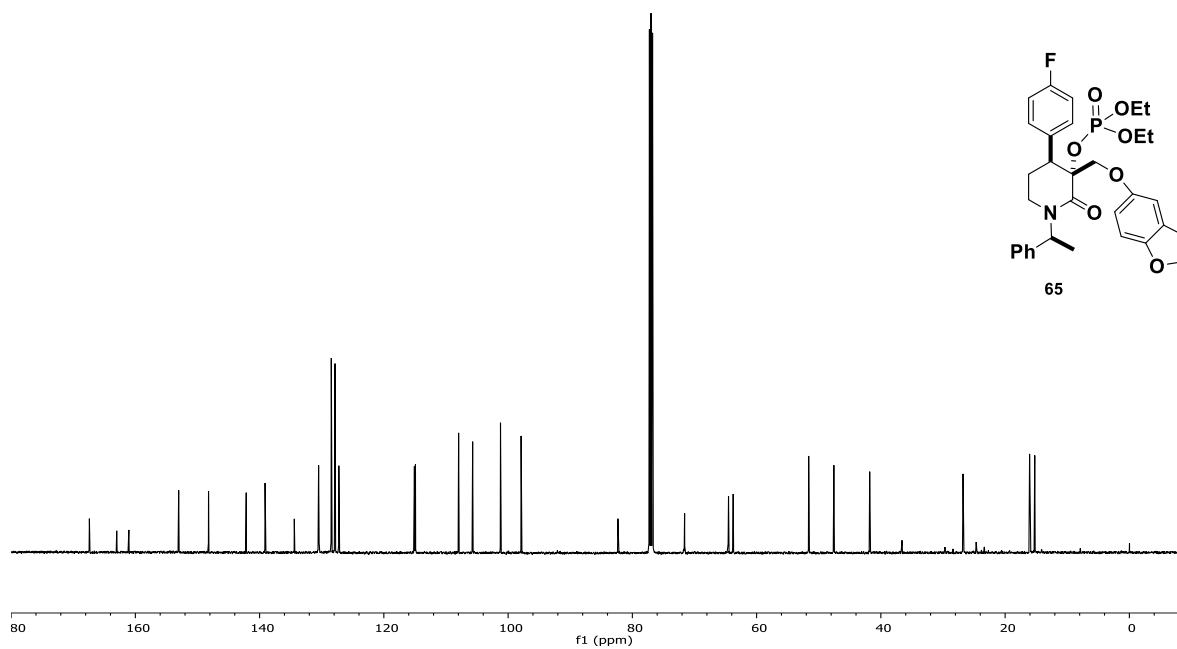
Espectro 23.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto **61**



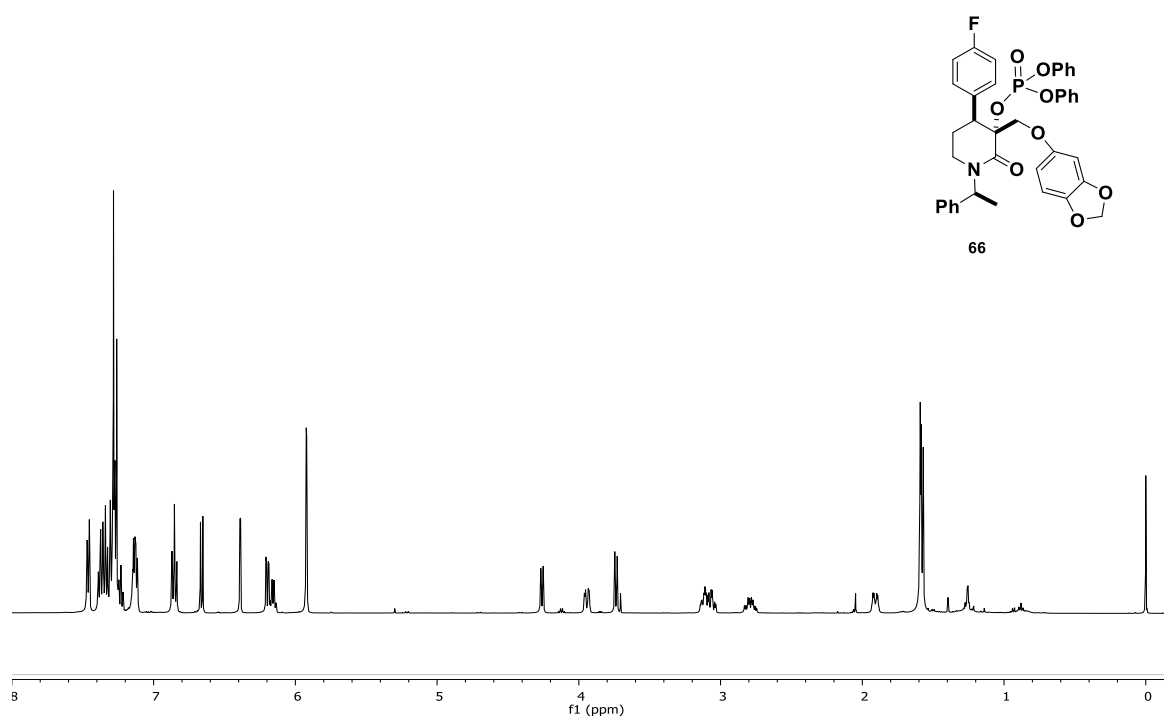
Espectro 24.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto **61**



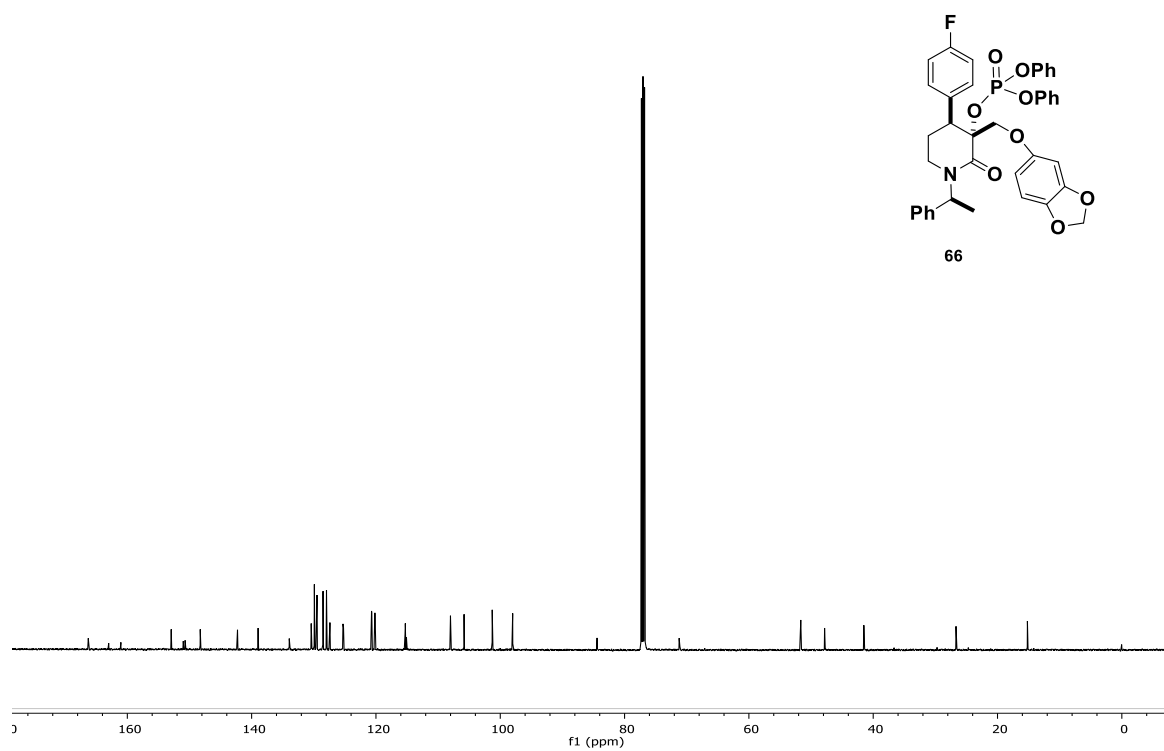
Espectro 25.- RMN- ^1H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 65



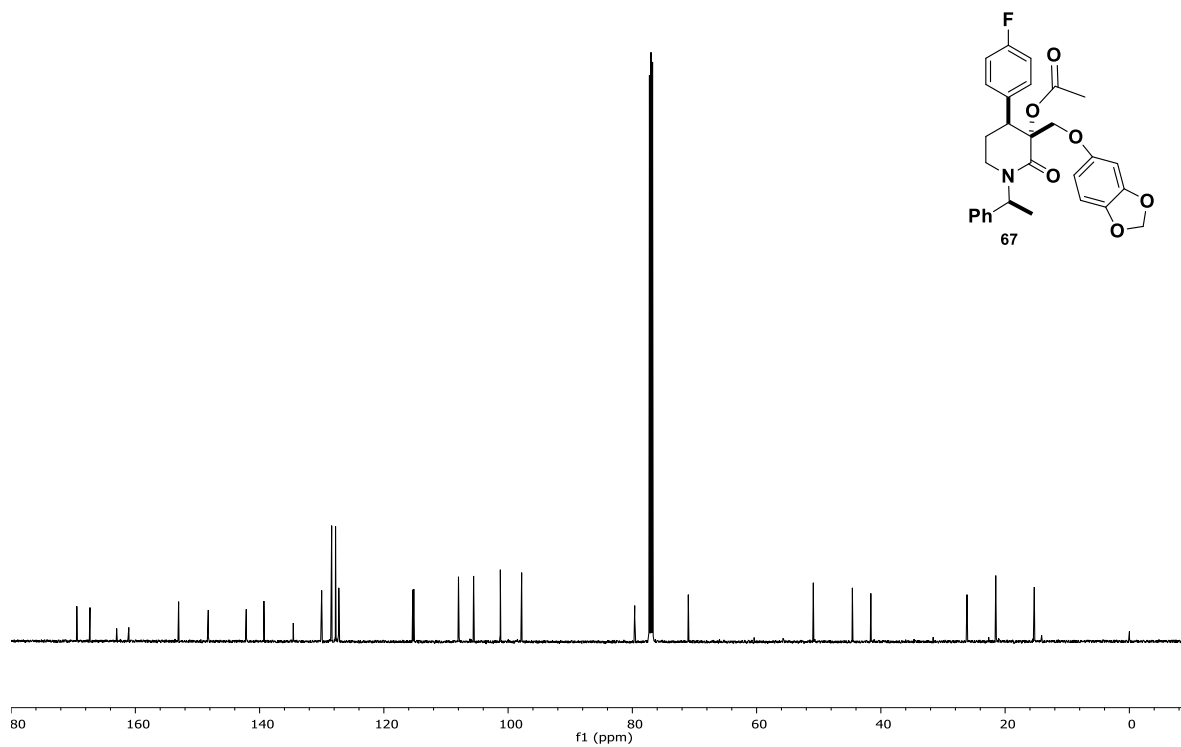
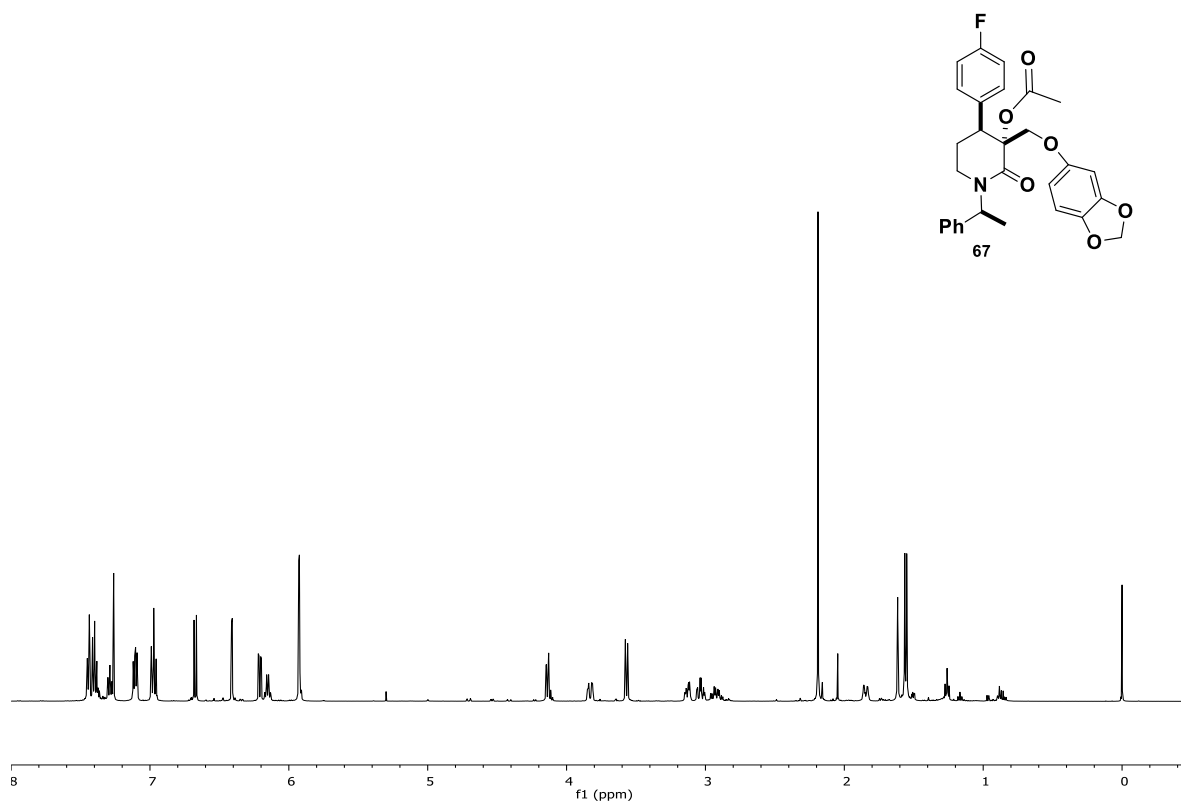
Espectro 26.- RMN- ^{13}C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 65

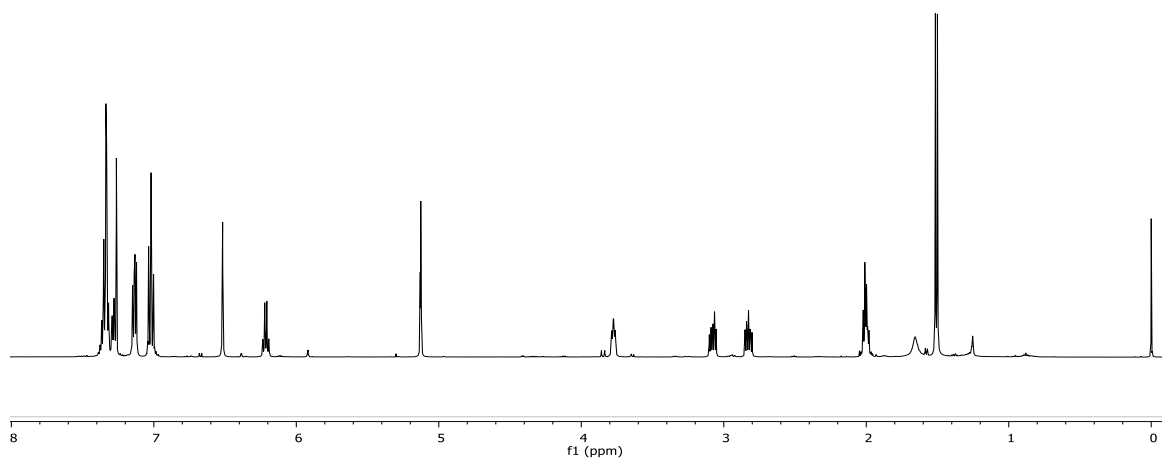
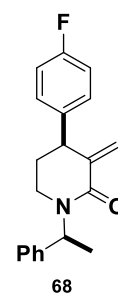


Espectro 27.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 66

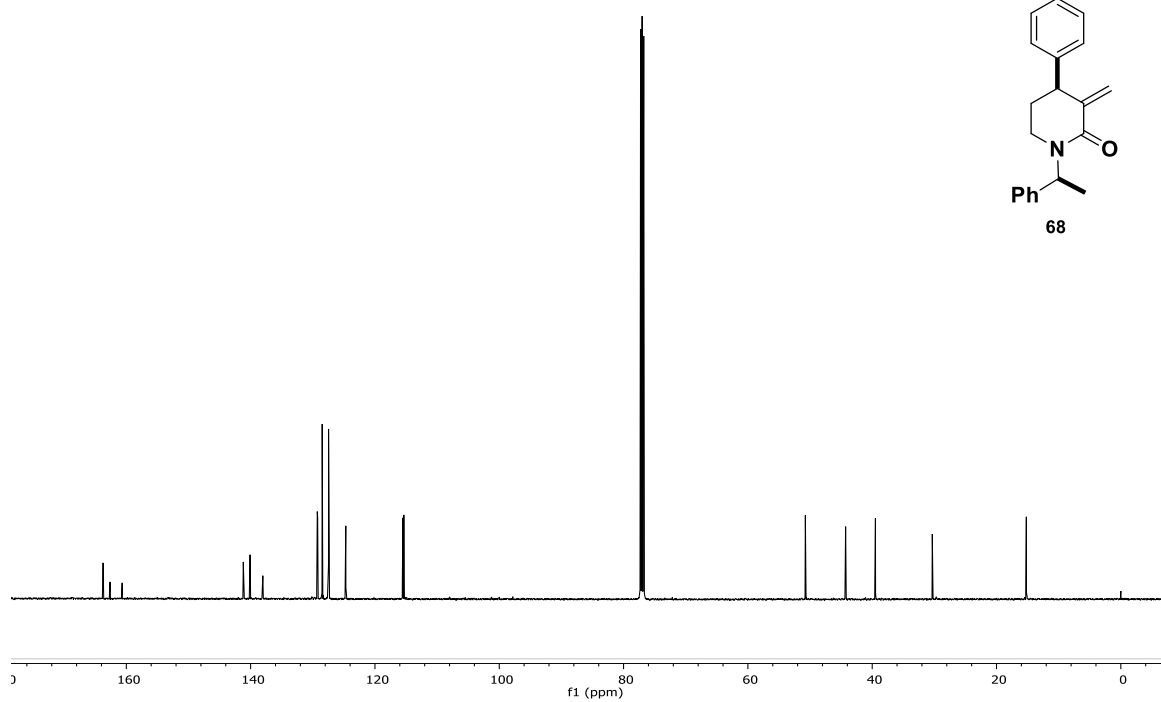
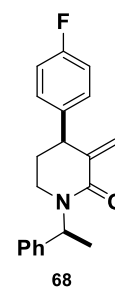


Espectro 28.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 66





Espectro 31.- RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 68



Espectro 32.- RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 68

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹Watson, P. S.; Jiang B.; Scott B. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3679.
- ²Bull, D. J.; Maguire, R. J.; Palmer, M. J.; Wythes, M. J. WO 99/45006, **1999**.
- ³Adams, J. L.; Gallagher, T. F.; Sisko, J.; Peng, Z.-Q.; Osifo, I. K.; Boehm, J. C. WO 96/40143, **1996**.
- ⁴Griffith, R. C.; Schmiesing, R. J.; Murray, R. J. WO 92/06957, **1992**.
- ⁵(a) Pines, M.; Nagler, A.; Slavin, S. U.S. Patent 5,449,678, **1995**. (b) Pines, M.; Nagler, A. U.S. Patent 5,852,024, **1998**.
- ⁶Hansen, T. K.; Peschke, B.; Lau, J.; Lundt, B. F.; Ankersen, M.; Watson, B.; Madsen, K. WO 97/23508, **1997**.
- ⁷Block, M. H.; Schofield, P. WO 01/85730, **2001**.
- ⁸Bays, D. E. GB 2230524, **1990**.
- ⁹Kath, J. C.; Tom, N. J.; Liu, Z.; Cox, E. D.; Bhattacharya, S. K.; Morris, J. WO 00/44728, **2000**.
- ¹⁰(a) Christensen, J. A.; Squires, R. F. U.S. Patent 4,007,196, **1977**. (b) Ward, N.; Jones, A. D. WO 99/32484, **1999**. (c) Craig, A. S. WO 00/32591, **2000**. (d) Shah, A. H.; Patel, M. S.; Manakiwala, S. C.; Agarwal, V. K.; Pandita, K.; Patel, P. R. WO 2005/019209, **2005**.
- ¹¹Robertson, D. W.; Krushinski, J. H.; Fuller, R. W.; Leander, J. D. *Med. Chem.* **1988**, 31, 112.
- ¹²Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.
- ¹³Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis* **2000**, 1781. (b) Weintraub, P. M.; Sabol, J. S.; Kane, J. M.; Borchering, D. R. *Tetrahedron* **2003**, 59, 2953. (c) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1701.
- ¹⁴De Risi, C.; Fanton, G.; Pollini G. P.; Trapella, C.; Valente, F.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 131.
- ¹⁵Mathis, C. A.; Gerdes, J. M.; Enas, J. D.; Whitnay, J. M.; Taylor, S. E.; Zhang, Y.; McKenna, D. J.; Havlik, S.; Peroutka, S. *J. Pharm. Pharmacol.* **1992**, 44, 801.
- ¹⁶Keverline-Frantz, K.; Boja, J. W.; Kuhar, M. J.; Abraham, P.; Burgess, J. P.; Lewin, A. H.; Carroll, F. Y. *J. Med Chem.* **1998**, 41, 247.
- ¹⁷Gunasekara, N. S.; Noble, S.; Benfield, P. *Drugs* **1988**, 55, 85.

- ¹⁸Christensen, J. A.; Squires, R. F. US 4007196 **1977**.
- ¹⁹Czibula, L.; Nemes, A.; Sebök, F.; Szántay, C., Jr.; Mák, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *10*, 3336.
- ²⁰Christensen, J. A.; Engelstoft, M.; Schaumburg, K.; Schou, H.; Wätjen, F. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *46*, 5151.
- ²¹Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, G. D.; Desmurs, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5705.
- ²²(a) Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503. (b) Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.* **1997**, *1*. (c) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843.
- ²³Amat, M.; Hidalgo, J.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1591. (corrección: *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1845); (b) Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Cantó, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3074.
- ²⁴(a) Bal, B. S.; Childers Jr, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091. (b) Lindgren, B. O.; Nilson, T. *Acta. Chem. Scand.* **1973**, *27*, 888.
- ²⁵Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Ganeshpure, P. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499.
- ²⁶Geng, X.-L.; Wang, Z.; Li, X.-Q.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9610.
- ²⁷Clive, D. L. J.; Ou, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3318.
- ²⁸Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515.
- ²⁹(a) Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Ruíz, C.; Martín-Ortíz, L.; Romero-Carrasco, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1328. (b) Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; Martín-Ortiz, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 3139. (c) Wei-Jun, L.; Bing-Da, Lv.; Liu-Zhu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6503. (d) Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2764.
- ³⁰(a) Rosen, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, p 409. (b) Tung, C. C.; Speziale, A. J.; Frazier, H. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1514.
- ³¹(a) Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1828. (b) McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841. (c) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964. (d) Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Xia, L. J.; Tang, M.-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1999**, *77*.

- ³²(a) He, L.; Liu, W. J.; Ren, L.; Lei, T.; Gong, L. Z. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1123. (b) Doyle, M. P.; Mckerverey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, 1998. (c) López-Herrera, F. J.; Sarabia-García, F.; Pino-González, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2933.
- ³³(a) Waser, M.; Herchi, R.; Müller, N. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2170. (b) Herchl, R.; Stiftinger, M.; Waser, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7021.
- ³⁴(a) Díez, D.; Núñez, M. G.; Antón, A. B.; García, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S. *Curr. Org. Synth.* **2008**, 5, 189. (b) Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikda, V.; Tosaki, S.-Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14544.
- ³⁵Fuentes, L.; Hernández-Juarez, M.; Terán, J. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2013**, 24, 878.
- ³⁶Johansen, M. B.; Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Synlett* **2007**, 2593.
- ³⁷Resultados por publicar.
- ³⁸Una revisión de la α -FEA como auxiliar quirál: Juaristi, E.; Escalante, J.; León-Romo, J. L.; Reyes, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 2441.
- ³⁹Lira-Sandoval, J.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Hernández-Pérez, J. M.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* Article ASAP
- ⁴⁰Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **1975**, 16, 1574.
- ⁴¹Kim, J.-G.; Cho, D. H.; Jang, D. O. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3031.
- ⁴²Chugaev, L. *Chem. Ber.* **1899**, 32, 3332.
- ⁴³Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1413.
- ⁴⁴(a)Fawcett, S. F. *Chem. Rev.* **1950**, 47, 219. (b)Hall, K. H.; El-Shekeil A. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5325.
- ⁴⁵Giese, B.; Burger, J.; Kang, W. T.; Kesselheim, C.; Wittmer, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7323.
- ⁴⁶Crich, D.; Yao, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2631.
- ⁴⁷(a)Nicolaou, K. C.; Ding, H.; Richard, J.-A.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3815. (b) Kasuda, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2945.