



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Facultad de Ciencias Químicas BUAP

Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio de Síntesis Orgánica

Hacia la síntesis total y asignación de la configuración absoluta de un alcaloide derivado del Piper con actividad antiviral contra hepatitis B.

Tesis

Para Obtener el Título de
Licenciatura en Química

Presenta:

Abihail Castro Calderón

Dirección de Tesis

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Codirección de tesis

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Asesor externo

Dr. Julio Romero Ibáñez

Septiembre 2023.



OFICIO C.Q./CT 037A/2023

Dr. Jorge R. Cerna Cortez
Director Facultad de Ciencias Químicas
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Los que suscriben, integrantes de la Comisión Revisora de Tesis de la alumna de la Licenciatura en Química

Abihail Castro Calderón

comunican a Usted la autorización para la publicación del trabajo de tesis bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil, Dr. Silvano Cruz Gregorio y del Dr. Dr. Julio Romero Ibañez con el siguiente título:

“Hacia la síntesis total y asignación de la configuración absoluta de un alcaloide derivado del Piper con actividad antiviral contra hepatitis B”

Se extiende la presente, para los usos que al interesado convengan el día 23 de agosto de 2023.

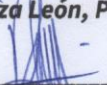
Atentamente

“Pensar bien, para vivir mejor”

H. Puebla de Z., a 24 de agosto de 2023



D.C. Rosa Luisa Meza León, Presidente



D.C. Pedro López Mendoza, Secretario



D.C. Angélica Hernández Linares, Vocal

c.c.p. Archivo

Cadena digital: 8Mt)Rr'Ta+Ep'Gm'Dj-Ci%Ok,Pm"Oq%Ap\$Vw'Ht#Or+Sh%Zp\$Ac-Zt\$Fc\$Er*Wu(Co.lj*Do-Ae\$Xa.Ed'Ax{Up!Sc"DulEo"lX,Xc\$Qy+Hf.Ba)Nh+Sk/Vu(Ek+Ow/Fc,Ub&Em#Us-Hy!Cc,Pc'Ot%Yl*Li)Dj-Fl(Mq,Qy\$Zd!Ns#Jv!Ns#Tm-Wn*Ib+Tj"En/Wr)Ts+Tt/Hp,An(Xw'Rv*Vk-Xv"Wi)Oj,No#Dj(Lu&Xw(Zx/Qn!So\$Qo!Hn)Sn*Ms/Es)Jz-Pk'Xd'Oj*

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla con el apoyo de la VIEP a través del proyecto VIEP VP-2023-00079 y de CONACYT a través del proyecto con clave A1-S-24140.

A Dios y a Jesucristo por la vida, las fuerzas, el amor infinito recibido y la dicha de reconocerles así mismo por cada uno de los logros permitidos.

A mi padre en la Fe, su Siervo Naasón, quien me cuida y me ha motivado día a día a ser un buen cristiano y un buen ciudadano.

A mi pequeña Danna, mi compañerita de vida.

A mis padres y hermanos por el apoyo desde el inicio de esta carrera.

Mi agradecimiento a la respetable comisión revisora por el tiempo dedicado y cada uno de sus comentarios que enriquecen este trabajo.

Dra. Rosa Luisa Meza León.

Dr. Pedro López Mendoza.

Dra. Angélica Hernández Linares.

Índice.

I. Abreviaturas	6
II. Estructuras	9
III. Introducción.	10
IV. Antecedentes	13
V. Objetivos.	17
VI. Resultados y discusión	18
VI.I. Propuesta sintética	18
VI.II. Ejecución de la ruta sintética	18
VI.III. Nueva estrategia sintética.	27
VII. Conclusiones.	35
VIII. Perspectivas.....	35
IX. Desarrollo experimental y caracterización.....	36
IX.I. Información general.....	36
IX.II. Síntesis de 1 a partir de la formación de 3-alcoxiainolactamas	37
1-Bencil-4-hidroxi-3-((2, 2, 6,6-tetrametilpiperidin-1-il) oxi) piperidin-2-ona (<i>rac</i> -9)	37
1-bencil-4-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona (<i>rac</i> -10).	38
1-bencil-4-((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi)-3-hidroxipiperidin-2-ona (<i>rac</i> -11).....	39
1-bencil-4-((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi)-3-hidroxipiperidin-2-ona (14).....	40
Benzoato de 1-bencil-4-((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi)-2-oxopiperidin-3-ilo (15)	41
IX.III Síntesis de 1 a partir de la formación de amidas glicídicas.	42
(<i>S</i>)- <i>N</i> -alil- <i>N</i> -(1-(4-metoxifenil) etil) but-3-en-1-amina 21	42
(<i>R</i>)-1-(1-(4-metoxifenil) etil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (22)	43
(1 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-3-((<i>R</i>)-1-(4-metoxifenil) etil)-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0]heptan-2-ona (19); (1 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-((<i>R</i>)-1-(4-metoxifenil) etil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (20)	44
3,4-dihidroxi-1-((<i>S</i>)-1-(4-metoxifenil) etil) piperidin-2-ona.(25) y (26).....	44
(<i>S</i>)-3-(benciloxi)-1-(1-(4-metoxifenil)etil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (27); 4-(benciloxi)-3-hidroxi-1-((<i>S</i>)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona (28); 3-(benciloxi)-4-hidroxi-1-((<i>S</i>)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona (29)	45
3-(benciloxi)-4-hidroxipiperidin-2-ona (30).....	46

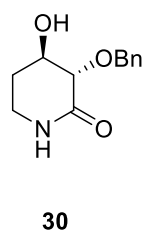
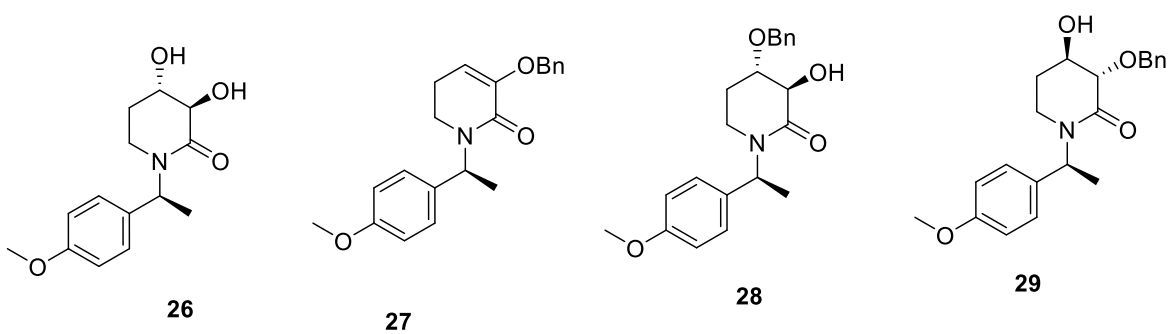
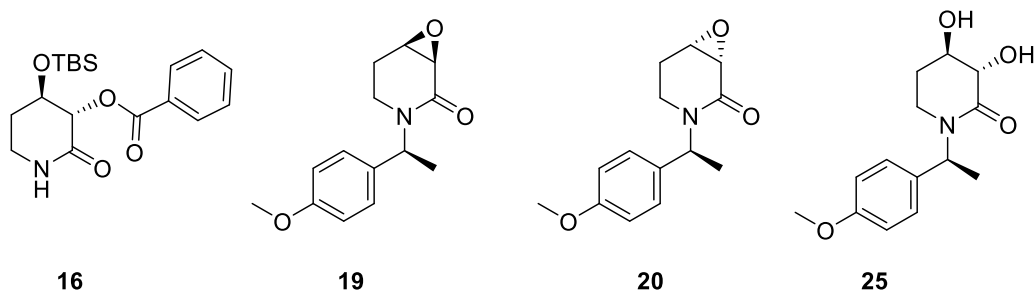
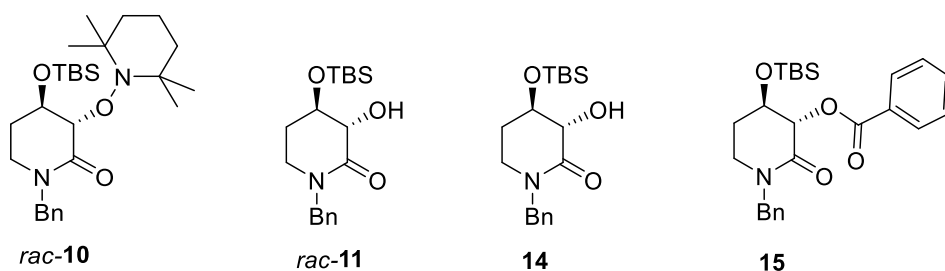
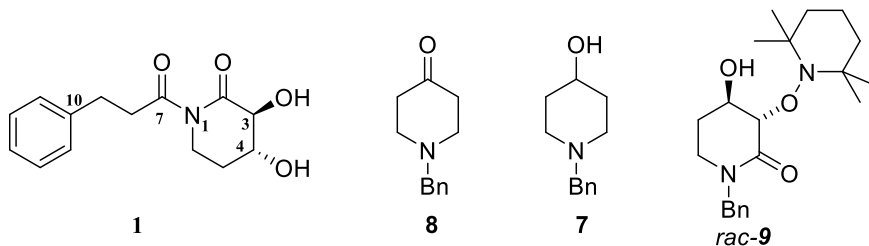
I. Abreviaturas

(S)-FEA	(S)-(-)-1-Feniletilamina
(S)- <i>p</i> -MFEA	(S)- <i>p</i> -Metoxifeniletilamina
$[\alpha]_D^T$	Rotación óptica específica
^{13}C RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
Ac	Acetilo
EtOAc	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
<i>anti</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes de referencia se encuentran en lados opuestos
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
CAN	Nitrato cérico de amonio
CDCl_3	Cloroformo deuterado
<i>cis</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes de prioridad se encuentran del mismo lado
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfóxido
<i>E</i>	Descriptor de configuración relativa de dobles enlaces que indica que los sustituyentes de mayor prioridad se encuentran de lados opuestos
ed	Exceso diastereoisomérico
ee	Exceso enantiomérico
<i>endo</i>	Cara interna
EtOH	Etanol
GEA	Grupo electroattractor
<i>exo</i>	Cara externa

Hoveyda-Grubbs-I	Catalizador de Hoveyda-Grubbs de primera generación
Hoveyda-Grubbs-II	Catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación
Im	Imidazol
IR	Espectroscopía de infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
KO <i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -Butóxido de potasio
<i>L</i>	Descriptor de configuración absoluta que indica que en una proyección de Fisher el sustituyente de referencia se encuentra a la izquierda
LDA	Di- <i>iso</i> -propil amiduro de litio
M	Concentración Molar (mol/L)
m	Señal múltiple
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MHz	Mega Hercios
mmol	Milimol
mp	Materia prima
MsCl	Cloruro de mesilo, cloruro de metanosulfonilo
N	Concentración Normal (Eq-g/L)
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
NEt ₃	Trietilamina
<i>p</i> -	<i>para</i> , Indica que un sustituyente en un anillo aromático se encuentra en posición 4 con respecto al sustituyente de mayor prioridad
p. f.	Punto de fusión
PCC	Clorocromato de piridinio
PIDA	Diacetoxiyodobenceno
<i>R</i>	Descriptor de configuración absoluta que indica que el orden de prioridad de los sustituyentes se encuentra en sentido de las manecillas del reloj
<i>rac</i>	Racemato

RCM	Metátesis de cierre de anillo
<i>S</i>	Descriptor de configuración absoluta que indica que el orden de prioridad de los sustituyentes se encuentra en contra sentido de las manecillas del reloj
s	Señal simple
<i>sin</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes de referencia se encuentran del mismo lado de un plano
t	Señal triple
t. a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>N</i> -butilamonio
TBAHS	Tetrabutilamonio hidrogenosulfato
TBSCl	Cloruro de <i>ter</i> -butildimetilsilano
<i>t</i> -BuOH	<i>ter</i> -Butanol
<i>t</i> -BuOLi	<i>ter</i> -Butoxido de litio
TEMPO	Radical 2,2,6,6-(tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
THF	Tetrahidrofurano
<i>trans</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes de prioridad se encuentran en lados opuestos
TsCl	Cloruro de 4-toluensulfonilo, cloruro de tosilo.
UV	Espectroscopía de ultravioleta
α	Descriptor de configuración relativa que indica que el sustituyente de referencia se orienta alejándose del observador
β	Descriptor de configuración relativa que indica que el sustituyente de referencia se orienta acercándose al observador

II. Estructuras



III. Introducción.

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial y se considera la principal causa de cirrosis y cáncer de hígado.¹ Si bien la vacuna contra la hepatitis B es un preventivo eficaz, la infección por VHB sigue siendo la novena causa de muerte en el mundo. Actualmente, no existe un tratamiento eficaz que pueda eliminar la infección en todos los pacientes con enfermedad crónica. Aunque los agentes antivirales clínicos aprobados son útiles para el huésped del VHB, aún están lejos de ser satisfactorios debido a la resistencia farmacológica y a los efectos secundarios reportados.²

El tratamiento terapéutico contra el VHB incluye análogos de nucleótidos/nucleósidos como Lamivudina, Adefovir, Tenofovir, Telbivudina y Entecavir (Figura 1).³ Estos análogos se han evaluado ampliamente en ensayos clínicos, y la Lamivudina ha sido recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento en adultos con hepatitis B crónica.³

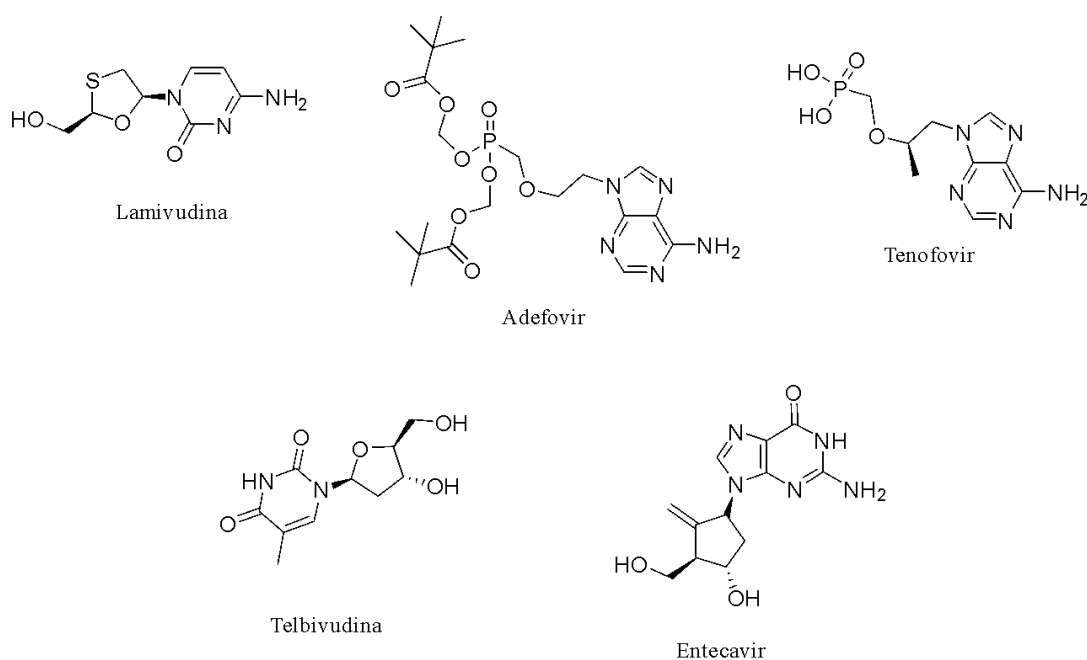


Figura 1. Fármacos contra el virus de la hepatitis B.

¹Cai, X., Zheng, W.; Shi, X.; Chen, L.; Liu, Z.; Li, Z. *Mol. Pharmaceutics*. **2018**. 5646-5652

²Jiang, Z.-Y.; Liu, W.-F.; Huang, C.-G.; Huang, X.-Z. *Fitoterapia* **2010**, 84, 222–226

³Mast, E. E.; Alter, M. J. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*. **1999**. 10, 201-207.

En las últimas décadas se han llevado a cabo amplios estudios para identificar nuevos agentes anti-VHB en productos naturales y medicinas a base de hierbas.⁴ Por ejemplo, en la búsqueda de ingredientes activos anti-VHB de plantas medicinales se encontró que la planta Pimienta Larga (*Piper longum*) (Figura 2), la cual se encuentra ampliamente distribuida en las regiones tropicales y subtropicales del mundo, posee actividad inhibidora del VHB *in vitro*. Además, durante mucho tiempo ha formado parte de la gastronomía china, así como en sus tratamientos herbolarios como agente analgésico para el tratamiento de enfermedades estomacales.⁵



Figura 2. *Piper Longum*.

De esta planta *Piper Longum* se han aislado compuestos derivados de amidas, propenilfenoles, lignanos, terpenos y esteroides.⁶ Entre la diversidad de estructuras encontradas en esta especie, en el año 2012, dos nuevos compuestos fueron aislados: la *3β,4α-dihidroxi-1-(3-fenilpropanoil)-2-piperidinona* (**1**) y la *(2E,4E,14Z)-6-hidroxi-N-isobutileicosa 2,4,14- trienamida* (**2**), de las cuales el primero presentó actividad importante anti VHB (Figura 3).⁴

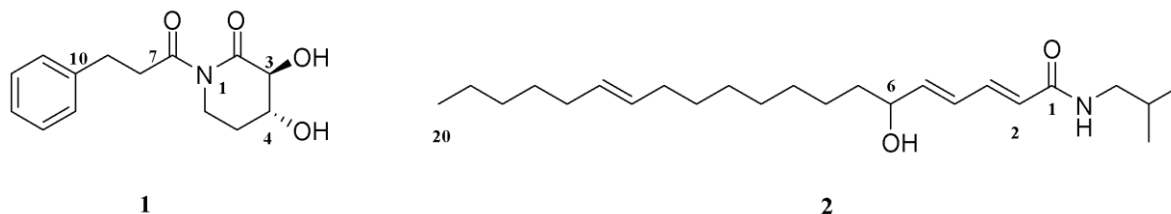


Figura 3. Compuestos nuevos aislados de la planta *Piper Longum*.

A pesar de la existencia de vacunas preventivas, la población actual infectada por el VHB, incluidas aquellas en áreas donde el programa de vacunación no está disponible, sigue estando en riesgo de enfermedades hepáticas agresivas.⁷ Por tal motivo, diseñar una

⁴ Lin, L.-T.; Hsu, W.-C.; Lin, C. J. *Tradit. Complement. Med.* **2014**, *4*, 24–35.

⁵ Pharmacopoeia Committee of China. *Chinese Pharmacopoeia*. Vol. I. Beijing: China Medical Science Press. **2010**. P.219.

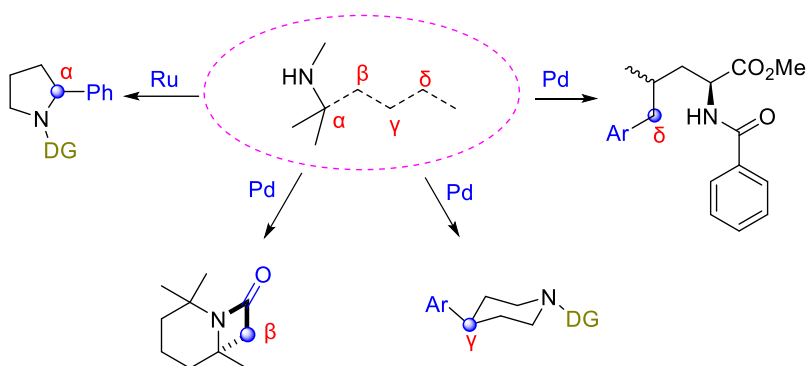
⁶ Das, B.; Kashinatham, A.; Srinivas, K. V. *Planta Med.* **1996**, *62*, 582-584.

⁷ Zhi-Yong Jiang.; Wen-Feng Liu.; Xue-Mei Zhang.; Jie Luo.; Yun-Bao Ma.; Ji-Jun Chen. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2123–2127..

estrategia sintética rápida, económica y no tóxica para acceder al alcaloide **1** podría contribuir al desarrollo del agente terapéutico contra el VHB.^{2,3} Si bien, hasta este momento no se encuentra algún registro de la síntesis total del producto natural **1**, resulta de gran interés efectuar la determinación de su configuración absoluta y el establecimiento de un proceso para su construcción.

IV. Antecedentes

Entre los métodos de construcción de moléculas, se encuentran las funcionalizaciones α C-H, β C-H y γ C-H de aminas acíclicas y sus derivados *N*-heterociclos. Esto ha permitido acceder rápidamente a moléculas de interés farmacológico como los alcaloides.⁸ Si bien, es conocido que los enlaces C-H generalmente no son reactivos, existen reactivos metálicos que activan el enlace y eventualmente ser transformados en enlaces C-C, C-X en donde X puede ser heteroátomos o fragmentos moleculares carbonados complejos (Esquema 1).⁹



Esquema 1. Funcionalización de aminas y sus derivados.

A pesar del impacto sintético que ha mostrado el uso de metales de transición o compuestos organometálicos para este tipo de funcionalizaciones, el manejo de estos metales es sin duda una opción de alto costo ambiental y monetario que ha llevado a la comunidad científica a desarrollar alternativas sustentables y sostenibles.¹⁰

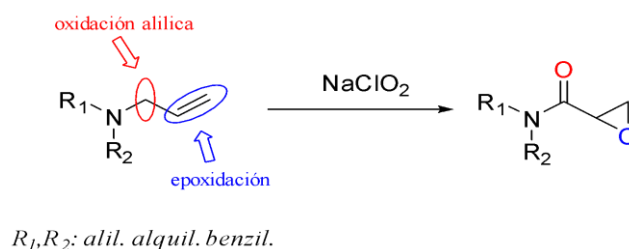
En la búsqueda de esas mejoras y con el fin de evitar el uso excesivo de metales de transición, un par de ejemplos de este tipo de metodologías de funcionalización de enlaces C (sp^3)-H en aminas fueron reportadas por nuestro grupo de investigación en la década anterior. En el año 2012 se empleó $NaClO_2$, un reactivo barato y no tóxico, para efectuar la formación

⁸ A) Savella, R.; Vogt, D.; Leino, R. *EurJOC*. **2020**. 2020, 3030–3040. B) Engle, K. M.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2011**. 45, 788–802.

⁹ A) S, Dutta. *SynOpen*, **2021**. 5, 173-228. B) Tsai, A. S.; Tauchert, M. E.; Bergman, R. G.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**. 133, 1248–1250. C) Yang, S.-D.; Cheng, M.-X. *Synlett*, **2016**. 28, 159–174

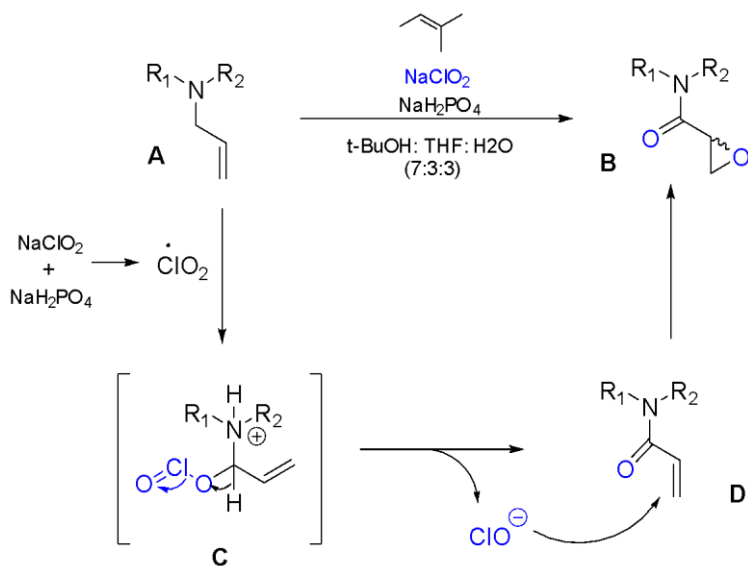
¹⁰ A) González, L. J.; Rey, N.; Arenillas, A. Estudio electroquímico de aerogeles nanoestructurados basados en metales de transición. *XLII Reunión Ibérica de Adsorción*. **2022**. B) Sun, C.-L.; Shi, Z.-J. *Chem. Rev.* **2014**. 114, 9219–9280.

directa de amidas glicídicas (2,3-epoxiamidas)¹¹ a partir de aminas alílicas terciarias, a través de la oxidación del C α -H y epoxidación del doble enlace C-C (Esquema 2).



Esquema 2. Estrategia para la síntesis de 2,3-epoxiamidas.

El mecanismo de reacción propuesto de esta doble oxidación plantea la oxidación de la amina alílica de partida **A** hacia la amida insaturada **D** vía el ataque del radical ClO_2 el cual se genera al emplear NaH_2PO_4 con NaClO_2 formando el intermediario **C**. Una vez generada la amida **D** el ion hipoclorito liberado efectúa la oxidación del doble enlace en **D** generando la correspondiente 2,3-epoxiamidas **B** (Esquema 3)¹².

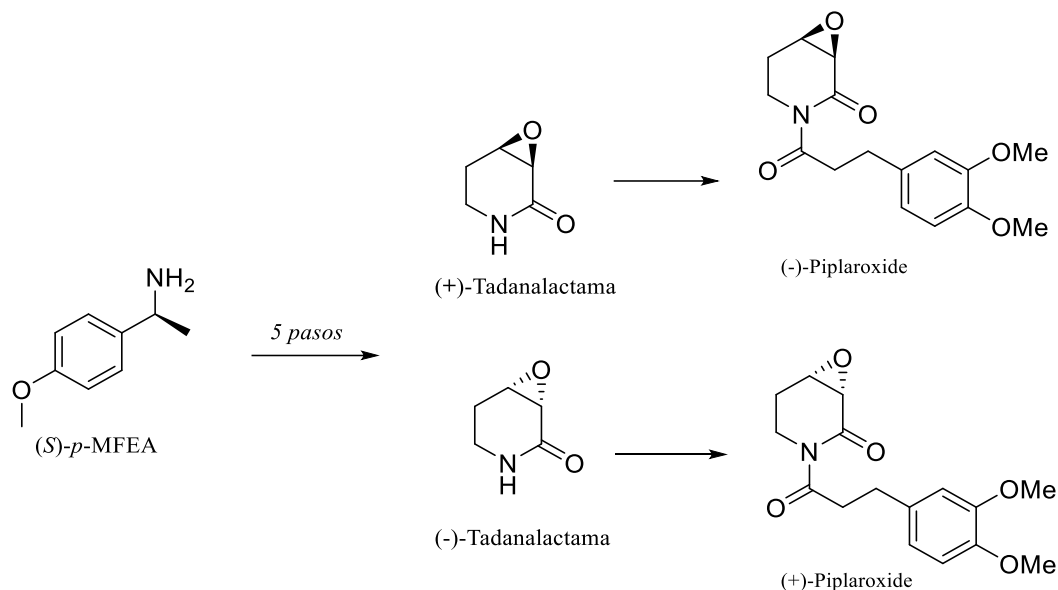


Esquema 3. Mecanismo propuesto para la síntesis de 2,3-epoxiamidas.

¹¹ Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H., Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 5515–5524.

¹² Romero-Ibañez, J.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett.* **2020**, 32, 1385-1261.

En años posteriores, nuestro equipo de investigación puso en contexto la importancia de esta metodología al efectuar la síntesis total de las (+) y (-)-Tadanalactamas y asignación de la configuración absoluta del alcaloide natural (+)-Piplaroxide (Esquema 4).¹³



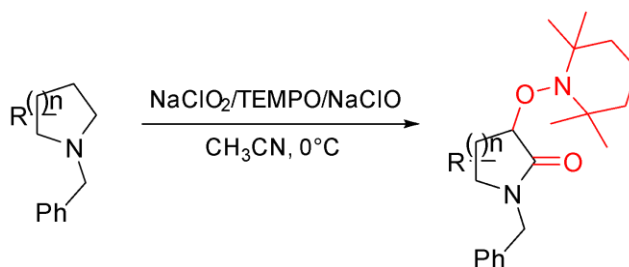
Esquema 4. Síntesis total del alcaloide natural (+)-Piplaroxide.

Esta metodología desarrollada para la síntesis directa de 2,3-epoxiamidas demostró ser una excelente alternativa de funcionalización de aminas cíclicas con respecto a las metodologías tradicionales donde se emplean metales de transición.

Posteriormente, en el año 2016 nuestro equipo de investigación reportó una nueva reacción química de doble oxidación selectiva C (sp³) α -H/C(sp³) β -H de aminas cíclicas para acceder a sus correspondientes 3-alcoxiamilactamas, esto en ausencia de metales de transición y utilizando NaClO₂/NaClO/TEMPO como terna oxidante (Esquema 5).¹⁴

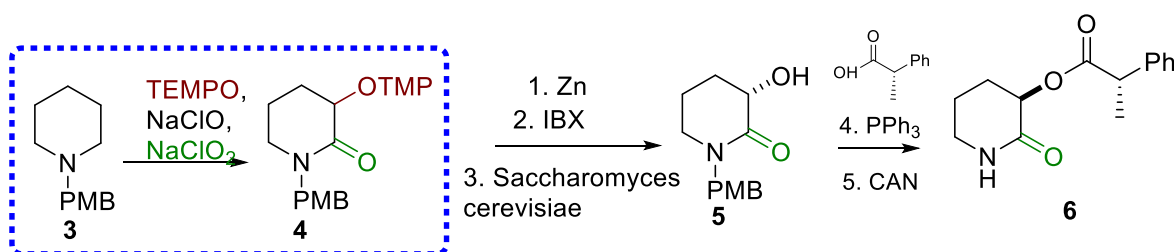
¹³ Romero-Ibañez, J.; Xochicale-Santana, L.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1174–1178.

¹⁴ Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625–8632.



Esquema 5. Doble oxidación C (sp³)-H de aminas cíclicas hacia 3-alcoxiainolactamas.

Como prueba de su utilidad, este método de síntesis fue aplicado en la síntesis total (7 pasos) del putativo alcaloide natural anticancerígeno **6**,¹⁵ el cual fue previamente sintetizado en 11 etapas (Esquema 6).¹⁶ Esta síntesis empleó la doble funcionalización α,β -C-H empleando NaClO₂/NaClO/TEMPO para acceder satisfactoriamente a la 3-alcoxiainolactama **4**. La posterior remoción del fragmento alcoxiaino con Zinc y ácido acético liberó la correspondiente hidroxilactama, la cual fue oxidada y reducida secuencialmente con IBX y *saccharomyces cerevisiae*, respectivamente, para acceder a la hidroxilactama enantioméricamente enriquecida **5** (76% de exceso enantiomérico). Finalmente, la incorporación del ácido (*S*)-2-fenilpropiónico bajo condiciones de Mitsunobu y una posterior desbencilación dio como resultado el diastereoisómero **6** (Esquema 6).



Esquema 6. Desarrollo de la síntesis del alcaloide **6**.

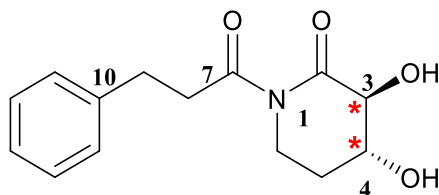
Las metodologías expuestas ponen en contexto la importancia sintética que involucra el desarrollo de métodos de funcionalización selectiva C-H de piperidinas y pirrolidinas. Por tal motivo, se vislumbró el potencial de estas metodologías sintéticas para acceder al alcaloide **1**.

¹⁵ Sartillo-Piscil, F.; Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L. *Synthesis*, **2018**, 50, 2878–2886.

¹⁶ Krishna, P. R.; Arun Kumar, P. V.; Mallula, V. S.; Ramakrishna, K. V. S. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 2319–2326.

V. Objetivos.

- ✓ Efectuar la síntesis total asimétrica del alcaloide *3β,4α-dihidroxi-1-(3-fenilpropanoil)-piperidin-2-ona* **1** empleando las reacciones de funcionalización C-H libre de metales de transición.



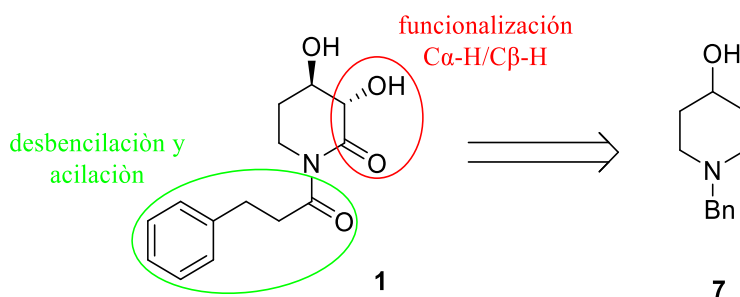
1

- ✓ Asignar la configuración absoluta del alcaloide **1** en los respectivos C₃ y C₄.

VI. Resultados y discusión

VI.I. Propuesta sintética

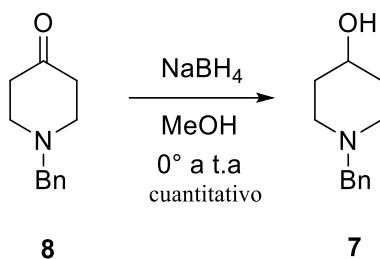
El producto natural **1** es una 2-piperidona que muestra dos características importantes a considerar para lograr su construcción: el sistema diol vecinal con una configuración relativa *trans* y un sustituyente dehidrocinámico unido directo al nitrógeno del heterociclo (Esquema 7). Como se observa, el reto principal se orienta en la generación selectiva de los dos centros quirales en el C₃ y el C₄, los cuales sin duda son de vital importancia y un gran reto para la asignación de la configuración absoluta del producto natural. Para generar la funcionalidad 2-piperidona y la incorporación del grupo hidroxilo en C₃ se propone emplear la metodología de doble oxidación de aminas cíclicas con TEMPO, NaClO y NaClO₂ sobre el amino alcohol **7** (Esquema 7). La generación estereoselectiva de los hidroxilos en C₃ y C₄ se efectuaría mediante el empleo de enzimas. Finalmente, una desbencilación y acilación del átomo de N nos permitiría acceder a la molécula objetivo **1**.



Esquema 7. Análisis general de la estructura del alcaloide **1**.

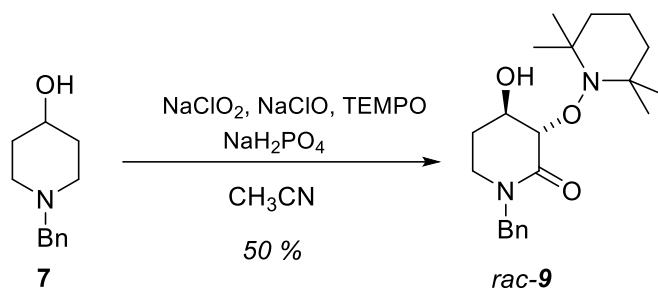
VI.II. Ejecución de la ruta sintética

La síntesis del alcaloide **1** se inició con la reducción de la *N*-bencil 4-piperidona **8** empleando NaBH₄ y MeOH generando la *N*-bencil 4-hidroxipiperidina **7** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 8).



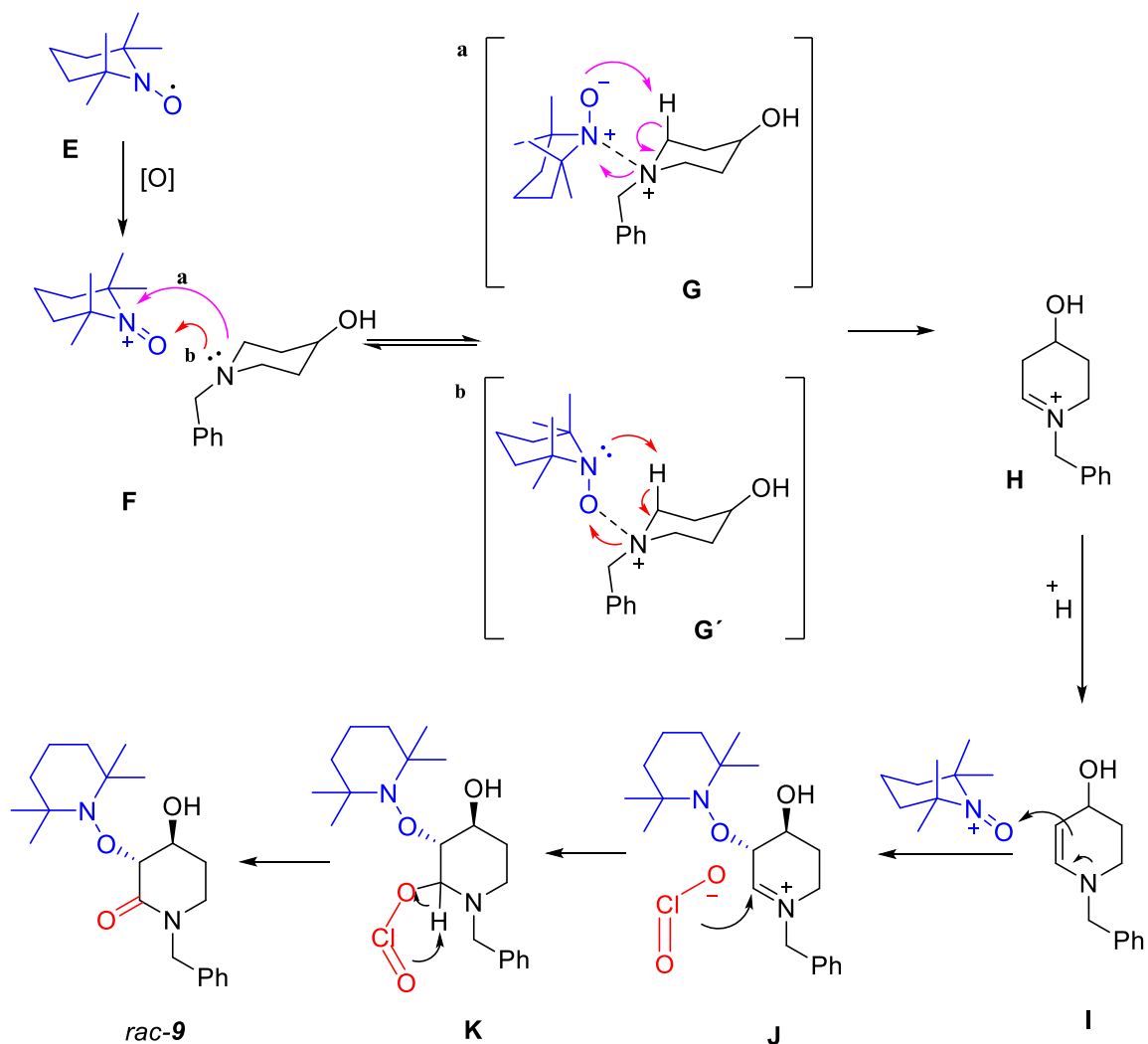
Esquema 8. Reducción de la *N*-bencil 4-piperidona **8**.

La doble oxidación de la *N*-bencil 4-hidroxipiperidina **7** con TEMPO, NaClO y NaClO₂ dio la correspondiente 3-alcoxiaminolactama racémica *rac*-**9** en un rendimiento del 50 % (Esquema 9).



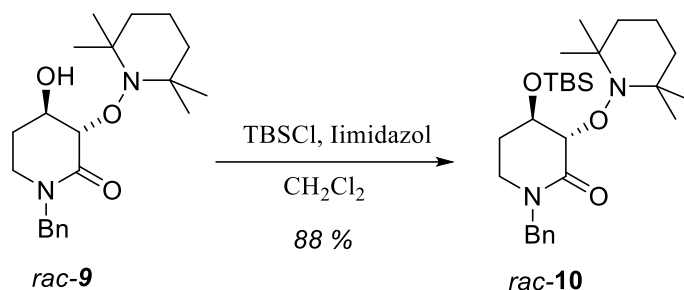
Esquema 9. Doble oxidación selectiva de la *N*-bencil 4-hidroxipiperidina **7**.

La esteroinducción *trans* de la inserción del fragmento TEMPO puede ser atribuida al grupo hidroxilo presente en el C₄ de **7**. Como se muestra en el mecanismo de reacción propuesto para la obtención de *rac*-**9** (Esquema 10), El ión iminio **H** generado por la reacción de **7** y el catión oxamonio evoluciona a la enamina **I** debido a las condiciones ligeramente ácidas. El catión oxamonio que se encuentra en el medio es atacado nucleofílicamente por la enamina **I** en la posición beta y debido al impedimento estérico del OH en el C₄ el catión oxamonio se aproxima por la cara opuesta a este grupo generando así la estereoquímica relativa *trans*. Finalmente, el ion iminio **J** es atacado nucleofílicamente por el ion clorito y después de la liberación de HClO en **K** se genera la correspondiente 3-alcoxiaminolactama *rac*-**9**.



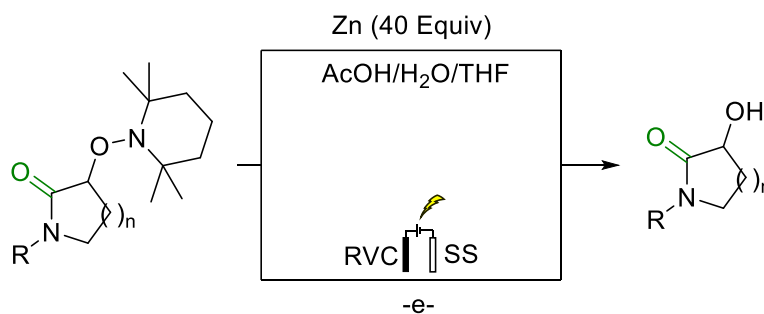
Esquema 10. Mecanismo de reacción para la obtención de la 3-alcoxiaminolactama *rac-9*.

Al obtener la 3-alcoxiaminolactama *rac-9* procedimos a proteger el hidroxilo en C₄ con cloruro de *tert*-butildimetilsililo (TBSCl) e imidazol, esto debido a que en pasos posteriores el proceso de acilación del átomo de nitrógeno podría interferir. Esta protección dio la correspondiente 3-alcoxiaminolactama protegida *rac-10* en buenos rendimientos (Esquema 11).



Esquema 11. Protección del grupo hidroxilo del C₄ de la alcoxiaminolactama *rac-9*.

La manera tradicional para obtener α -hidroxiamidas a partir de 3-alcloxiaminolactamas es mediante una reducción usando grandes cantidades de Zn y ácido acético.¹⁷ En busca de una mejor ruta y evitar el uso de metales de transición se aplicó el método reportado por nuestro grupo de investigación de desaminación empleando electricidad (Esquema 12).

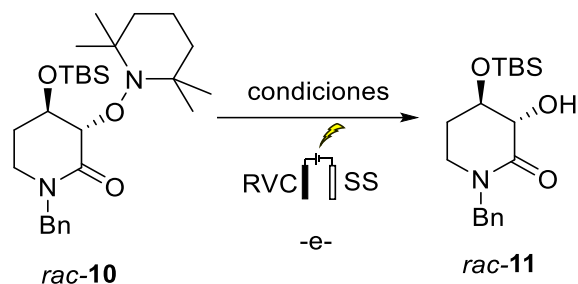


Esquema 12. Desaminación de 3-alcloxiaminolactamas con Zinc y electricidad.

La transformación electroquímica se logró utilizando electrodos de acero inoxidable (SS) y carbón vítreo reticulado (RVC) como contraelectrodo y electrodo de trabajo, respectivamente, en una solución etanólica acuosa de NaOAc.¹⁸ Tomando en cuenta dicha metodología nos dimos a la tarea de encontrar condiciones óptimas para la desaminación de nuestro sustrato *rac-10* y poder así remover el grupo alcoxiamino (Esquema 13).

¹⁷ De la Torre, A.; Kaiser, D.; Maulide, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**.139, 6578–6581.

¹⁸ Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, E.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Bernès, S.; González-Perea, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2020**. 61, 152279.



Esquema 13. Desaminación de 3-alcoxiamilactamas bajo condiciones eléctricas.

Cuando se efectuó la desaminación a un volumen preparativo de 20 ml a una concentración de 0.24 M de la solución de NaOAc a 80 mA durante 3 h se obtuvo *rac-11* en un 30% de rendimiento (Tabla 1, experimento 1). El incremento en el tiempo de reacción mejoró el rendimiento considerablemente, al igual que cuando se aplicó una menor intensidad de corriente (experimentos 2 y 3). Desafortunadamente, cuando se elevó la concentración del sustrato en diversas densidades de corriente el rendimiento no fue similar en magnitud al obtenido previamente (experimentos 4 y 5). El equipo de Electrasyn 2.0 que se ocupó para la electrodesaminación contaba solo con celdas de capacidad máxima de 20 ml, por lo que se ocupó una celda de acero inoxidable de mayor capacidad y una fuente de poder para emplear los 80 mA requeridos de acuerdo a las condiciones establecidas. Cuando se escaló a 100 y 200 mL de solución manteniendo la corriente constante de 80 mA se obtuvo un rendimiento de 55% y 52%, respectivamente de la hidroxilactama *rac-11* (experimentos 6 y 7).

Tabla 1. Condiciones para la desaminación anódica de la 3-alcoxiamina lactama *rac-10*.

Experimento	Equipo	Volumen	<i>rac-10</i> (mmol)	Condiciones	% R <i>rac-11</i>
1	Electrasyn	20 ml	0.04	NaOAc 0.24M/ 80 mA/ 3 h	30 %
2	Electrasyn	20 ml	0.04	NaOAc 0.24M/ 80 mA/ 4 h	68 %
3	Electrasyn	20 ml	0.04	NaOAc 0.5M/ 15 mA/ 4h	72.2 %
4	Electrasyn	20 ml	0.14	NaOAc 0.5M/ 80 mA/ 4 h	44 %
5	Electrasyn	20 ml	0.14	NaOAc 0.5M/ 15 mA/ 4 h	35 %
6	Fuente de poder	100 ml	0.2	NaOAc 0.5M/ 80 mA/ 4 h	55 %
7	Fuente de poder	200 ml	0.42	NaOAc 0.5M/ 80mA/ 4 h	52 %

Las reducciones estereoselectivas mediadas por la levadura de pan han encontrado una amplia aplicación en la síntesis enantioselectiva. La reducción de carbonilos con este biocatalizador es un procedimiento muy simple y a menudo provee de elevados excesos enantioméricos¹⁹. Debido a que el microorganismo central en la levadura de panadería contiene varias oxidorreductasas, se ha encontrado que reaccionan con una gran variedad de cetonas.²⁰ Esta metodología fue empleada por nuestro equipo de investigación en el 2018 para la síntesis del alcaloide **6**, descrito anteriormente (ver pág. 16). Tomando en cuenta la metodología empleada para la obtención de hidroxilactamas estereoselectiva mediante oxidación-reducción enzimática buscamos emplear esta metodología en nuestra hidroxilactama *rac*-**11**.

En la Tabla 2 se muestra de manera general cada uno de los experimentos realizados. Como primer experimento para generar el estereoisómero **14** ópticamente enriquecido se llevó a cabo la oxidación de *rac*-**11** empleando la metodología de oxidación con IBX en CH₃CN, sin embargo **13** no fue observado (Tabla 2, experimento 1). El empleo de las condiciones para la oxidación de alcoholes con sulfato ácido de tetrabutilamonio (TBAHS) y 2,2,6,6-tetrametilpiperinidiloxi (TEMPO) en una solución de DCM e hipoclorito de sodio tampoco generó a la cetona correspondiente (experimento 2).²¹ El uso de las condiciones de oxidación Corey-Kim mostró un ligero avance en la reacción después de 2 h de reacción, y la posterior reducción con NaBH₄/MeOH dio el producto **7** en una relación 1:6 *cis:trans* y un rendimiento del 4% (experimento 3). En un cuarto experimento se empleó la reacción de Dess-Martin pero no se observó la formación de la cetolactama. En la oxidación con PIDA/TEMPO²², y reducción con NaBH₄/MeOH se obtuvo el producto **14** en una relación 1:5 *cis:trans* en un rendimiento del 5% (experimento 5). En el experimento 6 se llevó a cabo la reacción de oxidación con PIDA/TEMPO y reducción con levadura de pan obteniéndose solo el estereoisómero *cis* en un rendimiento del 12%. El uso de la sal de oxamonio (tetrafluoroborato de 4-acetilamino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxoamonio) en presencia

¹⁹a) Maguire, A. R.; O’Riordan, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**.40. 9285–9288. b) Nakamura, K.; Kondo, S.; Kawai, Y.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**. 7, 409-4012.

²⁰ Bozak, R. E.; Prater, M. E.; Hicks, R. J. *J. Chem. Educ.* **1991**. 68. 427.

²¹ Ojeda, S.; Vergara, B.; Lomas, L.; Corona, R.; Gutiérrez, A.; Lara, V. *Revista Tendencias en Docencia e Investigación en Química.* **2020**. 2448- 6663.

²² Sai Prathima, P.; Bikshapathi, R.; Rao, V. J. *Tetrahedron Lett.* **2015**. 56, 6385–6388.

de 2,6-lutidina²³ y una posterior reacción de reducción con NaBH₄/MeOH se obtuvo el producto **14** en una relación 1:5 *cis:trans* en un rendimiento del 20 % (experimento 7). En la búsqueda de la formación de la cetolactama **13** en mejores rendimientos, decidimos hacer una desaminación oxidativa directa en la 3-alcoxiamilolactama protegida *rac*-**12** con *t*-BuO⁻ K⁺ (experimentos 8 al 10) pero en ninguno de estos tres experimentos nos fue posible observar la formación de la cetolactama **13** como esperábamos.

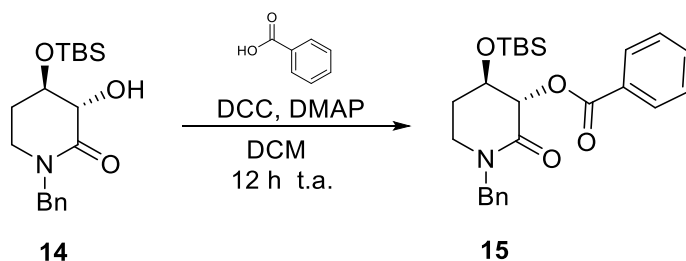
Tabla 2. Experimentos de oxidación-reducción estereoselectiva.

$R=H$ *rac*-**11**
 $R=T$ *rac*-**12**

Experi- mento	~R	Condiciones oxidativas	Reducción	14	% R
1	H	IBX/CH ₃ CN	NR	--	
2	H	TEMPO/TBAHS/NaClO/DCM	NR	---	
3	H	NCS/SMe ₃ /NEt ₃ /Tolueno	NaBH ₄ /MeOH	1:6 <i>cis:trans</i>	4.4 %
4	H	Dess-Martin (DMP) /DCM	NR	--	
5	H	PIDA/TEMPO/DCM	NaBH ₄ /MeOH	1:5 <i>cis:trans</i>	5.4%
6	H	PIDA/TEMPO/DCM	levadura/D-Glucosa/H ₂ O	solo <i>cis</i>	12%
7	H	sal de TEMPO/ 2,6-Lutidine/DCM	NaBH ₄ /MeOH	1:5 <i>cis:trans</i>	20 %
8	TEMPO	<i>t</i> -BuO ⁻ K ⁺ /THF	NR	--	
9	TEMPO	<i>t</i> -BuO ⁻ K ⁺ / <i>t</i> -BuOH	NR	--	
10	TEMPO	<i>sec</i> -Bu ⁻ Li ⁺ / THF	NR	--	

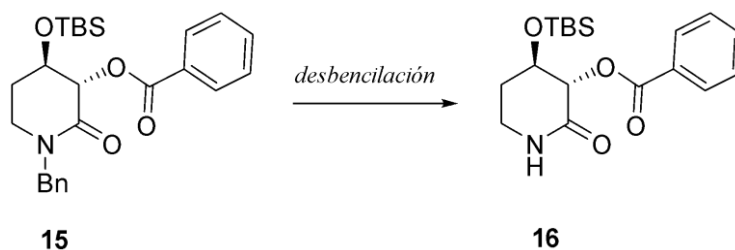
Seguindo la ruta de síntesis procedimos a proteger el hidroxilo del C₃ de **14** en las condiciones de esterificación de Steglich obteniendo **15** en rendimiento cuantitativo (Esquema 14).

²³ Bobbitt, J. M.; Bartelson, A. L., Bailey, W. F., Hamlin, T. A.; Kelly, C. B. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1055–1067.



Esquema 14. Reacción de esterificación de Steglich para protección del C₃.

Una vez obtenida la lactama **15** nos dimos a la tarea de buscar condiciones para remover el grupo bencilo para obtener **16** y así posteriormente llevar a cabo la reacción de acilación en el N. (Esquema 15)



Esquema 15. Reacción de N-desbencilación de **15**.

En algunas metodologías se reporta que la desbencilación de derivados de O y N-bencilo se puede llevar a cabo usando una cantidad catalítica de metales de transición (Pd/H y Ni) y una cantidad estequiométrica de metales simples (Li y Na), ácidos de Lewis (reactivos de boro, sales de metal de transición) y oxidantes (CAN, DDQ) que generalmente se requieren como activador de la reacción.²⁴ Tratando de desbencilar la posición N se llevaron a cabo reacciones de desbencilación con Pd(OH)₂ y algunas sales de metales de transición, sin embargo ningún método empleado fue exitoso (Tabla 3).

²⁴ A) Moriyama, K.; Nakamura, Y.; Togo, H. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3812-3815. B) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Fenton, G.; Mulvaney, A. W.; Prasad, R. S.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1.* **2000**, 3765-3774. C) Krishna, P. R.; Kumar, P. V. A.; Mallula, V. S.; Ramakrishna, K. V. *Tetrahedron.* **2013**, 69, 2319-2326. D) Ji, H., Jing, Q.; Huang, J.; Silverman, R. B. *Tetrahedron.* **2012**, 68, 1359-1366. E) Talukdar, S.; Nayak, S. K.; Banerji, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4925-4929. F) Paliakov, E.; Strekowski, L. *Tetrahedron letters*, **2004**, 45, 4093-4095.

Experimento	Condiciones de desbencilación	16
1	Pd(OH) ₂ /MeOH	--- ^a
2	Pd(OH) ₂ /MeOH/formiato de amonio	--- ^a
3	Pd(OH) ₂ /MeOH/formiato de amonio/ Δ	--- ^b
4	LiBr/Urea/THF/ Electrasyn 58 mA	--- ^b
5	KBr/oxone/CH ₃ CN	--- ^a
6	KBr/oxone/DCM/H ₂ O / MW	--- ^b

^aNo hubo consumo de materia prima. ^bDescomposición materia prima

En la búsqueda de metodologías que permitieran la desbencilación se empleó el uso de KBr, OXONE y luz LED blanca debido a su éxito en sistemas similares.²⁵ Aunque esta metodología condujo a la desbencilación del sustrato, una oxidación adicional se llevó a cabo en el anillo piperidinico resultando en la formación de la imida **18**, además de la formación del sustrato bromado **17** en menor cantidad (Tabla 4). Desafortunadamente la variación en los equivalentes empleados de KBr y OXONE, así como el uso de luz LED blanca de distinta potencia, no condujo a la formación de **16**, obteniéndose la imida como sustrato mayoritario (Tabla 4).

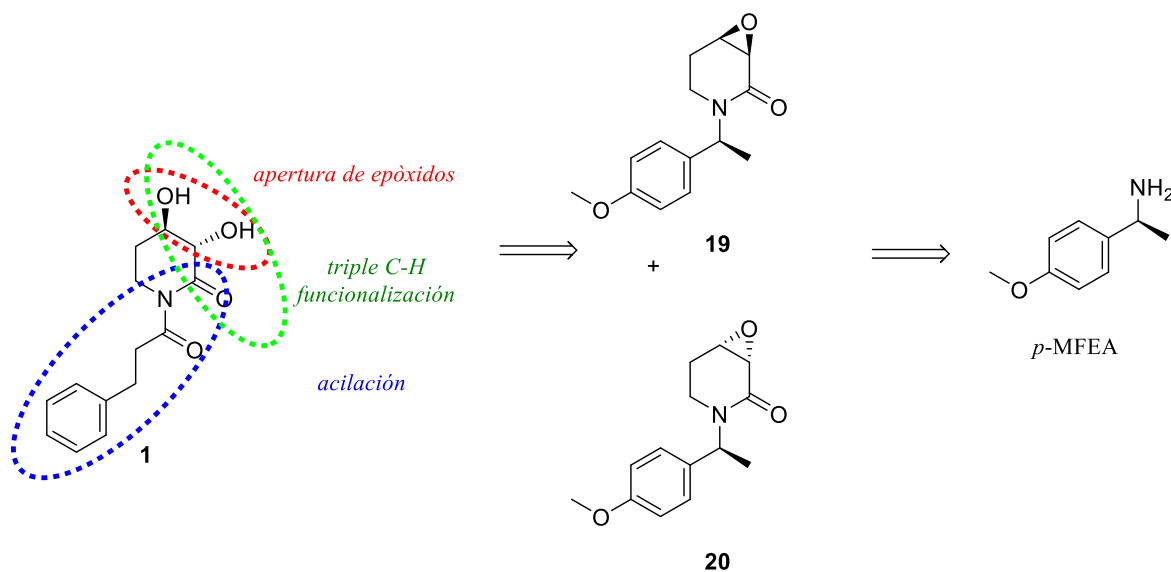
experimento	KBr	Oxone	Foco luz	16	17	18
1	0.3 eq	2 eq	5 w	-----	14 %	5 %
2	0.5 eq	2 eq	5 w	-----	2 %	4 %
3	0.3 eq	3 eq	5 w	-----	3.3 %	8 %
4	0.3 eq	4 eq	5 w	-----	10 %	22 %
5	0.3 eq	6 eq	5 w	-----	5 %	15 %
6	0.3 eq	3 eq	15 w	-----	12 %	33 %
7	0.3 eq	4 eq	15 w	-----	15 %	30 %
8	0.3 eq	6 eq	15 w	-----	12 %-	35 %
9	0.6 eq	6 eq	15 w	-----	13 %	18 %

²⁵ Mei, C.; Hu, Y.; Lu, W. *Synthesis*. **2018**, 50, 2999-3005.

A pesar de que se puede resaltar el uso metodologías sustentables desarrolladas por nuestro equipo de investigación aplicadas en esta síntesis total, es indudable que esta ruta de síntesis ha mostrado rendimientos bajos en diversas etapas, y un gran reto se encontró en el proceso de desbencilación que nos aproximaría a un intermediario avanzando. Por tal motivo, se planteó seguir una nueva estrategia sintética a través de una ruta con principios similares de sostenibilidad, y de este modo resolver el problema estereoquímico del producto natural.

VI.III. Nueva estrategia sintética.

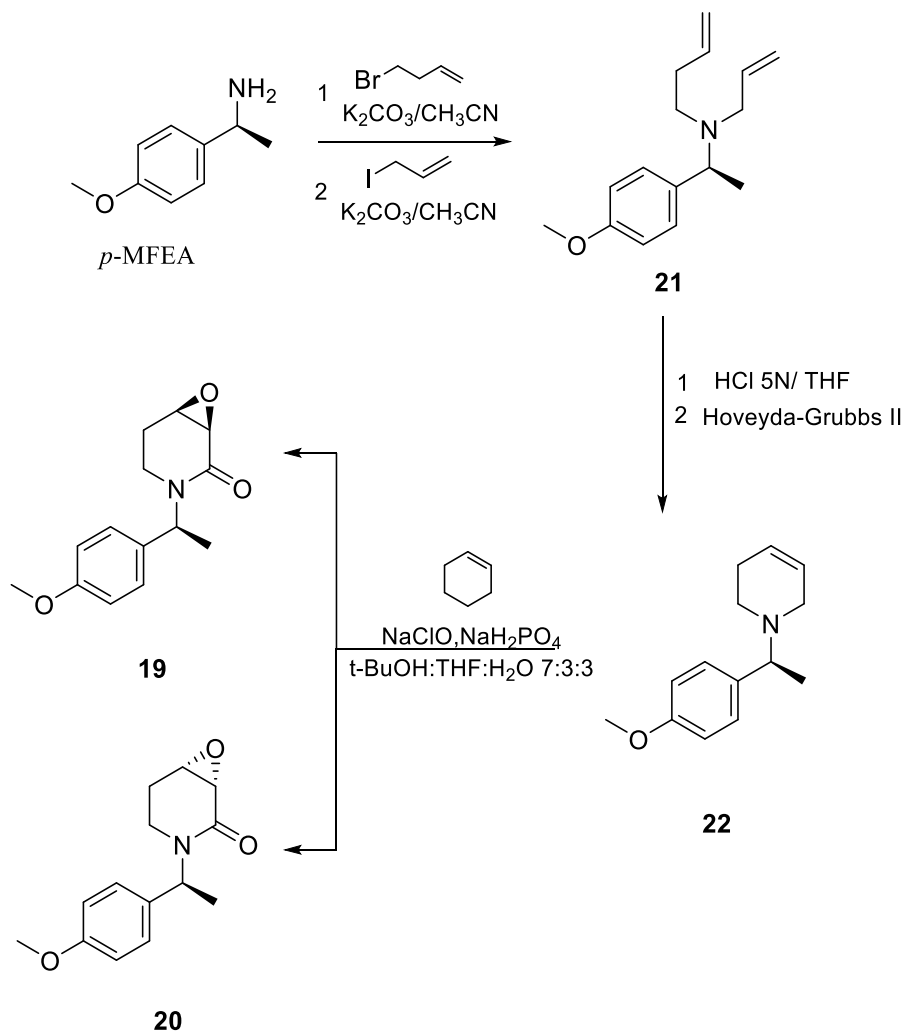
En la nueva ruta de síntesis propuesta se pretende emplear la metodología de formación de las amidas glicídicas **19** y **20**¹¹ a partir de la *p*-MFEA, seguido de una apertura de los anillos oxiránicos y así generar el diol vecinal. Finalmente, la desbencilación y acilación nos conduciría al alcaloide **1** (Esquema 16).



Esquema 16. Nuevo análisis retrosintético para la obtención de **1**.

La formación del amino-dieno **21** se llevó a cabo mediante una homoalilación de la *p*-MFEA con 4-bromo-1-buteno y una posterior alilación con yoduro de alilo (Esquema 17). Con el compuesto **21** procedimos a llevar a cabo la formación del clorhidrato de **21** para después llevar a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM) empleando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2da generación resultando en la formación del anillo piperidínico **22**. En seguida, procedimos a aplicar la metodología de oxidación tándem con

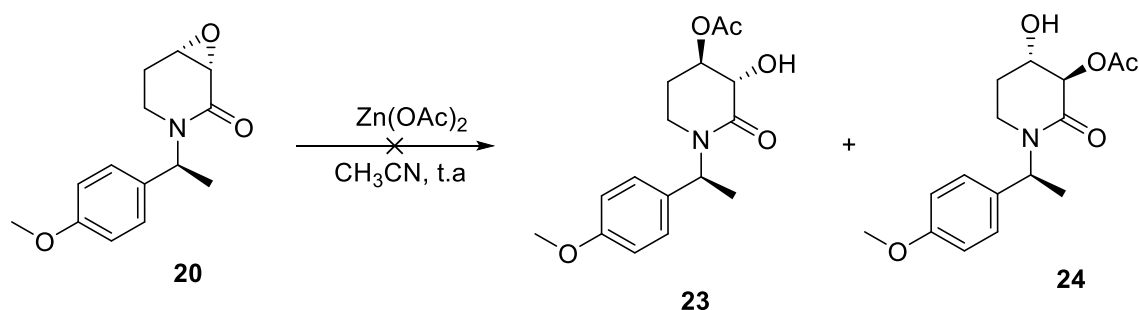
clorito de sodio en la dehidropiperidina **22**, en una mezcla de disolventes t-BuOH/ THF/H₂O obteniéndose a las amidas glicídicas **19** y **20** en un rendimiento de 73% y relación ~1:1 (Esquema 17).¹⁴



Esquema 17. Ruta para la obtención de las amidas glicídicas **19** y **20**.

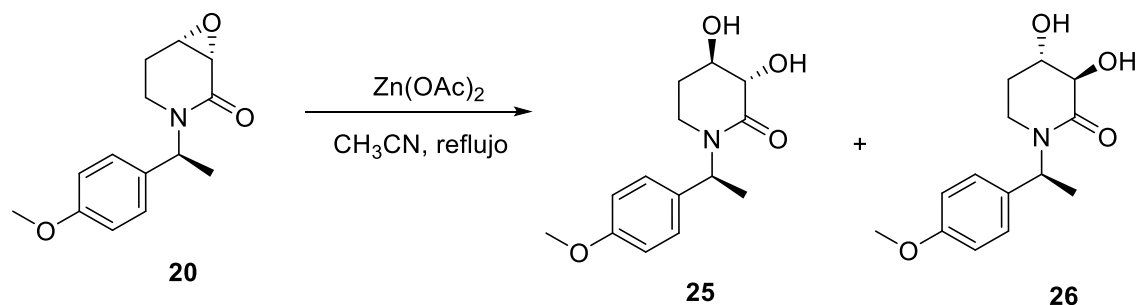
Una vez obtenidas las correspondientes amidas glicídicas y confirmadas mediante los datos obtenidos por nuestro equipo de investigación¹⁴ procedimos a buscar la manera de realizar la apertura de los epóxidos de manera selectiva y así determinar en qué posición ocurre la apertura. Se optó por usar al grupo acetilo como nucleófilo, debido a que nos ayudaría para determinar cuál era la estereoquímica en los C₃ y C₄. El intento de llevar a cabo

la apertura del epóxido para obtener a **23** o **24** en medio básico con $Zn(OAc)_2$ no fue exitoso (Esquema 18).



Esquema 18. Prueba de apertura de la amida glicídicas **20**.

Por otro lado, cuando se probó la apertura a temperatura de reflujo no se llevó a cabo la incorporación del grupo acetato en **20** pero sí la hidrólisis del epóxido para así obtener la mezcla de dioles correspondientes **25** y **26** (Esquema 19). A pesar de las exhaustivas formas que se buscaron para separarlos no fue posible debido a su *rf* muy similar, lo que no resulta viable para la asignación de la configuración absoluta.



Esquema 19. Prueba de apertura de la amida glicídicas **20** a reflujo.

En seguida se eligió el alcóxido bencílico de sodio como nucleófilo.²⁶ Como primera prueba se formó el alcóxido a partir del BnOH y NaH, y después de 24 h se observaron los productos de apertura **28** y **29**, además del subproducto **27** (Tabla 5, experimento 1). Una desventaja evidente es la formación de **27** ya que al parecer **29** podría ser un intermediario para formar **27** por lo que el porcentaje de **29** disminuye significativamente. En el

²⁶ Masanori S.; Fumio Y.; Mayumi Tamura. *Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University*, 13-1. 920-0934,

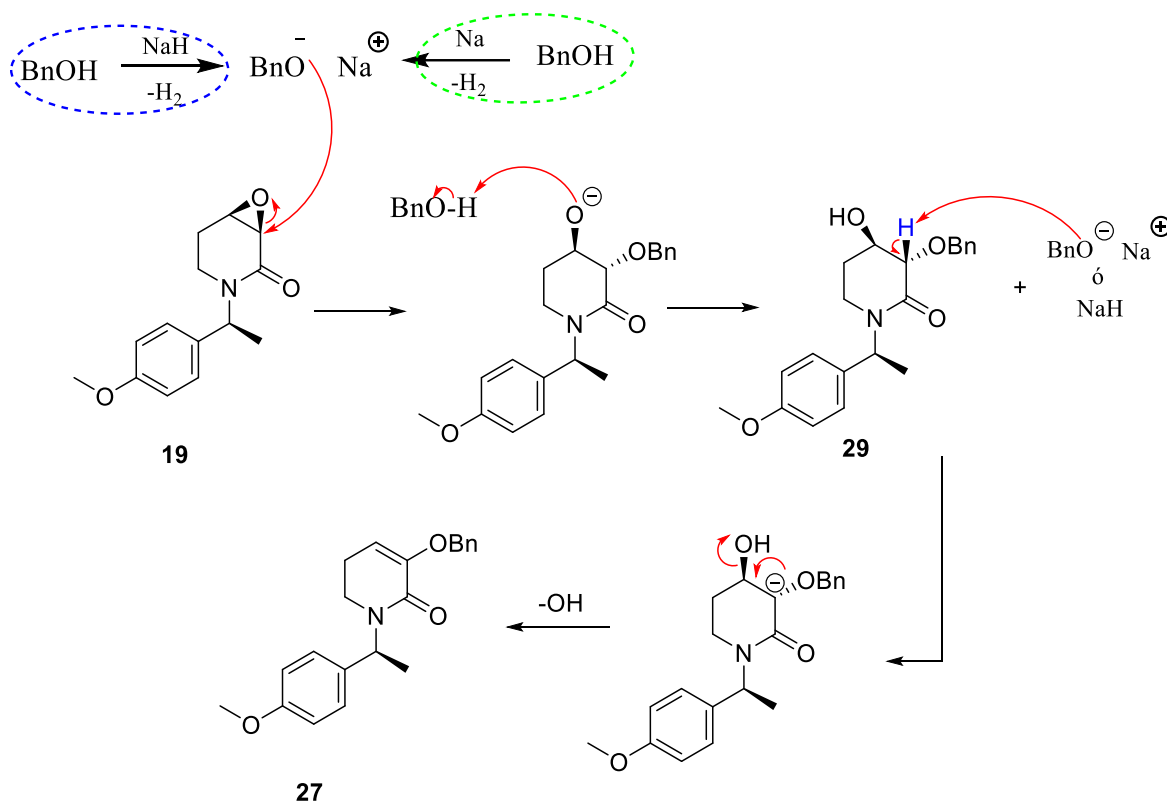
experimento 2 se aumentó la temperatura y sorpresivamente el único producto aislado fue el sustrato **27**. Tal parece que el uso de NaH no favorece el consumo de la materia prima (experimentos 1-3). El uso de CaH₂ para la generación del alcóxido y así evitar la formación de **27** no mostró los resultados deseados (experimento 4). Al generar el correspondiente alcóxido empleando Na y BnOH, nos permitió obtener a los productos deseados en mejores rendimientos (experimentos 6 y 7).

Tabla 5: Apertura del epóxido **19** mediante la formación de un alcóxido.

Ex p.	Base	BnOH	disolvente	Condiciones	27	28	29	MP
1	NaH (3eq)	2.5eq	THF 0.2M	t. a, 24 h	2%	2.8%	3.6 %	no se consume
2	NaH (3eq)	3eq	THF 0.2M	Δ, 2.5 h.	32%	-----	-----	-----
3	NaH (2.5eq)	3eq	THF 0.2M	t. a, 48 h.	mayor	10.3	11.1 %	no se consume
4	CaH ₂ (1.5eq)	3.5eq	THF 0.2M	t. a, 48h.	N.R.			
5	Na (3eq)	THF/BnOH 0.2M 3:1		t. a , 48 h.	mayor	9 %	12 %	no se consume
6	Na (3eq)	4eq	THF 0.2M	t. a, 48 h.	mayor	11 %	8 %	-----
7	Na (3eq)	4eq	<i>t</i> -BuOH 0.2M	t. a, 48 h.	mayor	18 %	8 %	-----
8	Na (3eq)	4eq	THF 0.2M	-40°C 6 h	NR			
				0°C 10	NR			
				5°C -10°C 24h		5%	10%	
				T.a 48h	mayor			

La formación del compuesto **27** se explica a través de la apertura del epóxido **19** por el correspondiente alcóxido bencílico generando el intermediario **29** (Esquema 20). Posteriormente, la formación de un carbanión a causa de la presencia de base condujo a la formación de un doble enlace siguiendo un mecanismo E_{1cB} (Esquema 20).²⁷

²⁷ A) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic Chemistry*. 2nd ed. Oxford University Press: Oxford. **2012**. 382–406. B) Wade, L. G. *Química Orgánica*. 7ma ed. **2012**. 2, 648-653



Esquema 20. Secuencia mecanística de formación de **27** a partir de **19**.

Estos tres productos, tanto **27** como los dos productos de interés **28** y **29**, fueron analizados por RMN de 2D para determinar la regioselectividad de la apertura. En el espectro de RMN de ¹H de **29** se observa el H3, H4 y los hidrógenos del grupo MeO- alrededor de 3.75 ppm (Figura 4). Para efectuar la asignación de estas señales se realizó un análisis COSY en el que se observó un acoplamiento entre la señal de H5 y la señal en 3.78 ppm indicando que esta señal corresponde al H4, este acoplamiento no se observa para la señal en 3.73 ppm indicando que se trata de H3 (Figura 5). Esto último fue confirmado por un análisis HMBC en el que se muestra un acoplamiento ¹H-¹³C entre el carbono del carbonilo y únicamente la señal en 3.73 ppm (Figura 6). Finalmente, el acoplamiento entre los hidrógenos bencílicos y el carbono de H3 en el espectro de HMBC establece la posición del fragmento bencílico en el anillo heterocíclico, lo que es confirmado por el acoplamiento ¹H-¹³C entre el hidrógeno de C3 y el carbono bencílico C8 (Figuras 7 y 8).

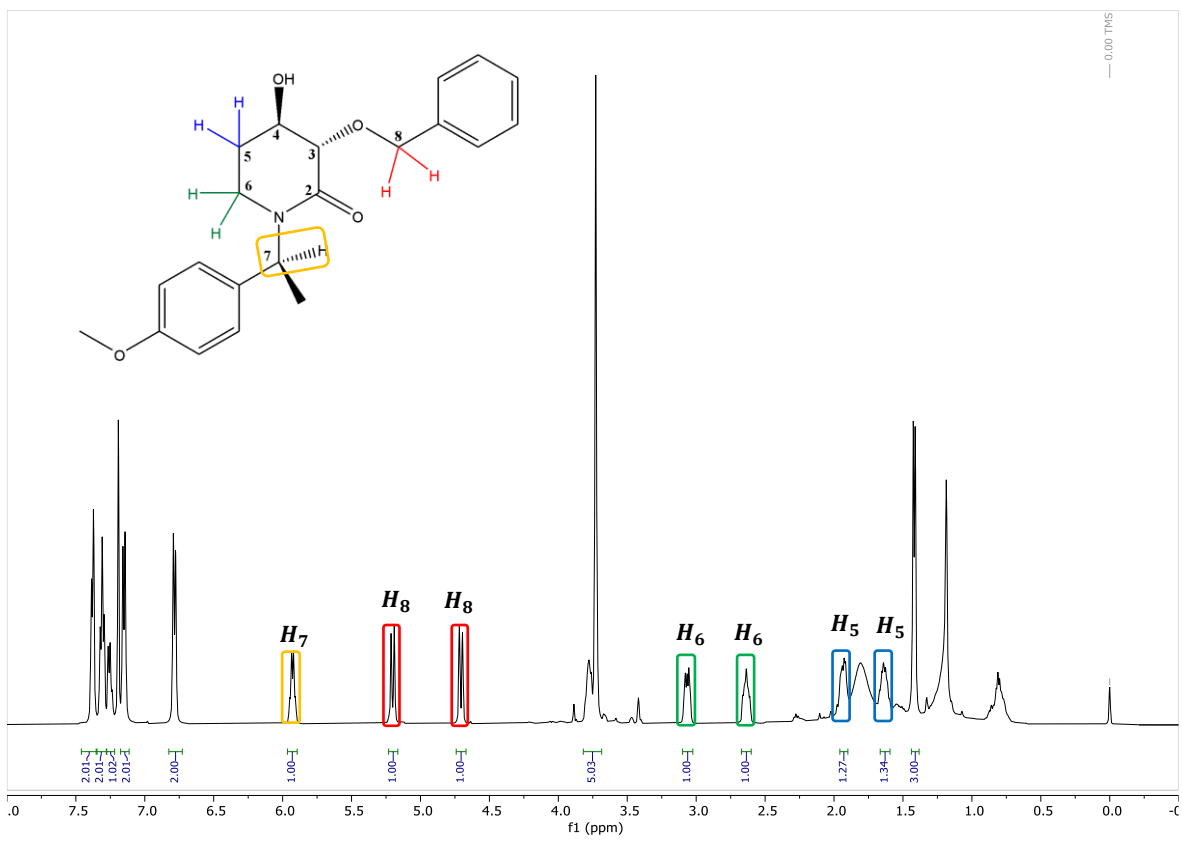


Figura 4: Espectro de RMN de ^1H del diastereoisómero **29**.

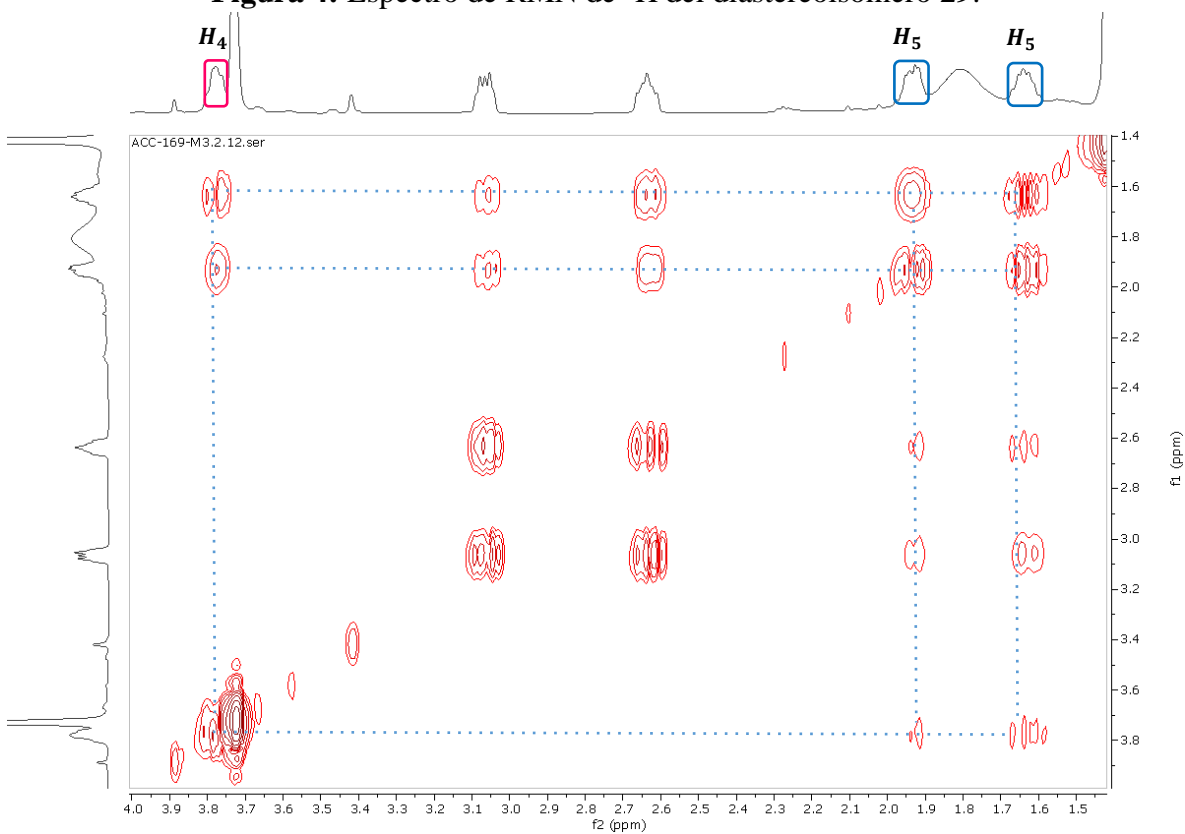


Figura 5. Espectro de RMN COSY del diastereoisómero **29**.

H_3

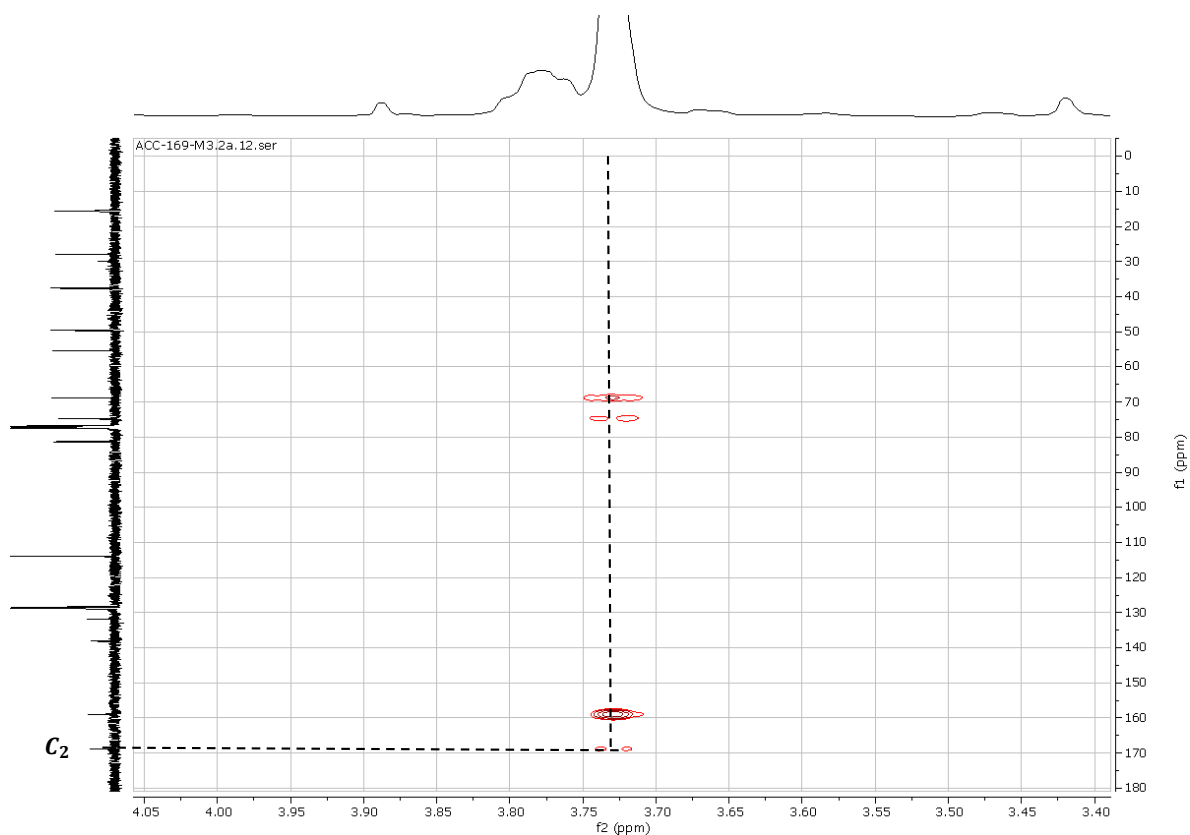


Figura 6. Espectro de RMN HMBC del diastereoisómero **29**.

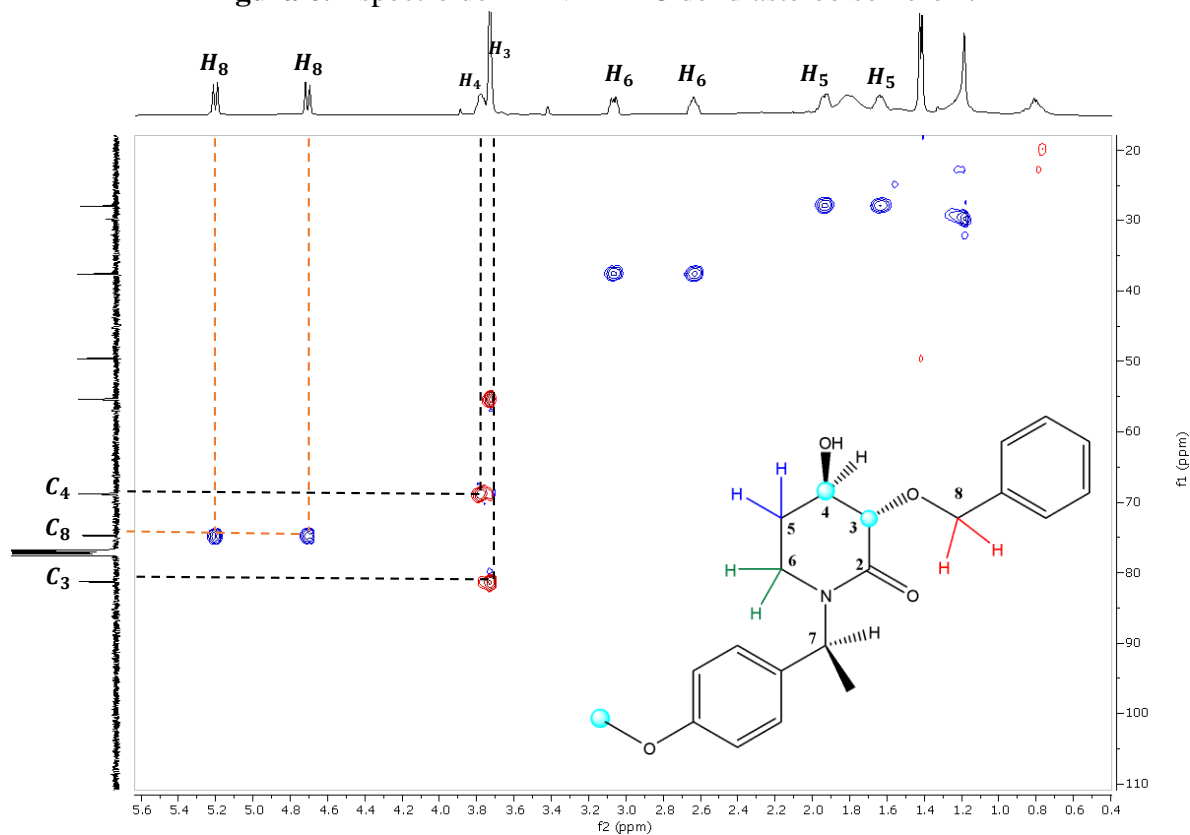


Figura 7. Acercamiento del espectro de RMN HSQC del diastereoisómero **29**.

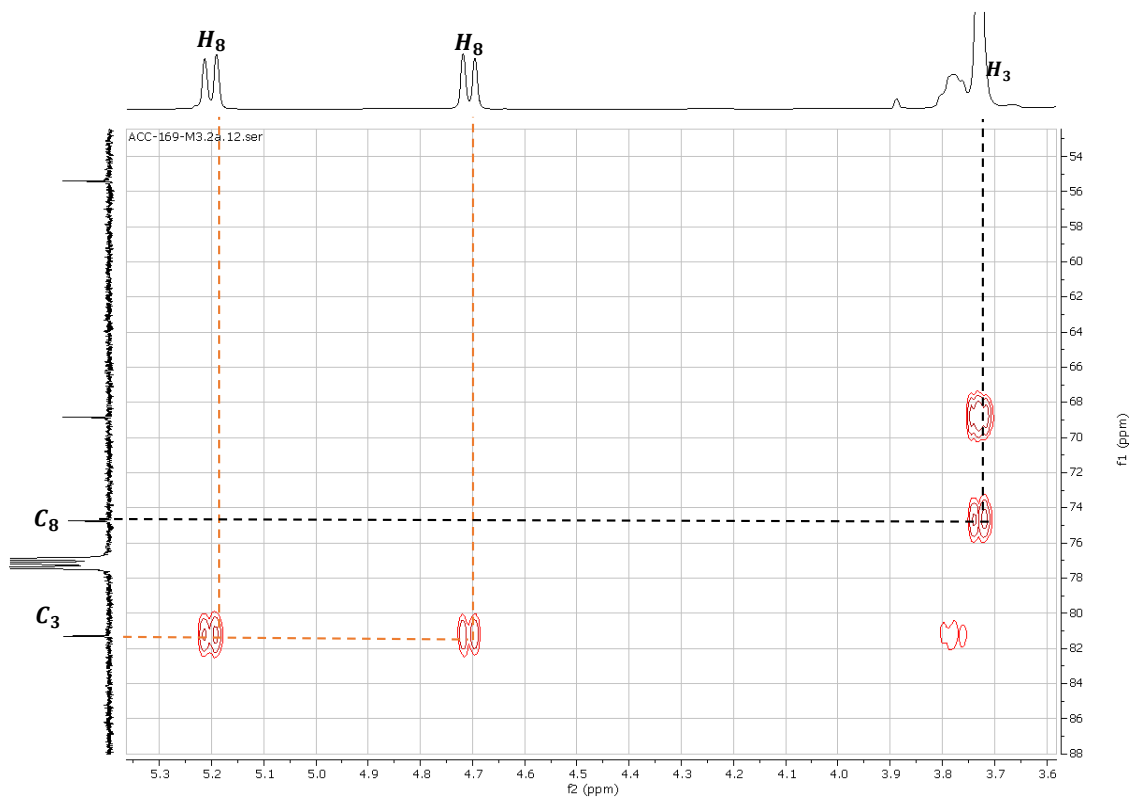
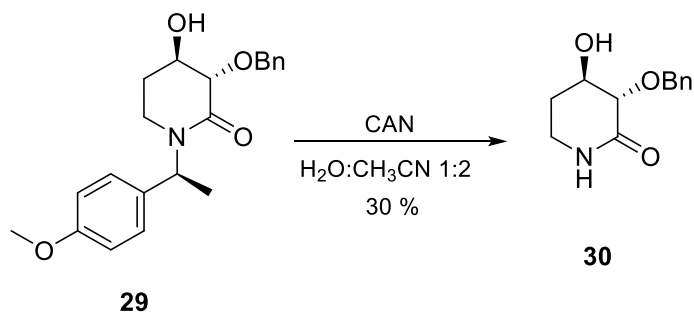


Figura 8. Espectro de RMN HMBC del diastereoisómero **29**.

Este mismo análisis de los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC y HBMC de **27** y **28** confirmó sus estructuras planteadas. Una vez caracterizado cada uno de los diastereoisómeros esperados **28** y **29** procedimos a la desbencilación del diastereoisómero **29** el cual se sometió a un proceso de desbencilación oxidativa con CAN en una mezcla de disolventes $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ 2:1 generando la 2-piperidona **30** en un rendimiento del 30% (Esquema 21).



Esquema 21. Reacción de desbencilación del diastereoisómero **31**.

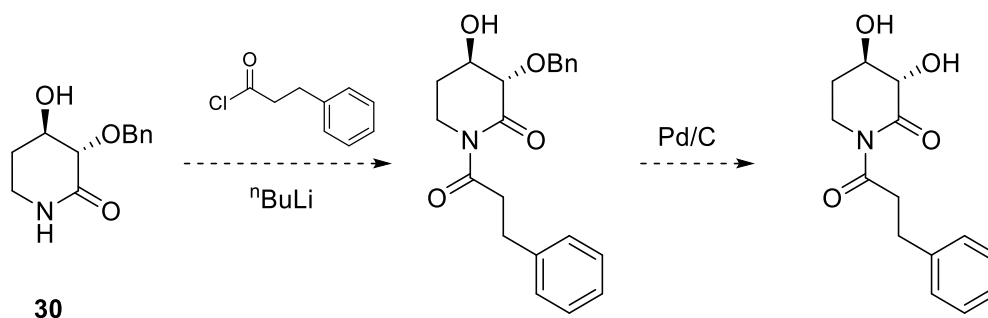
VII. Conclusiones.

Se logró acceder al intermediario avanzado **30** empleando diversas metodologías de funcionalización C-H libres de metales de transición, lo que permitirá acceder al producto natural **1** empleando reactivos baratos y no tóxicos.

Se efectuó la asignación de la configuración absoluta del sistema 3,4-dihidroxi-2-piperidona en los compuestos **28** y **29** mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear, lo que permitirá establecer la configuración del sustrato objetivo con gran certeza.

VIII. Perspectivas.

Se espera lograr una acilación exitosa con buenos rendimientos y así comparar el valor de rotación óptica reportada en el 2012⁴ para poder así determinar su configuración absoluta del alcaloide **1**(Esquema 22).



Esquema 22. Reacciones propuestas para la obtención del alcaloide **1**.

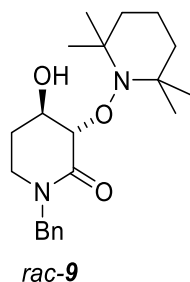
IX. Desarrollo experimental y caracterización

IX.I. Información general

Las reacciones se llevaron a cabo al interior de campanas de extracción en atmósfera de nitrógeno y aquellas cuyas condiciones requieran el uso de disolventes anhidros para su realización se efectuaron utilizando disolventes previamente tratados según procedimientos estándar. En las técnicas cromatográficas en columna se empleó un soporte de vidrio, sílice así como reveladores de iodo, molibdato de amonio y luz UV, con el uso de disolventes grado técnico destilados. Los espectros de RMN se obtuvieron utilizando un espectrómetro de 500 MHz Bruker para ^1H y 125 MHz Bruker para ^{13}C utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3) y metanol deuterado (CD_3OD) que contiene tetrametilsilano (TMS) como referencia interna; de la marca Aldrich. Los patrones de multiplicidad se designan como señal: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c), quintuple (q), ancha (a), múltiple (m). Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro marca Fisher Scientific en portaobjetos circular. Los experimentos galvanostáticos se realizaron empleando un potencióstato IKA (ElectraSyn 2.0) para las reacciones a baja escala, mientras que las reacciones a mayor escala se empleó una fuente de poder Matrix-MPS-3005D+ y un multímetro Steren. Los experimentos en empleando microondas se realizaron en un equipo CEM Discover System 908005.

IX.II. Síntesis de 1 a partir de la formación de 3-alcoxiaminolactamas

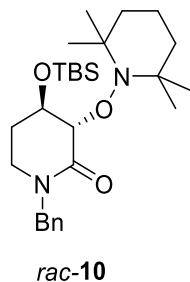
1-Bencil-4-hidroxi-3-((2, 2, 6,6-tetrametilpiperidin-1-il) oxi) piperidin-2-ona (*rac*-**9**)



A una mezcla de NaH_2PO_4 (10 equiv), NaClO_2 (3 equiv), y TEMPO (2 equiv) en CH_3CN (5 mL, 0.3 mmol) se añadió NaOCl (cloralex 4.05 ml) a 0°C ; la respectiva piperidina **7** (1.62 mmol) fue añadida. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 min. Una vez concluida la reacción, una solución acuosa saturada de NaOH se añadió a la mezcla de reacción hasta que un cambio de color de morado a anaranjado fue observado. Después se añadió EtOAc y las fases fueron separadas mediante extracción líquido-líquido. La fase orgánica fue lavada con una solución acuosa de NH_4Cl para disolver las sales formadas, y la fase acuosa fue extraída con EtOAc . Las fases orgánicas fueron secadas (Na_2SO_4), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 1:1.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.51-1.64 (5H), 1.78 (dtd, $J = 13.5, 10.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.06 (dq, $J = 13.5, 3.8$ Hz, 1H), 3.14-3.24 (m, 2H), 4.30 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.34 (ddd, $J = 10.8, 8.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 6.25 (br, 1H), 7.25-7.28 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 17.2, 20.9 (2C), 28.3, 32.5, 34.5, 40.1, 40.5, 43.6, 49.9, 60.6, 62.3, 70.5, 82.4, 127.6, 128.3 (2C), 128.7 (2C), 136.8, 166.5.

1-bencil-4-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona (*rac*-**10**).

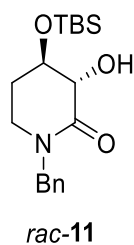


A una mezcla de Imidazol (5 equiv), cloruro de *tert*-butildimetilsililo TBSCl (3 equiv) en CH₂Cl₂ 0.2 M a 0 °C; la respectiva *rac*-**9** (1.42 mmol) fue añadida en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min se llevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación toda la noche. Una vez concluida la reacción, se añadió H₂O y las fases fueron separadas mediante extracción líquido-líquido. Las fases orgánicas fueron secadas (Na₂SO₄), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 9:1.

Sólido amarillo claro. Pf: 63-65 °C.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: -0.05 (s, 3H), -0.02 (s, 3H), 0.73 (s, 9H), 1.07 (br, 13H), 1.39 (br, 5H), 1.57-1.62 (m, 1H), 2.11-2.19 (m, 1H), 3.04 (ddd, *J* = 12.0, 7.0, 2.0 Hz, 1H), 3.25 (td, *J* = 11.5, 6.0 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 3.5, 1.5 Hz, 1H), 4.25-4.27 (m, 1H), 4.96 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.12-7.14 (m, 1H), 7.16-7.18 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: -4.9, -4.7, 17.3, 18.1, 20.5(2C), 25.6, 25.8(3C), 33.8(2C), 40.3(2C), 42.6, 50.2, 60.5, 67.4, 83.2, 127.1, 128.1(2C), 128.5(2C), 137.2, 168.3.

1-bencil-4-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-3-hidroxipiperidin-2-ona (*rac*-**11**)



El sistema galvanostático empleó una celda cilíndrica de acero inoxidable (SS) como contra electrodo, un electrodo de trabajo de malla de carbón vítreo (RVC) a corriente constante (CC) en un volumen de 200 ml (Figura 9).



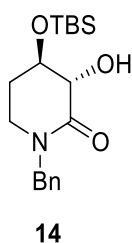
Figura 9. Sistema galvanostático empleado para la reacción de electrodesaminación.

A una mezcla de EtOH: NaOAc 0.5M en una relación 8:2 la respectiva *rac*-**10** (0.4 mmol) fue añadida. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 4 horas. Una vez concluida la reacción, se evaporó el EtOH a presión reducida y se agregó EtOAc para así realizar extracciones líquido-líquido. Las fases orgánicas fueron secadas (Na₂SO₄), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna

cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 4:1. El producto presenta ser un sólido blanco cuyo punto de fusión es: 124°-126° C.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 0.09 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.79-1.87 (m, 1H), 2.00 (dq, $J = 14.0, 4.5$ Hz, 1H), 3.13 (ddd, $J = 14.5, 9.5, 5.0$ Hz, 1H), 3.26 (dt, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.80 (br, 1H), 3.88 (ddd, $J = 14.5, 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 3H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : -4.8, -4.4, 18.3, 25.9 (3C), 29.5, 43.5, 50.5, 70.7, 74.3, 127.8, 128.2 (2C), 128.9 (2C), 136.4, 171.4.

1-bencil-4-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-3-hidroxipiperidin-2-ona (**14**)



✓ Oxidación-reducción estereoselectiva usando la sal de oxamonio:

En un matraz en atmósfera de nitrógeno se agregó la sal de oxamonio (tetrafluoroborato de 4-acetilamino-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxoamonio) (2.5 equiv) disuelta en CH_2Cl_2 0.4 M y se agitó. Una vez agitada se le agregó la 2,6-lutidina (0.0127 ml). En otro matraz donde se encuentre la materia de partida *rac*-**12** (0.048 mmol) se purgo en atmósfera de nitrógeno y se disolvió en CH_2Cl_2 0.4 M y se agito hasta disolver el *rac*-**12**. Una vez agitado se pasó el sustrato *rac*-**12** al matraz de la sal de oxamonio y se dejó agitando toda la noche. Una vez terminada la reacción el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo se puso a reaccionar con NaBH_4 (3 equiv) disuelto en MeOH 0.56 M llevando la reacción a 0°C. Pasados 10 min en agitación se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitando por toda la noche. Una vez concluida la reacción, se añadió H_2O y las fases fueron separadas mediante extracción líquido-líquido haciendo lavados con EtOAc. Las fases orgánicas fueron secadas

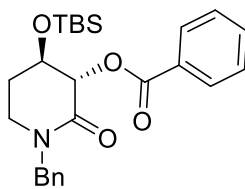
(Na₂SO₄), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 4:1.

✓ Oxidación-reducción enzimática usando PIDA/TEMPO:

A una mezcla de PIDA (2 equiv) y TEMPO (0.3 equiv) disuelto en una CH₂Cl₂ 0.1 M la respectiva *rac*-**12** (0.077 mmol) fue añadida. La mezcla de reacción se dejó en agitación toda la noche. Una vez concluida la reacción, se realizaron extracciones líquido-líquido con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas fueron secadas (Na₂SO₄), y el disolvente fue removido a presión reducida.

El residuo se puso a reaccionar con levadura de pan (Tradipan) (6.3 por cada 1.05 mmol) y D-Glucosa (3.5 equiv) disuelto en H₂O (16.8 ml por cada 1.05 mmol). Se dejó en agitación por 24 h. Al final de la reacción se hicieron lavados con EtOAc. Las fases orgánicas fueron secadas (Na₂SO₄), y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 4:1.

Benzoato de 1-bencil-4-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-2-oxopiperidin-3-ilo (**15**)



15

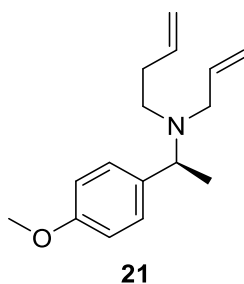
A una mezcla de DCC (1.2 equiv), DMAP (0.1 equiv) y ácido benzoico (1.2 equiv) disueltos a 0° C en CH₂Cl₂ 0.2 M, la respectiva hidroxilactama **14** (0.091 mmol) fue añadida en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 min se llevó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación toda la noche. Una vez concluida la reacción, se filtró en celite haciendo lavados con CH₂Cl₂ y el disolvente fue removido a presión reducida. El

residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 9:1.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : -0.05 (s, 3H), -0.03 (s, 3H), 0.74 (s, 9H), 1.84 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 3.14 (ddd, $J = 12.8, 8.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.28 (dt, $J = 12.5, 5.8$ Hz, 1H), 4.18 (ddd, $J = 8.8, 7.0, 3.5$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : -4.8, -4.7, 18.0, 25.7(3C), 29.3, 43.0, 50.3, 68.2, 75.1, 127.7, 128.2(2C), 128.4(2C), 128.8(2C), 129.8, 130.1(2C), 133.3, 136.5, 165.9, 166.1.

IX.III Síntesis de **1** a partir de la formación de amidas glicídicas.

(*S*)-*N*-alil-*N*-(1-(4-metoxifenil) etil) but-3-en-1-amina **21**



Homoalilacion de la p-MFEA

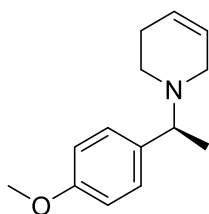
A un matraz adicionar K_2CO_3 (1.5 equiv), los cuales se disolvieron en CH_3CN 0.4 M, se agitó por 5 min y después se agregó la respectiva *p*-MFEA (1.2 equiv) la cual se dejó agitando por 15 min. Después de ese tiempo se le agregó gota a gota el 4-Bromo-1-Buteno (1 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 7 h. Una vez concluida la reacción, se filtró por gravedad haciendo lavados con EtOAc y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 2:1.

Formación del amino-dieno 21.

A un matraz se adicionó la amina alquilada en el paso anterior (32.78 mmol) y se adicionó K_2CO_3 (1.5 equiv), se disolvió en CH_3CN 0.36 M, se dejó agitando por 5 min y se

agregó gota a gota el yoduro de alilo (1.2 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 4 h. Una vez concluida la reacción, se filtró por gravedad haciendo lavados con EtOAc y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 4:1.

(*R*)-1-(1-(4-metoxifenil) etil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (**22**)



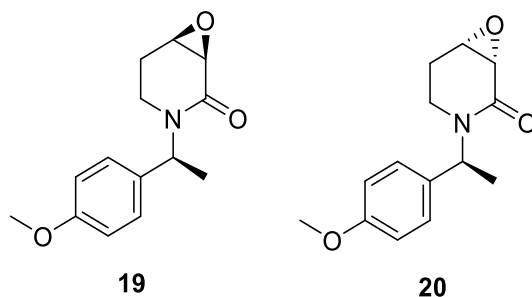
22

Se realizó la formación del clorhidrato de esta amina terciaria **21** (0.591 mmol) se disolvió en THF (0.3 M) y se le agregó solución de HCl 5 N se dejó en agitación por 3 h. Una vez concluida la formación del clorhidrato de **22**, se evaporó el THF y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂, el disolvente fue removido a presión reducida.

Una vez formado el clorhidrato se procedió a formar la reacción de metátesis de cierre de anillo.

Al matraz con el crudo del clorhidrato se le adicionó el catalizador Hoveyda-Grubbs-II, se purgó en atmósfera de nitrógeno y se disolvió en CH₂Cl₂ (0.6 M). Se dejó en agitación toda la noche. Una vez terminada la reacción se basificó con NaOH a un pH \approx 12. Se agregó un poco de agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 2:1

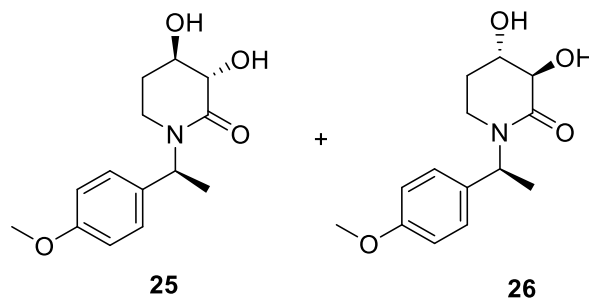
(1*S*, 6*S*)-3-((*R*)-1-(4-metoxifenil) etil)-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0]heptan-2-ona (**19**);
(1*R*,6*R*)-3-((*R*)-1-(4-metoxifenil) etil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (**20**)



La confirmación de las correspondientes amidas glicídicas **19** y **20** fue confirmada de acuerdo con los resultados reportados por nuestro equipo de investigación.¹⁴

A un matraz se adicionó el anillo piperidínico **22** (0.47 mmol), Na₂H₂PO₃ (10 equiv), y fueron disueltos en una mezcla de disolventes *t*-BuOH: THF: H₂O en una relación 7:3:3 a una concentración 0.08 M. Se llevó la reacción a 0° C en agitación hasta que el Na₂H₂PO₃ se disolvió completamente. Se adicionó el ciclohexeno (100 equiv) y se dejó agitando por 15 min. Una vez agitado se le adicionó el NaClO₂ (8 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación toda la noche. Una vez concluida la reacción, se evaporó el ciclohexeno y se realizaron extracciones con EtOAc, el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 4:1.

3,4-dihidroxi-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil) etil) piperidin-2-ona.(**25**) y (**26**)

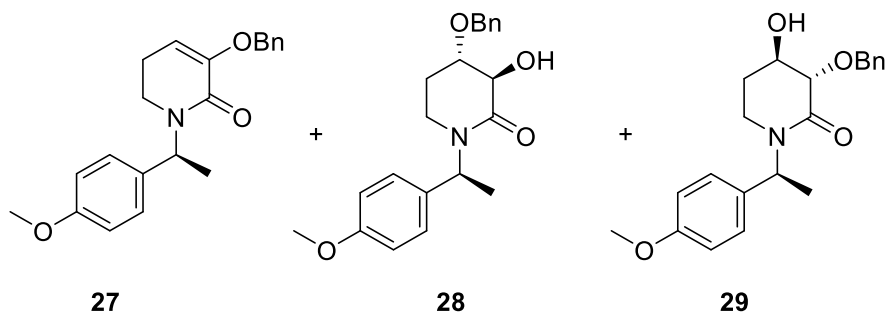


A una mezcla de Zn(OAc)₂ (3 equiv) y la respectiva amida glicídica **20** en atmósfera de nitrógeno disueltos en CH₃CN 0.5 M, adaptado a condiciones de reflujo. La mezcla de

reacción se dejó en agitación 3 h. Una vez concluida la reacción, se filtró en celite haciendo lavados con EtOAc y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 2:1.

Mezcla diastereoisomérica de **25** y **26**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 4.2H), 1.61-1.73 (m, 1.4H), 1.92 (br, 0.4H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.72-2.85 (m, 1.4H), 3.05 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.11-3.13 (m, 0.4H), 3.73 (s, 1.2H), 3.74 (s, 3H), 3.82 (m, 1.4H), 3.90 (m, 1.4H), 5.77 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.84 (c, $J = 7.0$ Hz, 0.4H), 6.78-6.82 (m, 2.8H), 7.11-7.14 (m, 2.8H).

(*S*)-3-(benciloxi)-1-(1-(4-metoxifenil)etil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (**27**); 4-(benciloxi)-3-hidroxi-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona (**28**); 3-(benciloxi)-4-hidroxi-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)piperidin-2-ona (**29**)



Parte 1: Formación del alcóxido.

En un matraz se agregó el Na (3equiv) y se adicionó al matraz THF (0.2M) anhidro en atmósfera de nitrógeno, en agitación se agregó BnOH (4 equiv) se dejó agitando hasta que el Na se consuma (toda la noche). Esta reacción se añadió al matraz de la amida glicídica **19**.

Parte 2: Adición del alcóxido. .

En un matraz se adicionó el sustrato **19** en atmósfera de nitrógeno disuelto en THF (0.2 M). Se llevó a una temperatura de 0°C donde se le adicionó el alcóxido formado. Se dejó en agitación por 48 h. Una vez concluida la reacción, se agregó un poco de H_2O en baño de hielo

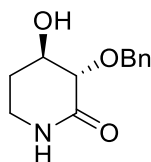
y evaporar el THF, posteriormente se realizaron extracciones con EtOAc. El disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 5:1.

27: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 2.09 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.82 (s, 2H), 5.30 (aparente t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 5.95 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.3$, 6.3 Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 15.9, 22.4, 39.6, 49.6, 55.4, 70.2, 105.9, 113.8(2C), 127.4(2C), 127.9, 128.6(4C), 132.7, 136.7, 147.2, 158.9, 161.48.

28: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 3.26-3.31 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.92 (c, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78-6.80 (m, 2H), 7.13-7.15 (m, 2H), 7.23-7.37 (m, 5H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 15.5, 27.1, 36.6, 50.0, 55.4, 66.8, 74.1, 76.4, 113.9, 128.1, 128.3(2C), 128.6(2C), 128.7(2C), 132.3, 138.0, 159.0, 169.0.

29: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.90-1.95 (m, 1H), 2.61-2.67 (m, 1H), 3.04-3.06 (m, 1H), 3.72-3.74 (m traslapado, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.76-3.79 (m, 1H), 4.71 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 5.93 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24-7.39 (m, 5H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 15.7, 27.9, 37.6, 49.6, 55.4, 68.9, 74.8, 81.3, 114.0, 128.2, 128.6(2C), 128.7(2C), 128.8(2C), 131.8, 138.1, 159.0, 168.9.

3-(benciloxi)-4-hidroxipiperidin-2-ona (**30**)



30

A un matraz se adicionó el sustrato **29** (0.0703 mmol) se disolvió en CH₃CN (0.8 ml) y se llevó a 0°C. En un tubo de ensayo se disolvió CAN (3 equiv) en H₂O (0.4 ml) el cual también se llevó a 0°C una vez frio se agregó el CAN al matraz de la materia prima. La mezcla de reacción se dejó en agitación 2 h. Una vez concluida la reacción, se evaporó el CH₃CN y se filtró en celite haciendo lavados con EtOAc y el disolvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado por columna cromatográfica en un sistema de disolventes Hexano: EtOAc en una relación 2:1.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.79 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.90 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 5.88 (br, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H) 7.35 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H).¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 28.0, 38.4, 69.0, 74.7, 80.5, 128.2, 128.6(2C), 128.7(2C), 138.0, 171.8.