





**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y CENTRO DE QUÍMICA-**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS**  
**Posgrado en Ciencias Químicas**  
Laboratorio de Síntesis Orgánica

*“Doble oxidación tándem de aminas cíclicas a sus correspondientes 3-alcoxilactamas y su aplicación en síntesis total de alcaloides biológicamente activos”*

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

Presenta: Julio Romero Ibañez

Director: Dr. Fernando Sartillo Piscil

Asesor: Dr. Silvano Cruz Gregorio

H. Puebla de Zaragoza

Septiembre 2017



**BUAP**

**A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Alejandro Cordero Vargas, Dra. Rosa Luisa Meza León, Dra. Laura Orea Flores y Dr. David Miguel Aparicio, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada “**Doble oxidación tándem de aminas cíclicas a sus correspondientes 3-alcoxilactamas y su aplicación en síntesis total de alcaloides biológicamente activos**”, que presenta el alumno **Julio Romero Ibáñez** para obtener el grado de Maestría en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los treinta y un días del mes de agosto del año dos mil diecisiete.

**ATENTAMENTE**

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dra. María Laura A. Orea Flores

Dr. David Miguel Aparicio Solano

**80** AÑOS  
**DE UNIVERSIDAD**

Posgrado en Ciencias Químicas  
Facultad de Ciencias Químicas  
Instituto de Ciencias (ICUAP)

Edificio 100 40  
Ciudad Universitaria  
Col. San Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570  
01 (222) 229 55 00 Ext. 7397  
posgrado.quimica@correo.buap.mx

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil, con el apoyo económico de CONACYT (No. Registro: 581920; No. Beca: 413365) y la Fundación Marcos Moshinsky.

Se agradece a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo otorgado para la conclusión de esta tesis dentro del Programa II. Investigación y Posgrado. Aseguramiento de la calidad en el Posgrado. Indicador establecido en el Plan de Desarrollo Institucional 2013-2017.

Agradezco a los miembros de la comisión revisora sus valiosos comentarios y sugerencias.

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Dra. Laura Orea Flores

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dr. David Miguel Aparicio Solano

## Agradecimientos

A mi Señor Jesucristo, quién me permite iniciar y terminar cada día, quien a través de su gracia infinita me ha concedido conocer secretos grandiosos e inimaginables que ignoraba.

A mi madre, quién me ha dirigido a diferenciar mi vida presente y la futura, y que ambas requieren de sabiduría para vivirlas.

A mi hermano, quién siempre ha estado dispuesto a ayudarme en cada problema, a pesar que sea muy complicada o agotadora.

# ÍNDICE

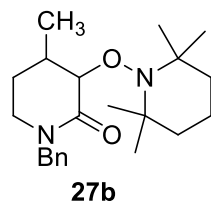
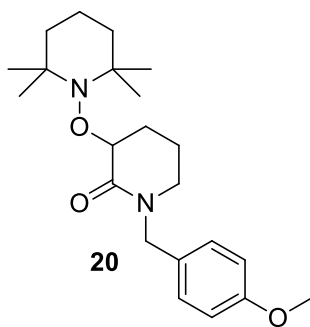
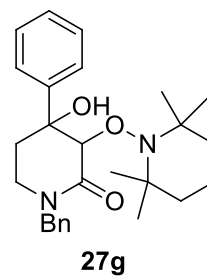
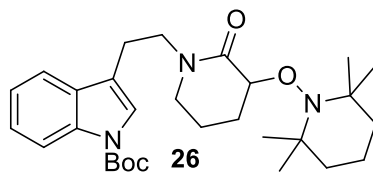
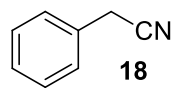
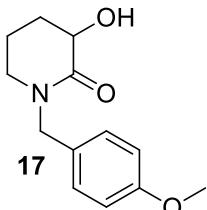
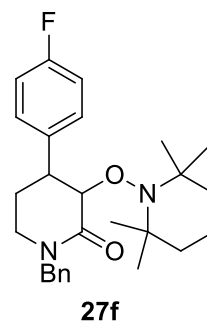
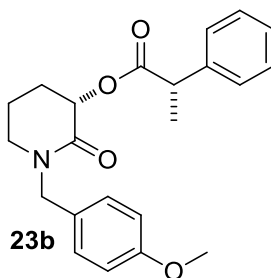
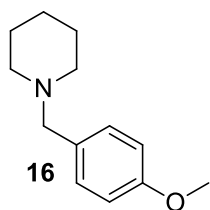
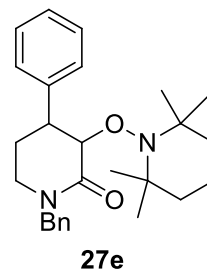
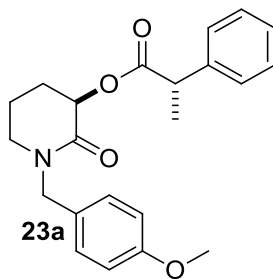
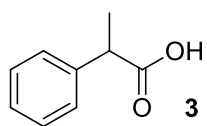
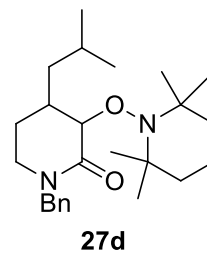
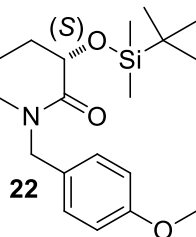
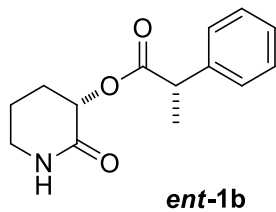
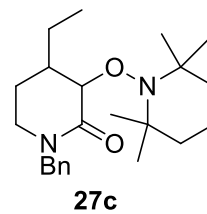
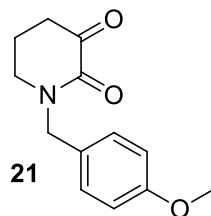
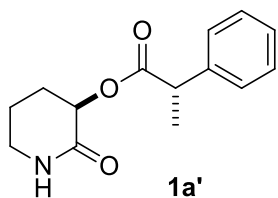
2. ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	4
3. LISTA DE ABREVIATURAS .....	7
4. RESUMEN.....	11
5. INTRODUCCIÓN .....	12
6. ANTECEDENTES.....	14
6.1. Síntesis de 3-hidroxilactamas.....	14
7. CAPÍTULO 1: SÍNTESIS TOTAL DEL ALCALOIDE (S) -2-FENILPROPIONATO DE (R)-2-OXOPIPERIDIN-3-ILO Y SU DIASTEREOISÓMERO VÍA UNA DOBLE OXIDACIÓN TÁNDEM DE AMINAS CÍCLICAS A SUS CORRESPONDIENTES 2-ALCOXIAMINOLACTAMAS. ....	18
7.1. Introducción .....	18
7.2. Objetivos .....	23
7.2.1. Objetivo general .....	23
7.2.2. Objetivos particulares.....	23
7.3. Discusión de resultados.....	24
7.4. Conclusiones .....	42
8. CAPÍTULO 2: REDUCCIÓN ENZIMÁTICA ENANTIOSELECTIVA DE CETOLACTAMAS A SUS CORRESPONDIENTES 3-HIDROXILACTAMAS .....	43
8.1. <i>Saccharomyces cerevisiae</i> en la síntesis orgánica.....	43
8.2. Objetivos .....	48
8.2.1. Objetivo general .....	48
8.2.2. Objetivo particular.....	48
8.3. Discusión de resultados.....	49
8.3.1. Preparación de 3-alcoxi-2-piperidinonas.....	49
8.3.2. Remoción del grupo tetrametilpiperinilo .....	50
8.4. Conclusiones .....	56
9. CAPÍTULO 3: CONTRACCIÓN DE CETOPIPERIDONAS A SUS CORRESPONDIENTES PIRROLIDINONAS VÍA UNA OXIDACIÓN BAEYER-VILLIGER .....	57
9.1. Oxidación de Baeyer-Villiger .....	57
9.2. Harmicina.....	61
9.3. Objetivos .....	64
9.3.1. Objetivo general .....	64
9.3.2. Objetivo particular.....	64
9.4. Discusión de resultados.....	65
9.4.1. Nueva aproximación para la síntesis de pirrolidinonas 3-sustituidas.....	65
9.4.2. Síntesis formal de la harmicina .....	71

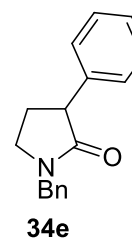
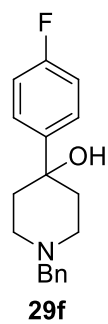
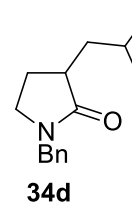
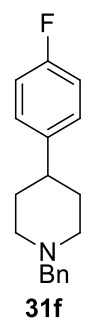
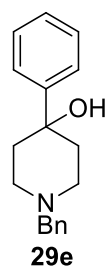
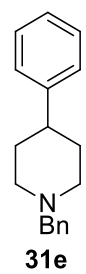
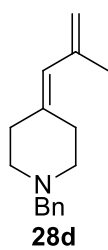
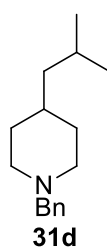
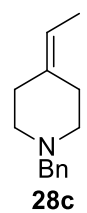
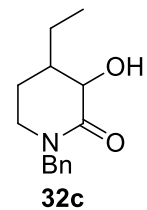
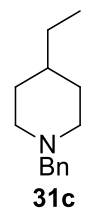
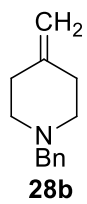
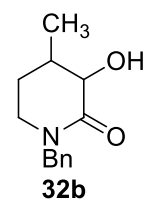
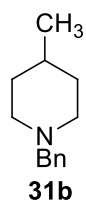
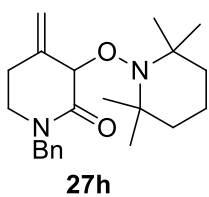
9.5. Conclusiones .....	73
10. SECCIÓN EXPERIMENTAL .....	74
Información general .....	74
10.1. Preparación de los ésteres ( <i>S</i> )-2-fenilpropanoato de ( <i>R</i> ) y ( <i>S</i> )-2-oxopiperidin-3-ilo 1a' y <i>ent</i> -1b. ....	75
10.1.1. 1-(4-Metoxibencil)piperidina 16 .....	75
10.1.2. 1-(4-Metoxibencil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 20.....	75
10.1.3. 3-Hidroxi-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona 17 .....	76
10.1.4. ( <i>S</i> )-3-Hidroxi-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona ( <i>S</i> )-17.....	77
10.1.5. ( <i>S</i> )-2-Fenilpropanoato de ( <i>R</i> ) y ( <i>S</i> )-1-(4-metoxibencil)-2-oxopiperidin-3-ilo 23a y 23b.....	78
10.1.6. ( <i>S</i> )-2-Fenilpropanoato de ( <i>R</i> ) y ( <i>S</i> )-2-oxopiperidin-3-ilo 1a' y <i>ent</i> -1b .....	79
10.2. Preparación del 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (IBX) .....	80
10.3. Preparación de ( <i>S</i> )-3-(( <i>t</i> -butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona 22 .....	81
10.4. Preparación de los ácidos ( <i>R</i> ) y ( <i>S</i> )-2-fenilpropionicos ( <i>R</i> )- y ( <i>S</i> )-3 .....	81
10.4.1. 2-Fenilacetónitrilo 18 .....	81
10.4.2. Ácido ( $\pm$ )-2-fenilpropanoico 3 .....	82
10.4.3. Ácido ( <i>S</i> ) y ( <i>R</i> )-2-fenilpropanoico ( <i>R</i> )- y ( <i>S</i> )-3 .....	82
10.5. Síntesis de sales de fosfonio 58, 59 y 60.....	83
10.5.1. Yoduro de metiltrifenilfosfonio 58 .....	83
10.5.2. Yoduro de etiltrimetilfosfonio 59.....	84
10.5.3. Bromuro de (2-metilalil)trifenilfosfonio 60 .....	84
10.6. Reacción de Wittig: Síntesis de olefinas 28b-d.....	84
10.6.1. 1-Bencil-4-metilenpiperidina 28b .....	84
10.6.2. 1-Bencil-4-etilidenpiperidina 28c.....	85
10.6.3. 1-Bencil-4-(2-metilaliliden)piperidina 28d .....	85
10.7. Reacción de Grignard. Síntesis de los aminoalcoholes 29e-f.....	86
10.7.1. 1-Bencil-4-fenilpiperidin-4-ol 29e .....	86
10.7.2. 1-Bencil-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol 29f.....	86
10.8. Hidrogenación. Síntesis de piperidinas 31b-d.....	87
10.8.1. 1-Bencil-4-metilpiperidina 31b .....	87
10.8.2. 1-Bencil-4-etilpiperidina 31c .....	88
10.8.3. 1-Bencil-4-isobutilpiperidina 31d .....	88
10.9. Deshidratación e hidrogenación. Síntesis de piperidinas 31e-f.....	88
10.9.1. 1-Bencil-4-fenilpiperidina 31e .....	89
10.9.2. 1-Bencil-4-(4-fluorofenil)piperidina 31f.....	89
10.10. Síntesis de 3-alcoxilactamas 27b-h .....	90
10.10.1. 1-Bencil-4-metil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27b.....	90

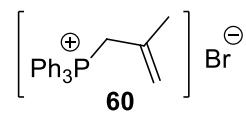
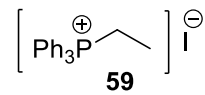
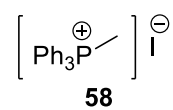
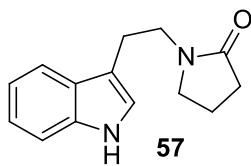
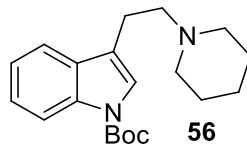
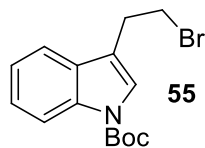
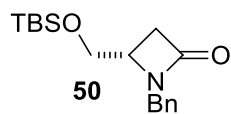
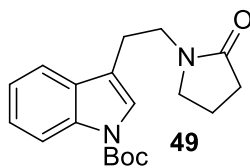
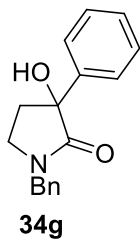
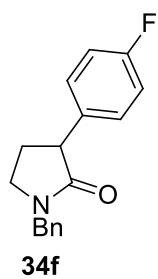


10.10.2. 1-Bencil-4-etil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27c .....	90
10.10.3. 1-Bencil-4-isobutil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27d.....	91
10.10.4. 1-Bencil-4-fenil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27e.....	91
10.10.5. 1-Bencil-4-(4-fluorofenil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 28f .....	92
10.10.6. 1-Bencil-4-hidroxi-4-fenil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27g .....	92
10.10.7. 1-Bencil-4-metilen-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27h.....	93
10.11. Síntesis de 3-hidroxilactamas enantioméricamente puras .....	93
10.12. Síntesis de 3-aril, alquilpirrolidinonas.....	95
10.12.1. 1-Bencilpirrolidin-2-ona 34a.....	96
10.12.2. 1-Bencil-3-metilpirrolidin-2-ona 34b.....	96
10.12.3. 1-Bencil-3-etilpirrolidin-2-ona 34c .....	96
10.12.4. 1-Bencil-3-isobutilpirrolidin-2-ona 34d .....	97
10.12.5. 1-Bencil-3-fenilpirrolidin-2-ona 34e.....	97
10.12.6. 1-Bencil-3-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona 34f.....	98
10.12.7. 1-Bencil-3-hidroxi-3-fenilpirrolidin-2-ona 34g .....	98
10.12.8. ( <i>S</i> )-1-Bencil-4-((( <i>t</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)azetidín-2-ona 50 .....	98
10.13. Síntesis del sintón sintético de la harmicina 49.....	99
10.13.1. <i>t</i> -butil-3-(2-bromoetil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato 55.....	99
10.13.2. <i>t</i> -butil-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-1 <i>H</i> -indole-1-carboxilato 56 .....	99
10.13.3. <i>t</i> -butil-3-(2-(2-oxo-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)-oxi)piperidin-1-il)etil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato 26.....	100
10.13.4. <i>t</i> -butil-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1 <i>H</i> -indol-1-carboxilato 49 .....	101
10.13.5. 1-(2-(1 <i>H</i> -indol-3-il)etil)pirrolidin-2-ona 57 .....	101
11. REFERENCIAS .....	102

## 2. ÍNDICE DE COMPUESTOS

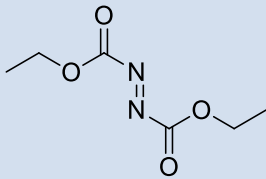
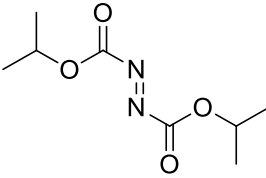
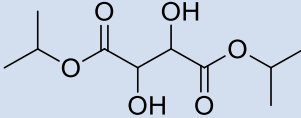
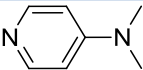
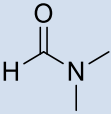
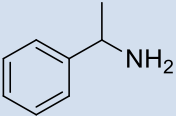
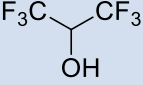


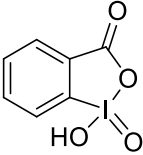

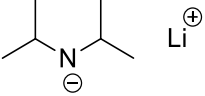
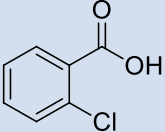
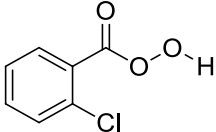

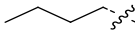
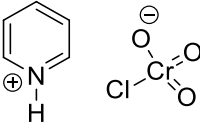

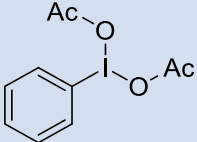


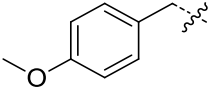

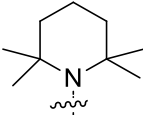
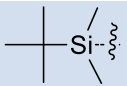
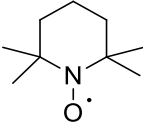
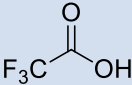
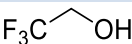


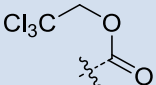


### 3. LISTA DE ABREVIATURAS

<u>Abreviatura</u>	<u>Nombre químico</u>	<u>Estructura química</u>
$^{13}\text{C}$	Isótopo de carbono (6 protones, 7 neutrones)	-
$^1\text{H}$	Isótopo de hidrógeno (1 protón, 0 neutrones)	-
Ac	Acetil	
AcOEt	Acetato de etilo	
AcOH	Ácido acético	
Bn	Bencilo	
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo	
C2/3	Carbono 2/3	-
CAN	Nitrato de amonio cérico	$\text{Ce}(\text{NH}_4)_2(\text{NO}_3)_6$
Cat.	Catalizador	-
CBS	Reactivo de Corey-Bakshi-Shibata	
Cbz (Z)	Benciloxicarbonilo	
CHP	Hidroperóxido de cumeno	
Conc. (c)	Concentración	-
COSY	Espectroscopia de correlación	-
DCC	Diciclohexilcarbodiimida	

DEAD	Dietil azodicarboxilato	
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato	
DIPT	Tartrato de diisopropilo	
DMAP	<i>N,N</i> -4-dimetilaminopiridina	
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico	-
EI	Impacto electrónico	-
<i>Ent</i> -equiv	Enantiómero equivalentes	-
FAB	Bombardeo de átomos rápidos	-
FEA	Feniletilamina	
h	Horas	-
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (Hexafluoroisopropanol)	
HMBC	Conectividad nuclear a enlaces múltiples	-
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta eficacia	-
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución	-
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple	-

IBX	Acido <i>o</i> -iodoxibenzoico	
<i>i</i> Pr	Isopropil	
LDA	Diisopropilamiduuro de litio	
Lit.	Literatura	-
m	Múltiple	-
<i>m</i> CBA	Ácido <i>m</i> -clorobenzoico	
<i>m</i> CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico	
MHz	Megahercios	-
Ms	Mesil (Metanosulfunilo)	
N	Normalidad	-
<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Butil	
OMS	Organización Mundial de la Salud	-
PCC	Clorocromato de piridinio	
pf	Punto de fusión	-
Ph	Fenilo	
PIDA	Feniliodo Diacetato	

PMB	<i>p</i> -metoxibencilo	
ppm	Partes por millón	-
Py	Piridina	
c	Cuádruple	-
<i>Rac</i> -	Racémico	-
RMN	Resonancia Magnética Nuclear	-
s	Simple	-
Sat.	Saturado	-
T	2,2,6,6-Tetrametilpiperidinil	
t	Triple	-
ta	Temperatura ambiente	-
TBDMS (TBS)	<i>ter</i> -Butildimetilsilil	
TEMPO	Radical libre 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi	
TFA	Ácido trifluoroacético	
TFE	2,2,2-trifluoroetanol	
THF	Tetrahidrofurano	
TMS	Trimetilsilano	
Troc	2,2,2-Tricloroetoxicarbonil	
Δ	Calentamiento	-



#### 4. RESUMEN

En el primer capítulo de esta tesis se presenta la aplicación sintética de la doble oxidación tándem de aminas cíclicas a sus correspondientes 3-alcoxilactamas empleando reactivos amigables con el medio ambiente (TEMPO, NaClO<sub>2</sub>, NaClO y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) en la síntesis total enantiopura de dos diastereoisómeros de un alcaloide con propiedades anticancerígenas.

En el segundo capítulo se presentan los avances obtenidos para la formación de 3-hidroxilactamas enantioméricamente puras a partir de diversas 3-alcoxilactamas empleando levadura de pan casera (*Saccharomyces cerevisiae*).

En el tercer capítulo se presentan avances del desarrollo de una nueva reacción de contracción *vía* una oxidación Baeyer-Villiger, para la obtención de 2-pirrolidinonas a partir de simples piperidinas y pirrolidinas.

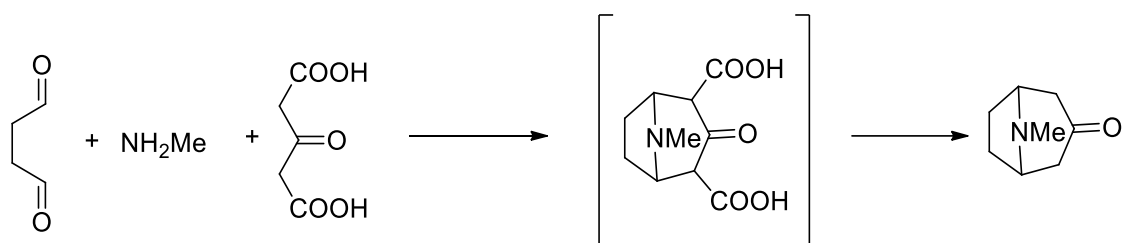
## 5. INTRODUCCIÓN

“La invención de nuevas reacciones y reactivos químicos ha revolucionado el campo de la síntesis carbogénica, creando literalmente una extraordinaria y poderosa química orgánica sintética comparada con la síntesis orgánica de mediados del siglo pasado. Sin estas invenciones, los logros de la síntesis orgánica moderna no hubieran sido posible.” - E. J. Corey.<sup>1</sup> A partir de que Wöhler<sup>2</sup> en 1828 demostró que muchos compuestos pueden prepararse de moléculas más sencillas, los químicos hemos aprendido a diseñar y sintetizar muchas moléculas que han permitido grandes avances en la medicina y otras disciplinas.

La química orgánica actual está en constante búsqueda de innovación, eficacia y eficiencia en cualquier reacción que se lleve a cabo, por lo que enfocar energía en buscar y desarrollar métodos que permitan transformaciones versátiles con alto grado de selectividad será siempre un esfuerzo valorado. Y lo que debemos considerar un aporte importante en la síntesis orgánica debería priorizar aspectos como la seguridad personal y ambiental, así como el costo relativo que implicaría efectuar dicho aporte, para que de esta manera, el enfoque esté dirigido a desarrollar metodologías que verdaderamente revolucionen a la química.

La síntesis orgánica, además de ser una herramienta útil en el desarrollo de distintas disciplinas, para muchos químicos significa un modo de expresión artístico, principalmente por la complejidad de las estructuras moleculares que se preparan en el laboratorio. Sin embargo, desde el punto de vista de algunos investigadores, el arte podría ser contemplado en una perspectiva un poco distinta a la de los intelectuales. El astrónomo Mario Livio afirma lo siguiente: la simetría es la herramienta primordial para tender un puente sobre el vacío entre la ciencia y el arte...el lenguaje que describe la simetría tiene que identificar estas esencias invariadas cuando están enmascaradas con diferentes disfraces disciplinarios.<sup>3</sup> Es verdad que la simetría es estudiada en la química y por supuesto que es importante, pero si pudiéramos ver a las moléculas como una expresión de arte deberíamos añadir que el modo de proceder hacia su elaboración forma parte del elemento artístico, o en palabras de uno de los mejores expositores de esta área, E. J. Corey: la síntesis podría ser formulada seleccionando las reacciones requeridas para la unión o modificación de grupos sustituyentes...la síntesis depende del conocimiento de las reacciones adecuadas para formar moléculas y en la

planificación detallada de una forma de aplicar estos métodos... algunas dependen claramente una manera más sutil de pensar y planificar una síntesis.<sup>4</sup> Un claro ejemplo de esto es la síntesis de la tropinona elaborada por R. Robinson en 1917,<sup>5</sup> que demostró no sólo el conocimiento de las reacciones sino también el enfoque artístico para aplicar el conocimiento en la solución de un problema en síntesis orgánica, como la obtención de la tropinona (*Esquema 1*).



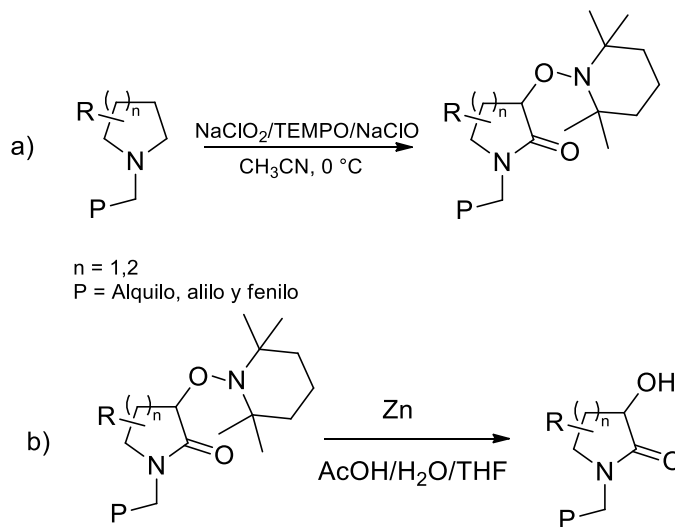
***Esquema 1.*** Síntesis de la tropinona elaborada por Robinson.

Por supuesto que el reto al que actualmente nos enfrentamos en la síntesis de moléculas biológicamente activas es el desarrollo de nuevos métodos sintéticos que permitan su obtención de la manera más rápida, económica y ecológicamente posible. Para este fin, el empleo de reactivos, disolventes y catalizadores no tóxicos y baratos se presenta como un buen intento para encontrar la “síntesis ideal”.

## 6. ANTECEDENTES

### 6.1. Síntesis de 3-hidroxlactamas

En el año 2012, en nuestro equipo de investigación se desarrolló una nueva metodología que permitía acceder a amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias de forma tándem empleando  $\text{NaClO}_2$  como único agente oxidante. Estudios posteriores arrojaron un importante descubrimiento, en el cual se logró obtener a 3-alcoxilactamas a partir de simples aminas cíclicas en una sola etapa y en buenos rendimientos. Esta reacción involucró una doble oxidación C-H de dos átomos de carbono  $\text{sp}^3$ , usando reactivos amigables con el medio ambiente ( $\text{NaClO}_2$ ,  $\text{NaClO}$  y TEMPO). Por lo tanto, esta aportación metodológica da origen a una nueva estrategia rápida, económica y no tóxica con el medio ambiente para obtener 3-hidroxlactamas a partir de aminas cíclicas (*Esquema 2*).<sup>6</sup>

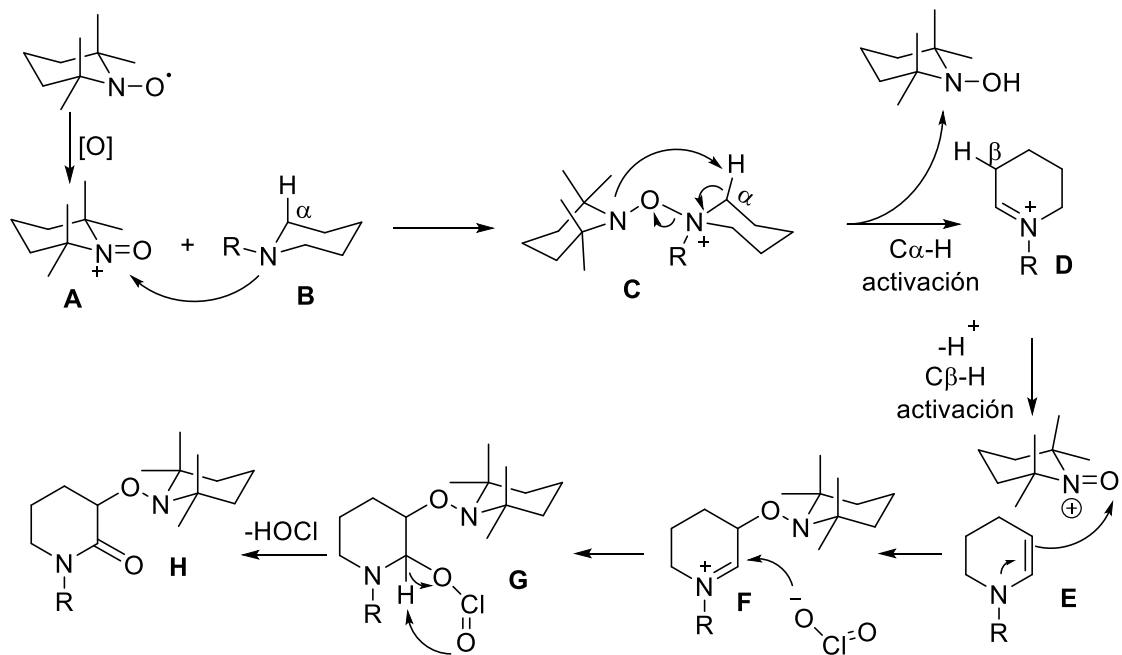


*Esquema 2. a) Doble C-H oxidación tándem de aminas cíclicas a 3-alcoxilactamas*

*b) Preparación de 3-hidroxlactamas.*

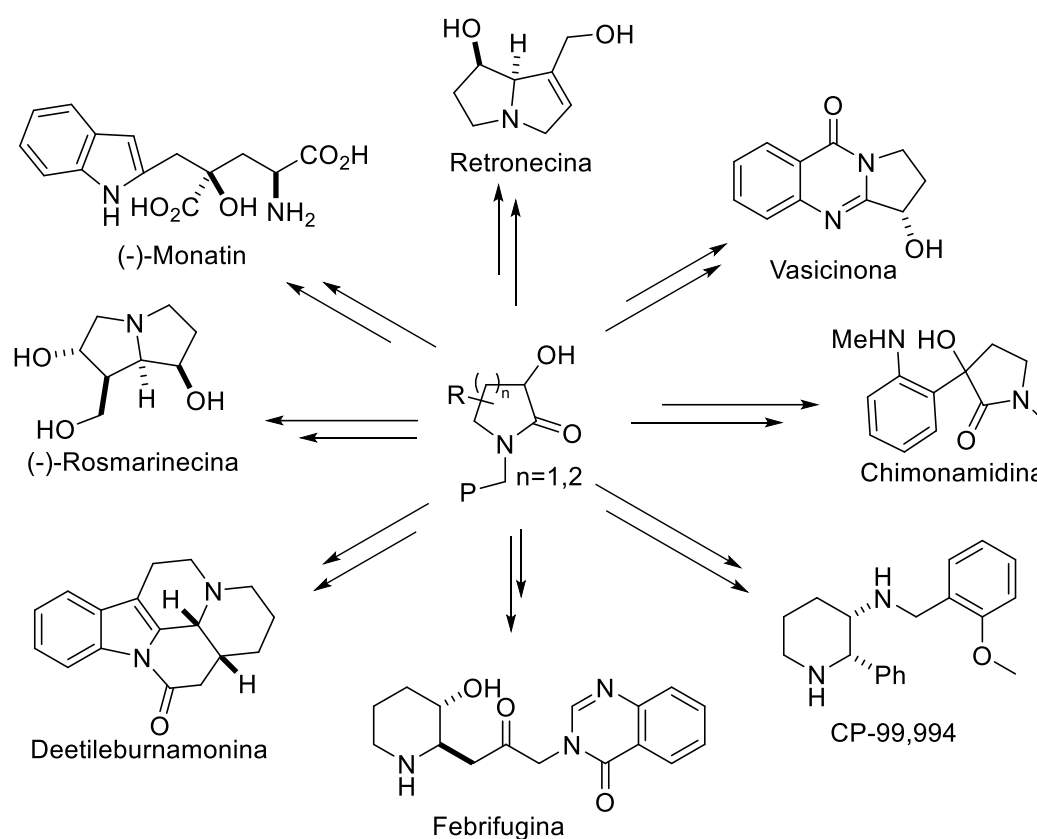
El mecanismo propuesto involucra la formación del ión oxoamonio **A** que es atacado por el átomo de nitrógeno de la amina **B** para formar **C**. La eliminación del  $\text{H}_\alpha$  endocíclico de la amina en **C** genera un ión iminio **D** que inmediatamente se transforma en la enamina **E**, medio de la segunda  $\text{C}_\beta\text{-H}$  activación. La enamina **E** efectúa un ataque nucleofílico sobre un ión oxoamonio para originar un nuevo ión iminio **F**, el cual es atacado por un anión clorito

generando **G**. La molécula **G** a su vez efectúa un rearrreglo liberando HClO para producir la alcoxilactama **H** (*Esquema 3*).<sup>6b</sup>



**Esquema 3.** Mecanismo de formación de 3-alcoxilactamas.

Este protocolo no sólo representa un método sin precedente para la funcionalización de dos carbonos  $sp^3$  en aminas cíclicas, sino que además escenifica una metodología para acceder a 3-hidroxilactamas, que resultan ser intermediarios útiles en la preparación de diversos alcaloides piperidínicos y pirrolidínicos (*Esquema 4*).



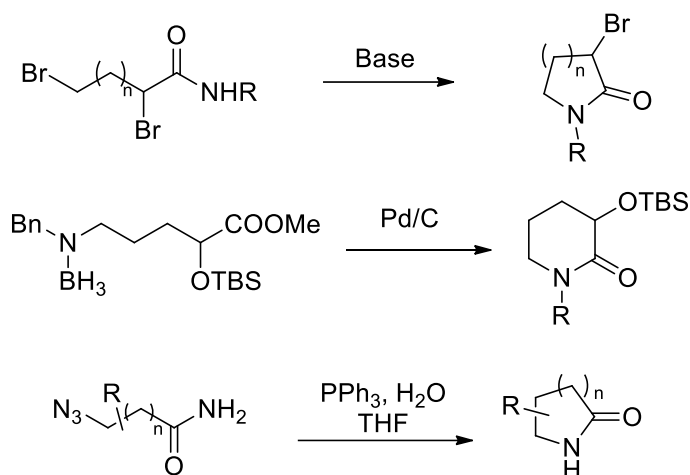
**Esquema 4.** 3-Hidroxilactamas como intermediarios sintéticos.

Uno de los métodos más recurridos para la formación de 3-hidroxilactamas involucra la oxidación alfa de lactamas, ya sea mediante la sustitución de un hidrógeno ácido o mediante la eliminación de un grupo saliente como por ejemplo un halógeno (*Esquema 5*).<sup>7</sup>



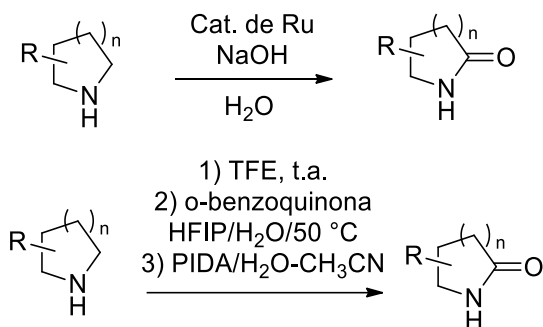
**Esquema 5.**  $\alpha$ -oxidación de lactamas.

Esta formación de hidroxilactamas evidentemente involucra la previa formación de lactamas, lo que en ocasiones resulta en un proceso más largo para la obtención de estas estructuras cíclicas. Las lactamas también pueden ser formadas a partir de una lactamización empleando halogenuros de acilos, ésteres o las amidas adecuadas (*Esquema 6*).<sup>7b,8</sup>



**Esquema 6.** Diversos métodos de lactonización.

Entre otros métodos para la formación de lactamas en forma directa, a partir de la conversión de aminas cíclicas, se encuentran el uso de metales transición (*Esquema 7*).<sup>9</sup>



**Esquema 7.** Preparación de lactamas con y sin metales de transición.

Aunque es verdad que algunos de los métodos de formación de lactamas son eficientes, su preparación no siempre es asequible y por consecuencia la síntesis de las correspondientes hidroxilactamas se vuelve un proceso tedioso y caro, sin olvidar también su impacto negativo al medio ambiente. Dada la amplia utilidad de las hidroxilactamas en la preparación de diversos compuestos biológicamente activos, la doble oxidación de aminas cíclicas a sus correspondientes alcoxilactamas representa un método sintético que permite obtener estos sintones sintéticos con gran facilidad a un bajo precio económico y ecológico, por lo que nuestro grupo de investigación se ha propuesto realizar la preparación de diversos alcaloides biológicamente activos empleando esta metodología.

## **7. CAPÍTULO 1: SÍNTESIS TOTAL DEL ALCALOIDE (S) -2-FENILPROPIONATO DE (R)-2-OXOPIPERIDIN-3-IL O Y SU DIASTEREOISÓMERO VÍA UNA DOBLE OXIDACIÓN TÁNDEM DE AMINAS CÍCLICAS A SUS CORRESPONDIENTES 2-ALCOXIAMINOLACTAMAS.**

### **7.1. Introducción**

El cáncer es el desarrollo de células anormales en el cuerpo humano, que no siempre pueden ser detectadas o reconocidas por los linfocitos. En todos los tipos de cánceres, algunas de las células del cuerpo empiezan a dividirse sin detenerse y se diseminan a los tejidos del alrededor. A medida que las células se hacen más y más anormales, las células viejas o dañadas sobreviven cuando deberían morir, y células nuevas se forman cuando no son necesarias. Estas células adicionales pueden dividirse sin interrupción y pueden formar masas que se llaman tumores.<sup>10</sup>

De acuerdo con la OMS, para las próximas dos décadas, se espera que la incidencia de cáncer en el mundo aumente a 22 millones por año y que el incremento en la mortalidad para el mismo periodo sea de 13 millones anuales. La región de las Américas se encuentra en el segundo lugar de incidencia (242.5 por 100 000 habitantes) y en el tercer lugar de mortalidad (101.0 por 100 000 habitantes) por cáncer. De los países que conforman esta región, México tiene una incidencia de 131.5 por cada 100 000 habitantes y mortalidad de 68.9 por cada 100,000 habitantes por esta causa.<sup>11</sup>

El cáncer de próstata (PC) es el cáncer más común en los hombres y la segunda causa principal de muertes relacionadas por el cáncer.<sup>12</sup> El adenocarcinoma ductal infiltrante del páncreas (el término para definir el cáncer pancreático (PANC) usualmente se refiere al adenocarcinoma ductal<sup>13</sup>) es uno de los más letales de todos los tumores malignos sólidos. El año pasado 33,730 estadounidenses fueron diagnosticados con cáncer de páncreas, y 32.300 murieron a causa de esta enfermedad. Por tanto, el cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer. En todo el mundo se estima que 213.000 morirán por cáncer de páncreas y estas cifras sólo crecerán a medida que la población envejece.<sup>14</sup> Por su parte, el cáncer de pulmón es la enfermedad maligna más común en el mundo, y es la mayor causa de muerte por cáncer, particularmente en hombres. A inicios del siglo XX se trataba de una enfermedad rara,

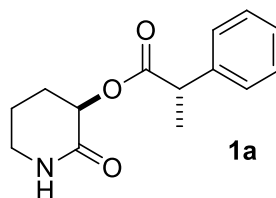


desde entonces el incremento de esta enfermedad ha crecido rápidamente, entre 900,000 y 330,000 nuevos casos en hombres y mujeres a inicios de este siglo XXI.<sup>15</sup>

En 2011, el equipo de trabajo de Liu y Zhang aisló un alcaloide del hongo *Fusarium oxysporum*, el cual se obtiene de la corteza del árbol *cinnamomun kanehirae* (Bull camphor tree), planta endémica de Taiwan. Este alcaloide mostró actividad citotóxica contra tres líneas de células cancerígenas humanas (PC-3, PANC-1 y A549) (*Figura 1 y 2*).<sup>16</sup>



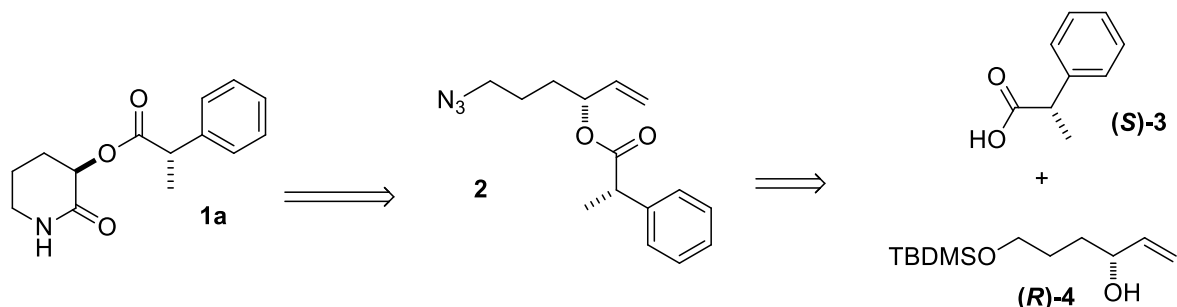
**Figura 1.** *Cinnamomun kanehirae* (Bull camphor tree).



**Figura 2.** Alcaloide aislado de la *Fusarium oxysporum*.

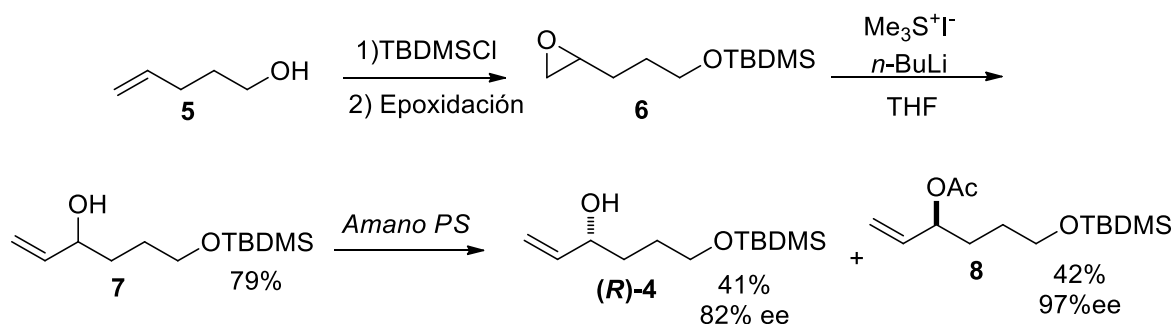
Este nuevo derivado 3-alcoxi-2-piperidinona **1a** fue sintetizado por primera vez por Krishna y colaboradores en el año 2013. Adicionalmente, ellos sintetizaron a un diastereoisómero de **1a**. La estrategia desarrollada por este equipo de investigación consistió

en la preparación del intermediario **2** a partir del ácido carboxílico (*S*)-**3** y el alcohol (*R*)-**4**. La azida **2** fue sometida a una oxidación en el doble enlace terminal, y una subsecuente esterificación, para posteriormente, al tratarlo bajo las condiciones de reducción de Staudinger, obtuvieron al alcaloide **1a** (Esquema 8).<sup>17</sup>



**Esquema 8.** Análisis retrosintético de 3-alcoxi-2-piperidona **1a** por Krishna y colaboradores.

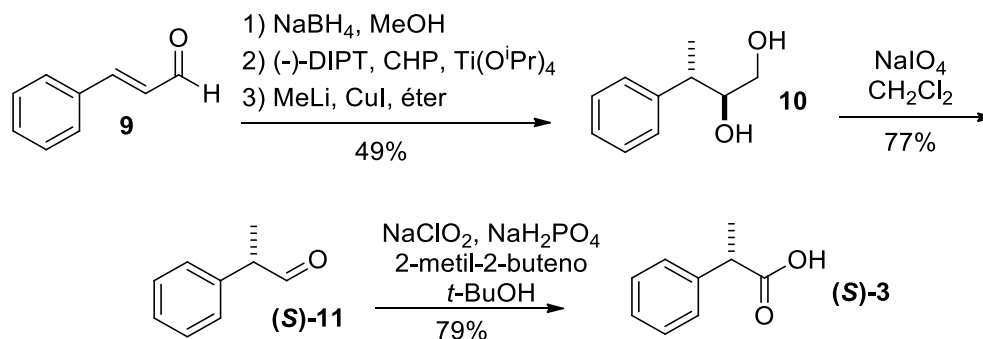
La formación del alcohol (*R*)-**4** se realizó empleando la ruta reportada por Giri, la cual consiste en la protección y subsecuente epoxidación del alcohol **5** para obtener el epóxido **6**. Este epóxido fue sometido a una apertura con yoduro de trimetilsulfonio y *n*-BuLi para de esta forma homologar y dar origen al alcohol alílico **7**, el cual, a través de una resolución enzimática con la lipasa *Amano PS* generó el alcohol alílico (*R*)-**4** y el éster **8** con altos excesos enantioméricos (Esquema 9).<sup>18</sup>



**Esquema 9.** Protocolo de Giri para la obtención de **6**.

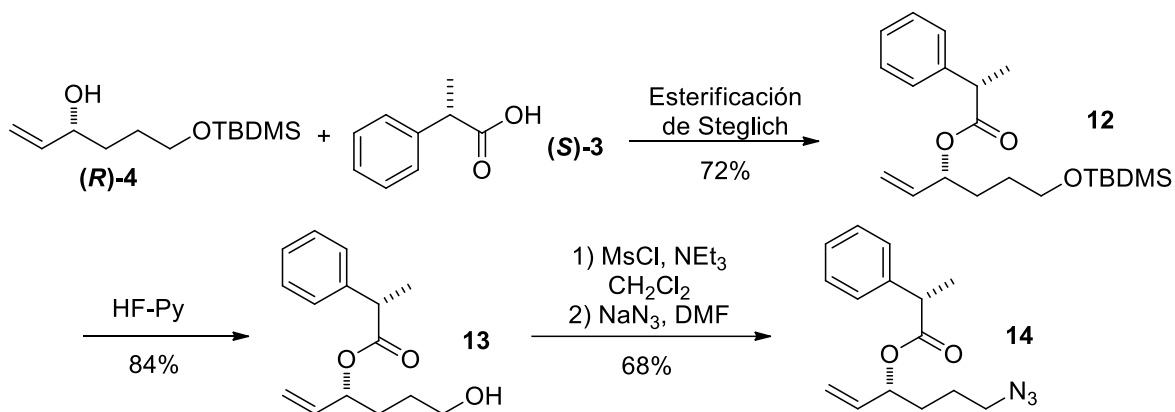
Por otra parte, la preparación del ácido carboxílico (*S*)-**3** partió del *trans*-cinamaldehído **9**. El cual fue reducido al correspondiente alcohol alílico para posteriormente efectuar una epoxidación asimétrica de Sharpless. El epóxido generado se abrió empleando un reactivo organometálico producido con MeLi y CuI para formar el diol **10** ópticamente puro.

Una ruptura oxidativa C-C con NaIO<sub>4</sub> permitió obtener el aldehído (*S*)-**11**, el cual sometieron a una oxidación de Pinnick para así obtener a (*S*)-**3** con un rendimiento global del 29.8% (*Esquema 10*).<sup>17</sup>



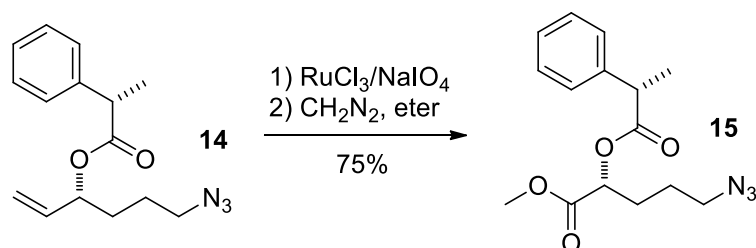
*Esquema 10. Síntesis del ácido carboxílico (*S*)-3 a partir de trans cinamaldehído 9.*

Una vez obtenido, el ácido (*S*)-**3** fue sometido a una reacción de esterificación de Steglich con el alcohol (*R*)-**4** para formar el éster **12** en un rendimiento del 72%. La remoción del grupo protector (TBDMS) fue efectuada con HF y piridina en un rendimiento del 84% para formar el alcohol **13**. Finalmente, el grupo azida fue incorporado mediante una mesilación del grupo hidróxilo y una posterior sustitución con azida de sodio para formar **14** en un rendimiento del 68% (*Esquema 11*).<sup>17</sup>



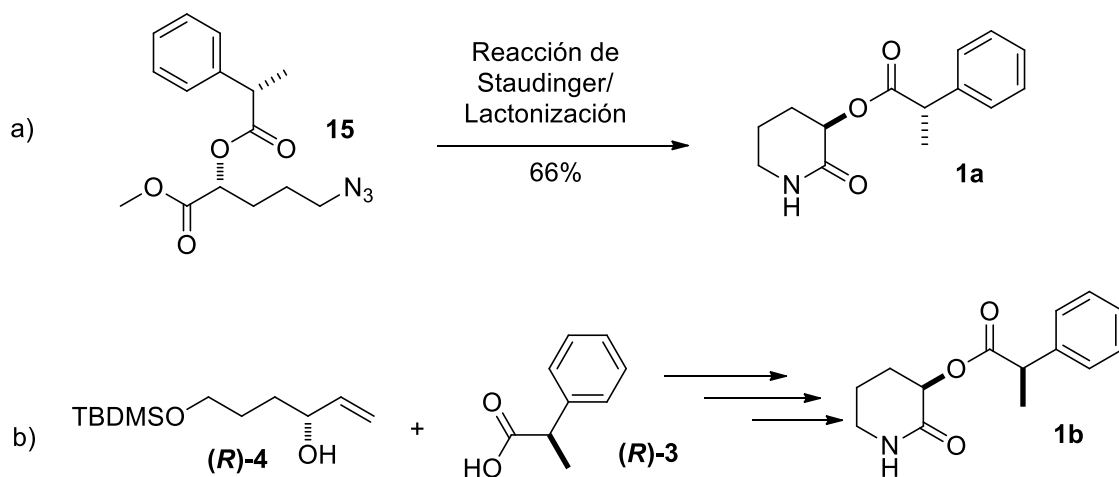
*Esquema 11. Preparación de 14 a partir de (*R*)-4y (*S*)-3.*

La síntesis continuó con la transformación del doble enlace de **14** en su correspondiente ácido carboxílico empleando  $\text{RuCl}_3$  y  $\text{NaIO}_4$ , seguido de una metilación de Vollhardt para formar el compuesto **15** en un rendimiento del 75% (*Esquema 12*).<sup>17</sup>



*Esquema 12. Transformación de 14 a 15.*

Para finalizar la síntesis, el equipo de Krishna sometió a la molécula **15** a una reacción de Staudinger y una lactamización en un *one pot* para obtener **1a** en un rendimiento del 66%. De forma análoga, **1b** fue preparado a partir de (*R*)-**4** y (*R*)-**3** (*Esquema 13*).<sup>17</sup>



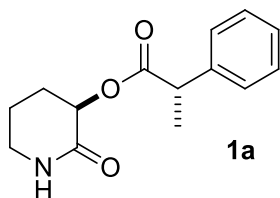
*Esquema 13. a) Obtención de 1a de 15 b) Preparación de 1b a partir de (R)-4 y (R)-3.*

A través de esta síntesis, Krishna y colaboradores lograron la primera síntesis total del alcaloide **1a** a partir del alcohol **5** en 11 etapas y en un rendimiento global del 6.6%.<sup>17</sup> Con base en este único reporte sobre la síntesis total del “supuesto” alcaloide anticancerígeno **1a** (y de su diastereoisómero **1b**), nos planteamos desarrollar una nueva síntesis total de **1a** y *ent*-**1b** a partir de sustratos simples, baratos y no tóxicos, empleando como reacción principal la doble C-H oxidación tándem de aminas cíclicas a sus correspondientes hidroxilactamas.

## 7.2. Objetivos

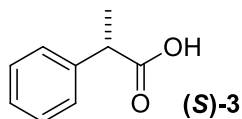
### 7.2.1. Objetivo general

- Aplicar la reacción de doble oxidación C-H de aminas cíclicas a sus correspondientes 3-hidroxilactamas en la síntesis de un alcaloide natural anticancerígeno.



### 7.2.2. Objetivos particulares

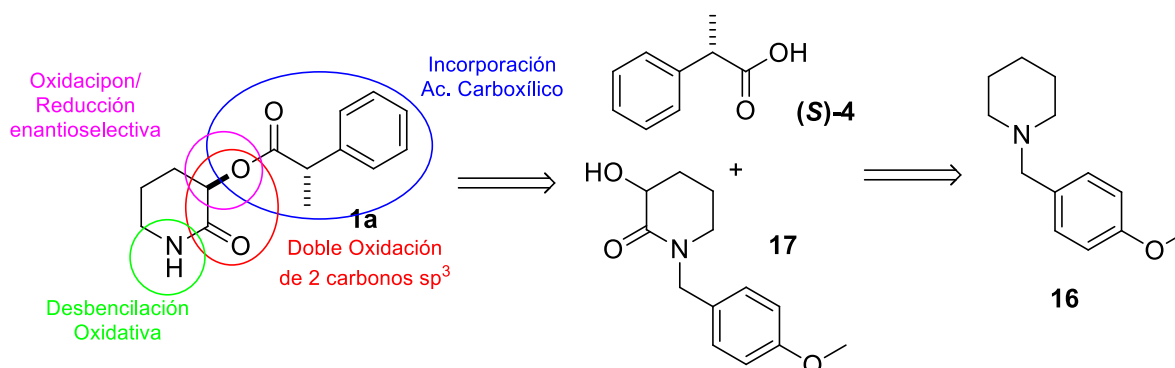
- Efectuar la síntesis de **1a** de forma enantioselectiva.
- Realizar la síntesis del (*S*)-ácido 2-fenilpropiónico (**S**)-**3**.



- Establecer una nueva ruta sintética enantioselectiva para la obtención de 3-hidroxilactamas.

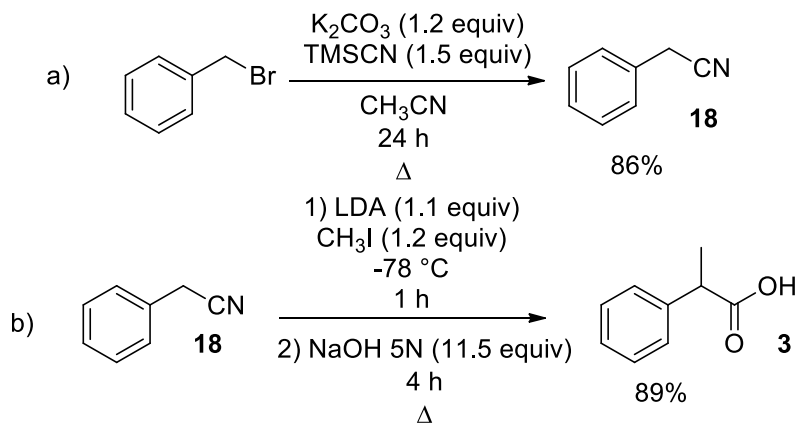
### 7.3. Discusión de resultados

Para la preparación de la molécula **1a** se propuso partir de la piperidina bencilada **16**, la cual al someter a la doble oxidación C-H con NaClO, NaClO<sub>2</sub> y TEMPO, y una ruptura reductiva con Zn, daría lugar a la correspondiente hidroxilactama **17**. Posteriormente, con una oxidación y una posterior reducción enantioselectiva se regeneraría el grupo hidroxilo, pero esta vez de forma enantiopura. A la hidroxilactama ópticamente pura se incorporaría el fragmento del ácido carboxílico (*S*)-**3**, para que después de la desbencilación oxidativa con CAN permitiera acceder a la molécula objetivo **1a** (*Esquema 14*).



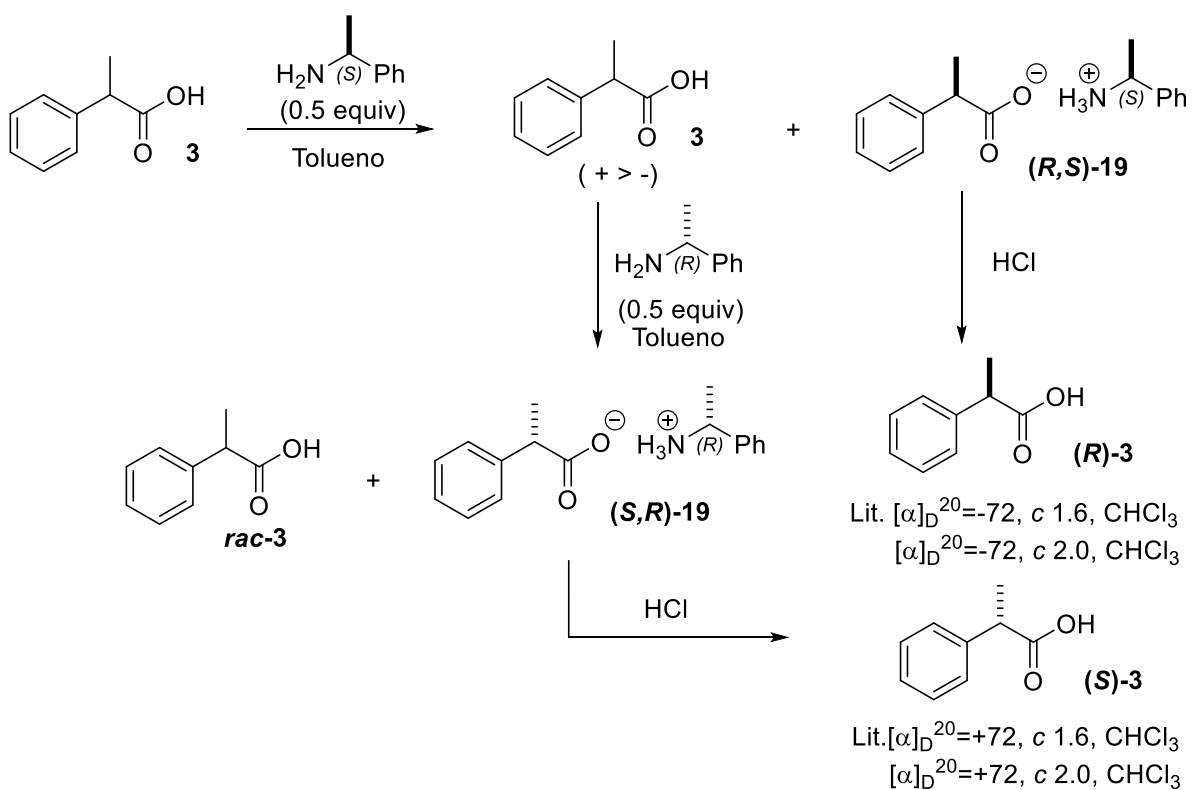
*Esquema 14. Análisis retrosintético para la obtención de 1a.*

Aunque el ácido carboxílico (*S*)-**3** es comercial, preferimos prepararlo en nuestro laboratorio. El ácido carboxílico (*S*)-**3** fue preparado a partir bromuro de bencilo. Al someter a reacción BnBr con TMSCN en acetonitrilo se obtuvo bencilonitrilo **18** en un rendimiento del 86%. Posteriormente el compuesto **18** se sometió a una reacción de metilación con LDA y CH<sub>3</sub>I en THF, seguido de una hidrólisis básica con NaOH para obtener al ácido 2-fenilpropiónico **3** en un rendimiento del 89% (*Esquema 15*).



*Esquema 15. Preparación de los compuestos 18 y 3.*

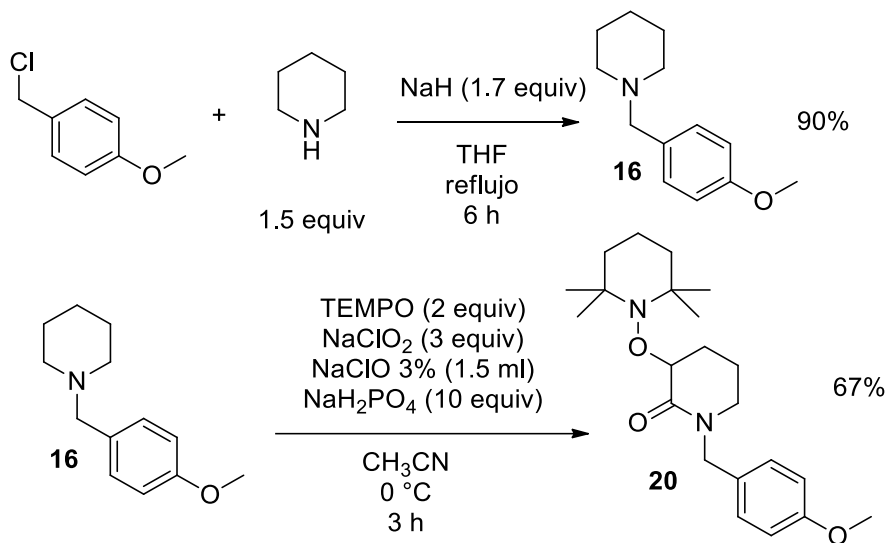
Para la obtención del compuesto (*S*)-**3** se efectuó una resolución cinética del ácido **3** con (*S*) y (*R*) feniletilamina. Como primer paso se hizo reaccionar el compuesto **3** con medio equivalente de la (*S*)-feniletilamina para obtener la sal (*R,S*)-**19** y el ácido **3**. La sal (*R,S*)-**19** se acidificó con HCl para obtenerse el ácido (*R*)-2-fenilpropiónico (*R*)-**3**. Mientras que el resto del ácido **3** se hizo reaccionar con (*R*)-feniletilamina para así obtenerse la sal (*S,R*)-**19** que dio origen al ácido (*S*)-2-fenilpropiónico (*S*)-**3** (*Esquema 16*). Ambos ácidos carboxílicos arrojaron valores de rotación óptica idénticos a los reportados.



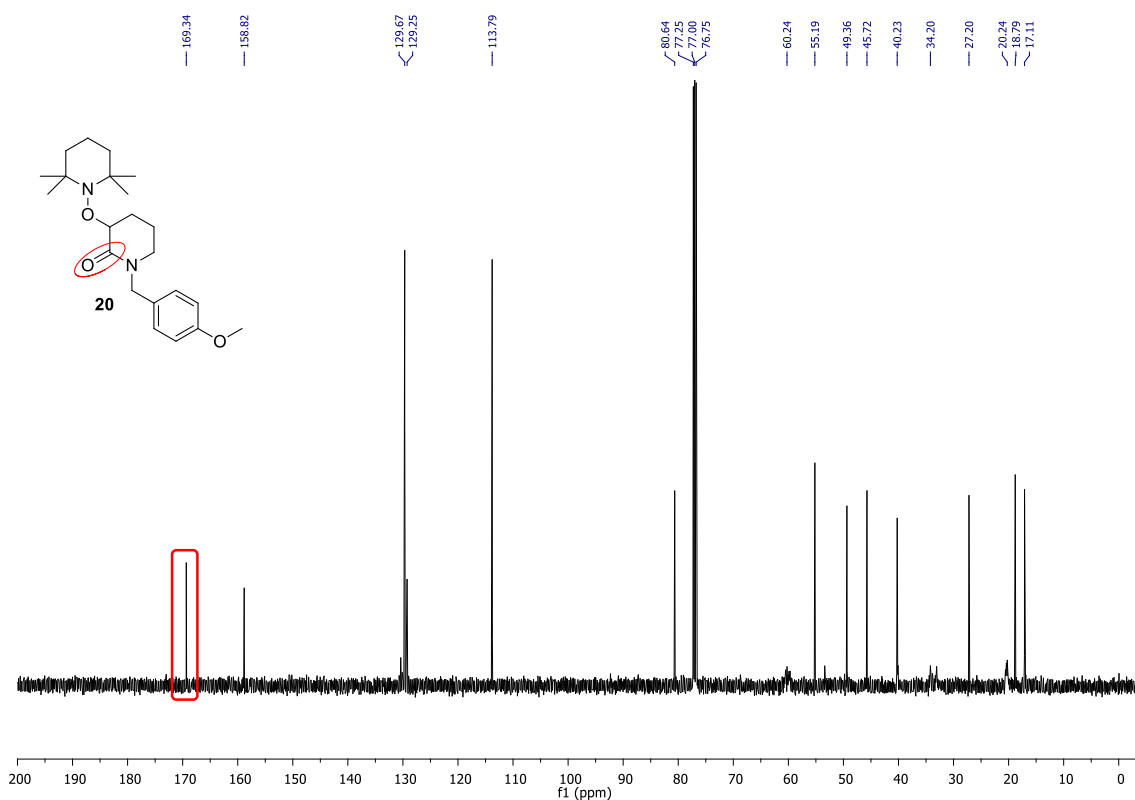
*Esquema 16. Preparación de los ácidos (*S*) y (*R*)-3.*

La preparación de la amina terciaria **16** se llevó a cabo mediante la bencilación de la piperidina con cloruro de *p*-metoxibencilo e NaH como base en THF a reflujo por 6 horas. La amina **16** se oxidó empleando NaClO, NaClO<sub>2</sub> y TEMPO en CH<sub>3</sub>CN para obtener el compuesto **20** en un rendimiento del 67% (*Esquema 17*). El espectro de RMN de <sup>13</sup>C de **20** confirmó la oxidación de C2 en **16** al mostrar en 169.3 ppm la señal del carbonilo. En RMN de <sup>1</sup>H se observó una señal simple ancha en 1.20 ppm y dos señales simples anchas en 1.12 y

1.26 ppm correspondientes a los metilos del grupo tetrametilpiperidinilo, y la señal dd en 4.37 ppm característica de hidrógenos a cercanos a heteroátomos (*Figuras 3 y 4*).

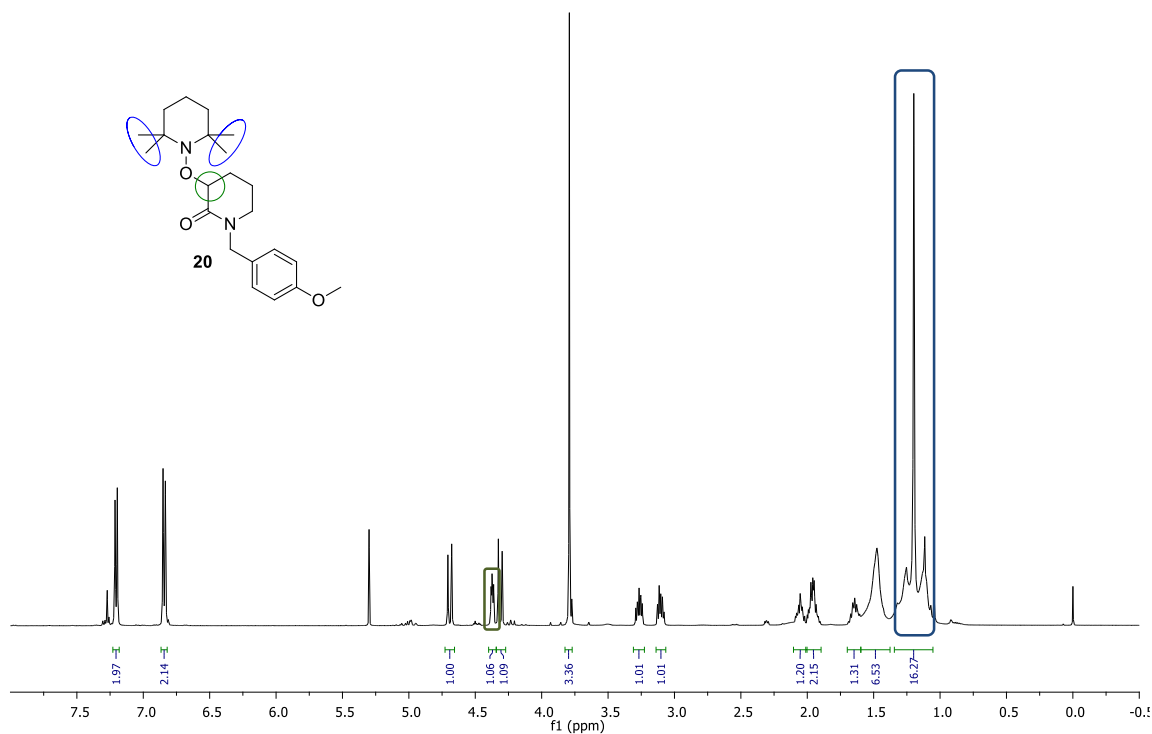


*Esquema 17. Preparación de los compuestos 16 y 20.*



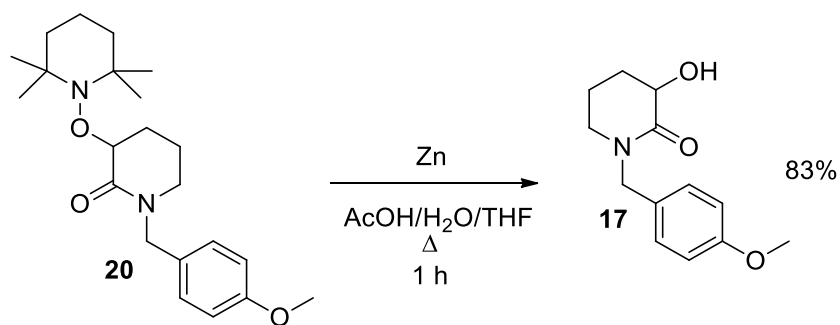
*Figura 3. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) del compuesto 20.*





**Figura 4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **20**.

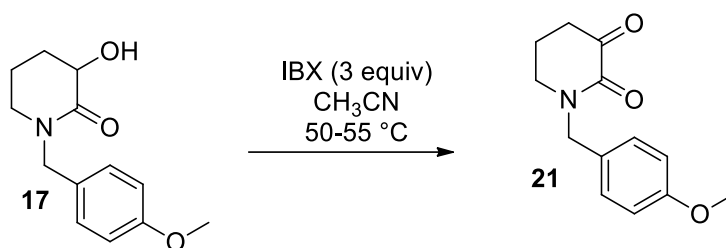
La ruptura reductiva del grupo tetrametilpiperidinilo a la 3-hidroxipiperidin-2-ona **17** con Zn en ácido acético, THF y agua dio en un rendimiento del 83% (*Esquema 18*).



**Esquema 18.** Ruptura reductiva con Zn.

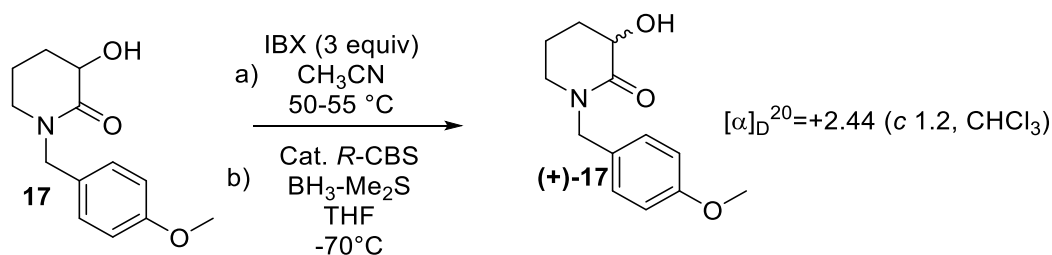
Una vez obtenido el compuesto **17** se buscó efectuar la oxidación del grupo hidroxilo para acceder a la cetolactama **21**, para ello se sometió a la hidroxilactama **17** bajo las condiciones de oxidación de Swern<sup>19</sup> observándose degradación de la materia prima, por lo

que se decidió optar por la oxidación reportada por Kimura empleando TEMPO y NaClO observándose únicamente materia prima.<sup>20</sup> Como otra alternativa conocida se intentó oxidar con PCC resultando en la formación del producto deseado en un rendimiento muy bajo y en la degradación de la materia prima.<sup>21</sup> En la búsqueda de más métodos de oxidación se optó por el uso de IBX<sup>22</sup> como agente oxidante y en este caso se obtuvo la cetolactama **21**, confirmando su formación mediante RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción (*Esquema 19*).



*Esquema 19. Preparación de cetolactama 21.*

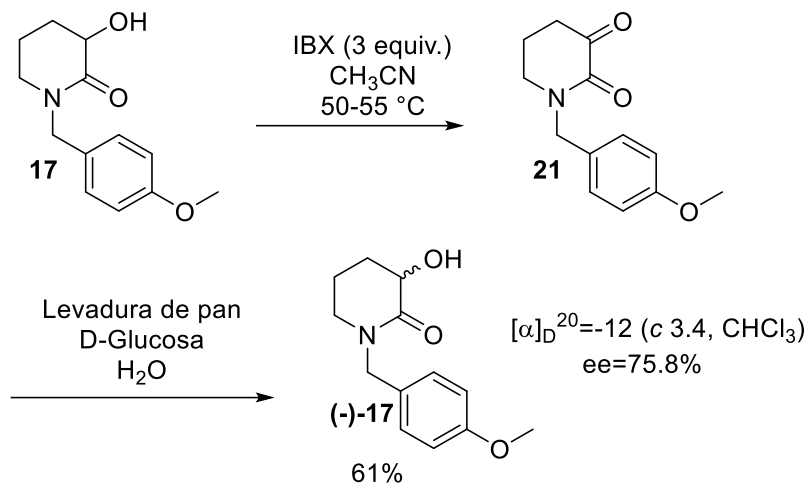
Desgraciadamente, la purificación del producto de reacción resultó perjudicial, ya que éste se descompuso al pasar por la columna o placa cromatográfica, por lo cual se decidió someter al crudo de reacción al proceso de reducción sin una previa purificación. Un primer experimento de reducción se efectuó empleando la reducción de Corey-Bakshi-Shibata,<sup>23</sup> empleando el catalizador (*R*)-2-metil-oxaborolidona y como agente reductor el complejo borano-dimetilsulfuro resultando en la obtención de (+)-**17** en un rendimiento del 24% y con una rotación óptica de +2.44 (*Esquema 20*).



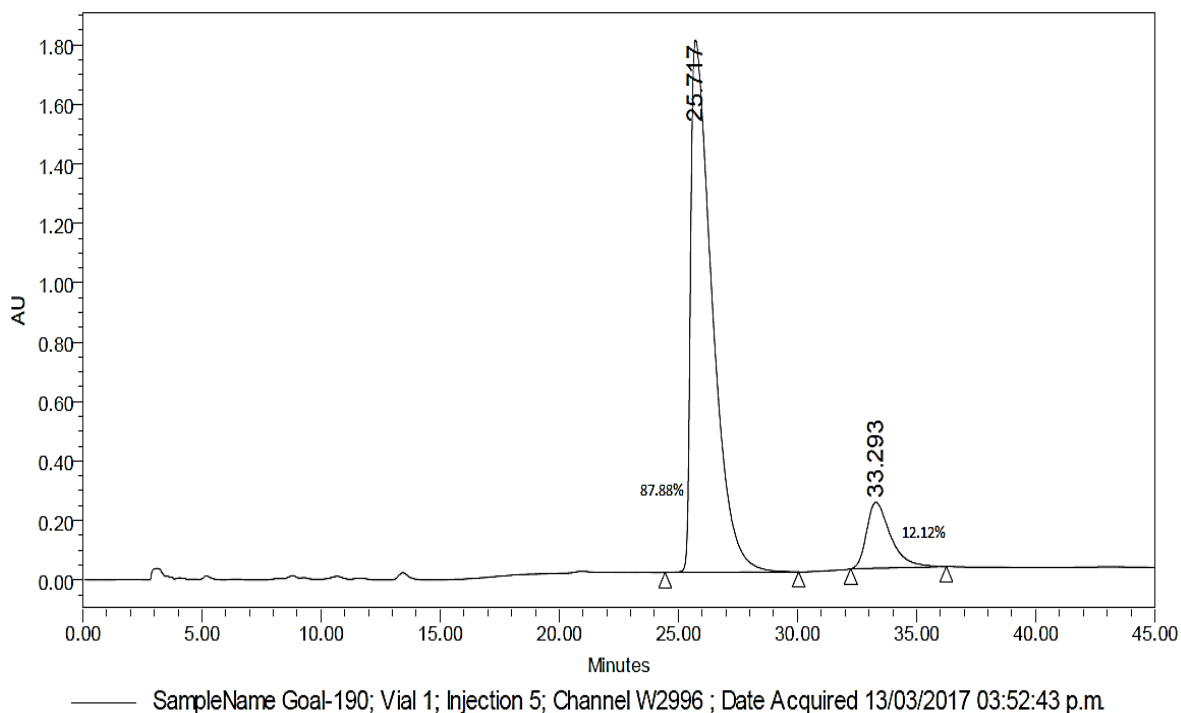
*Esquema 20. Preparación de la hidroxilactama (+)-17 empleando la reducción CBS.*

Al someter el crudo de oxidación de **17** a una reacción de reducción empleando una levadura de pan casera TradiPan® (*Saccharomyces cerevisiae*) y D-glucosa en agua a temperatura ambiente durante 12 horas se obtuvo a (-)-**17** en un rendimiento del 61% y con un

valor de rotación óptica de -12. El análisis cromatográfico con una columna quiral (HPLC) arrojó un valor de *ee* del 75.8% (Esquema 21 y figura 5).



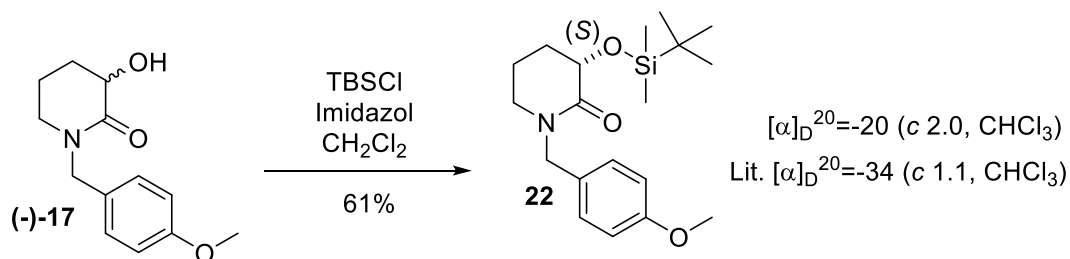
**Esquema 21.** Preparación de la hidroxilactama (-)-17 empleando *Saccharomyces cerevisiae*.



**Figura 5.** Cromatograma de HPLC quiral del compuesto (-)-17.

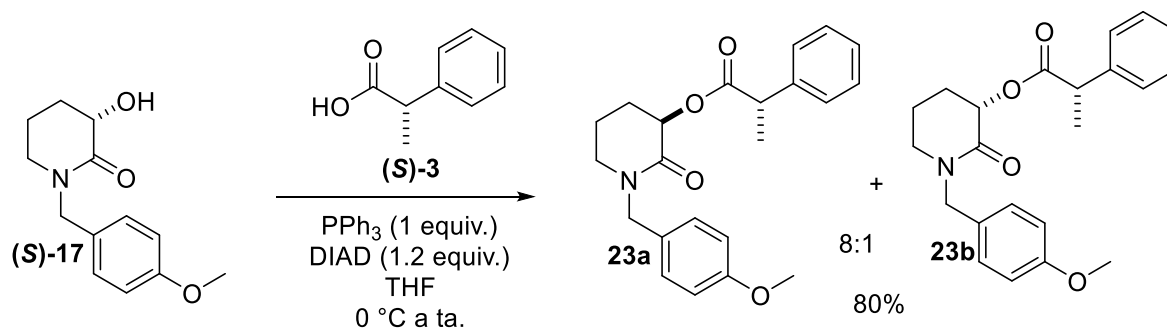
Este resultado moderado de *ee* se atribuyó al alcohol remanente de materia prima en la oxidación de **17** con IBX, puesto que no se puede remover por purificación cromatográfica.

Para asignar a través de correlación química la configuración absoluta del centro estereogénico, el compuesto (-)-**17** fue protegido con TBSCl e imidazol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produciendo **22** en un rendimiento del 61%, el cual fue comparado con el reportado por Huang en el 2006 (*Esquema 22*).<sup>24</sup>



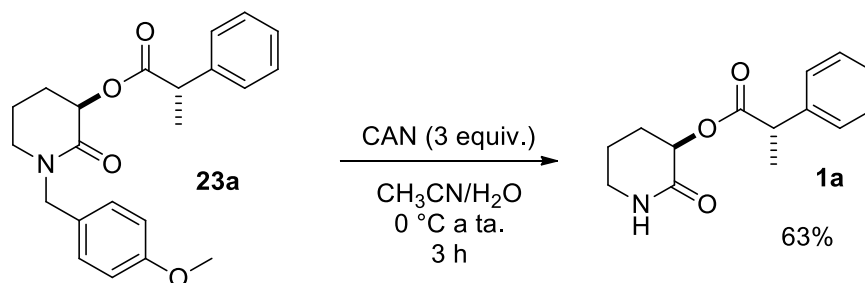
*Esquema 22. Protección del compuesto (-)-17 para producir 22.*

Con la configuración absoluta determinada para el centro estereogénico en (-)-**17** se decidió emplear una reacción de Mitsunobu entre (*S*)-**17** y (*S*)-**3** que permitió la incorporación del grupo carboxilato invirtiendo la configuración del centro estereogénico y así poder obtener a los correspondientes diastereoisómeros **23a** y **23b** en un rendimiento del 80% en una relación diastereoisomérica 8:1. Esto fue determinado por RMN de <sup>1</sup>H. Es importante mencionar que la obtención de ambos diastereoisómeros es originada por la presencia del residuo racémico **17** (*Esquema 23*).



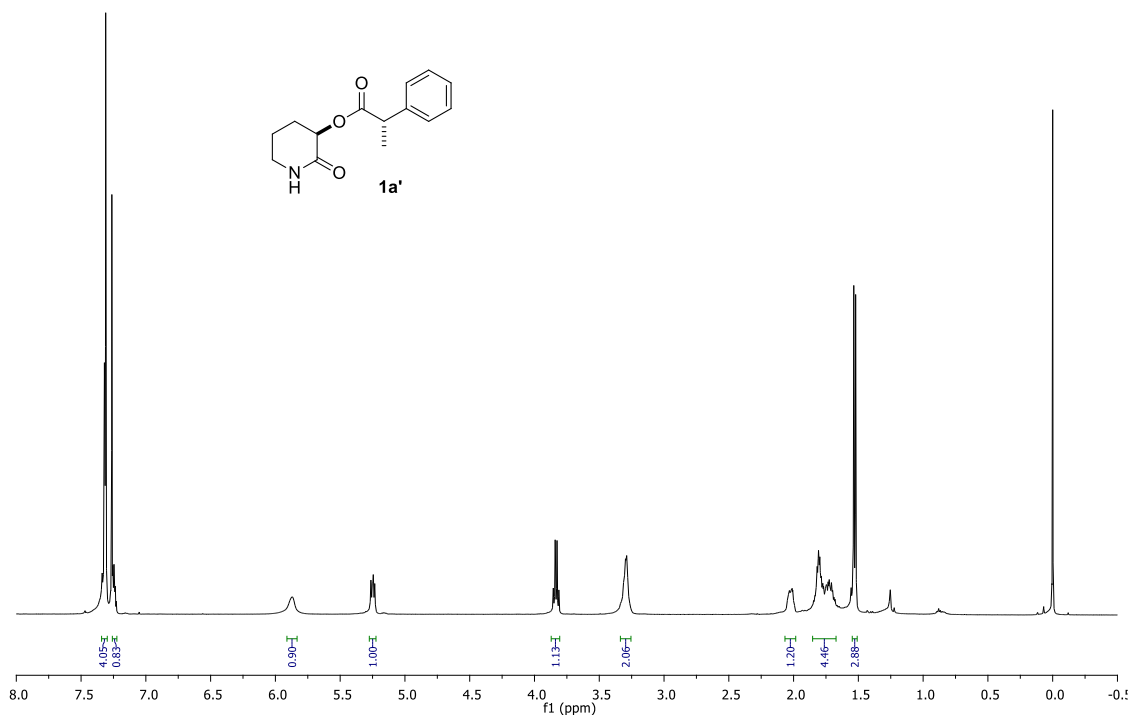
*Esquema 23. Reacción de Mitsunobu sobre (S)-17.*

Una vez separado y aislado, **23a** se sometió a un proceso de desbencilación oxidativa con CAN en una mezcla de disolventes CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O. Después de 3 horas de reacción se obtuvo al compuesto objetivo **1a** en un rendimiento del 63% (*Esquema 24*).

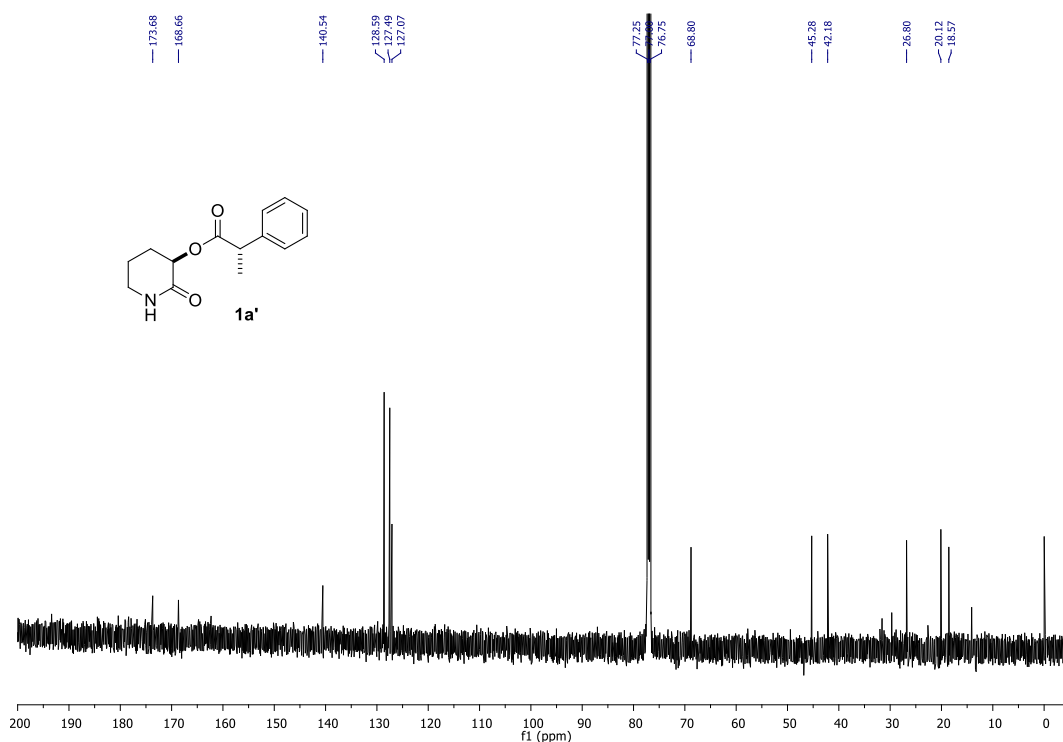


**Esquema 24.** Desbencilación oxidativa de **23a** para formar **1a**.

Sin embargo, los desplazamientos químicos observados en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de la molécula **1a** no coinciden con los desplazamientos químicos reportados por Krishna y colaboradores<sup>17</sup> (Figuras 6 y 7). (Al compuesto **1a** preparado por nuestro equipo de investigación se denominará **1a'** de aquí en adelante). Se observó únicamente coincidencia con las señales en 1.53, 3.83 y 7.23-7.34 ppm, mientras que en el espectro de  $^{13}\text{C}$  se observa una gran coincidencia entre los desplazamientos. Así mismo el valor de rotación obtenido para **1a'** es de +50.0 (c 0.4, MeOH) y el reportado es de -96.4 (c 0.4, MeOH) (Tabla 1).



**Figura 6.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **1a'**.



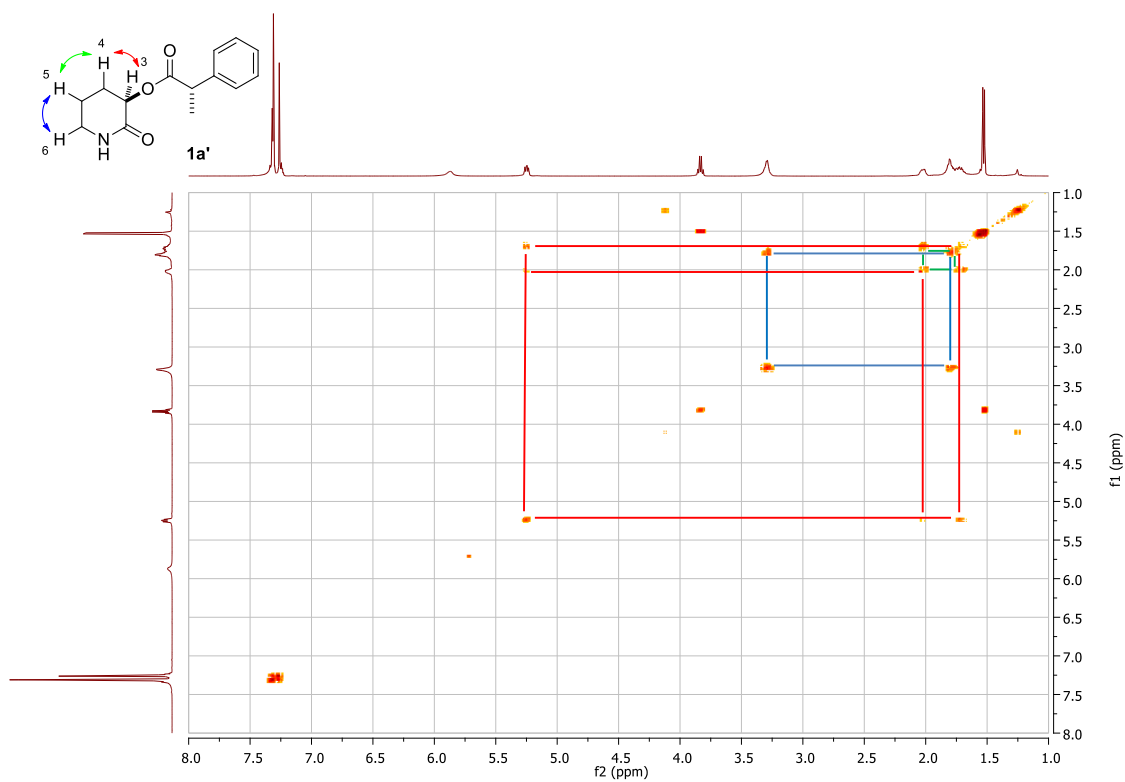
**Figura 7.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto **1a'**.

<b>Tabla 1.</b> Desplazamientos químicos de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>1a'</b> y <b>1a</b>				
<b>Estructura</b>				
	<b>Posición</b>	Sintetizado por Krishna <b>1a</b> ( <i>3R,8S</i> )		Sintetizado por nuestro equipo <b>1a'</b> ( <i>3R,8S</i> )
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
1	-	5.73	-	5.87
2	168.7	-	168.7	-
3	69.1	5.16 (dd,6.5,9)	68.8	5.25 (dd,9,6)
4	26.8	1.87-1.97 m 2.06-2.15 m	26.8	1.65-1.76 m 2.00-2.05 m
5	20.5	1.74-1.86 m 1.98-2.05 m	20.1	1.76-1.86 m
6	45.4	3.25-3.31 m	42.2	3.29-3.33 m
7	173.6	-	173.7	-

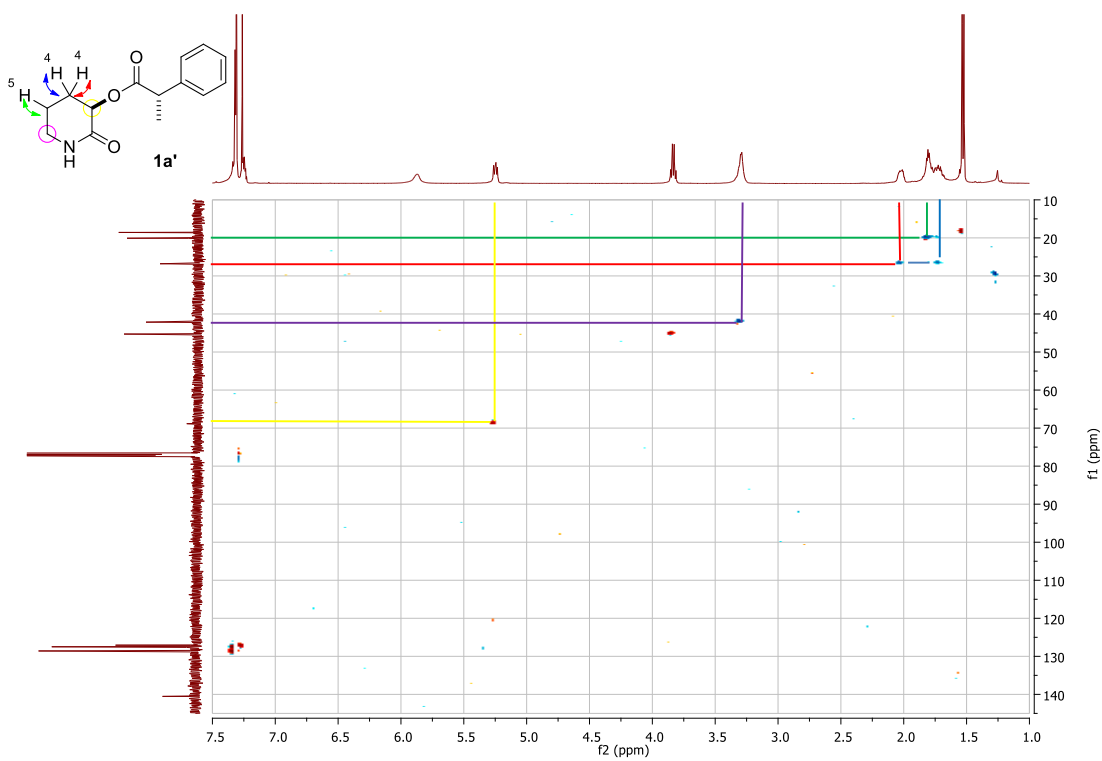
8	42.1	3.82 (q,7)	45.3	3.83 (q,7)
9	140.1	-	140.5	-
10,14	128.5	7.3-7.35 m	127.5	7.30-7.34 m
11,13	127.6	7.22-7.27 m	128.6	7.30-7.34 m
12	127.1	7.22-7.27 m	127.1	7.23-7.27 m
15	18.6	1.54 (d,7)	18.6	1.53 (d,7)
Rotación óptica	$[\alpha]_D^{20} = -96.4$ (c 0.3, MeOH)		$[\alpha]_D^{20} = +50.0$ (c 0.4, MeOH)	

La asignación de los hidrógenos con sus correspondientes carbonos se realizó mediante análisis de RMN de dos dimensiones. Con ayuda de los experimentos de dos dimensiones COSY y HSQC se pudo determinar la posición de los carbonos e hidrógenos de la molécula **1a'**, con la excepción de la posición adecuada de ambos grupos carbonílicos. Dada la ubicación a dos enlaces de H-3  $\alpha$  al grupo carbonilo se asume que la señal a 5.25 ppm corresponde a este hidrógeno ya que se encuentra más desprotegida con respecto al resto, empleando este hidrógeno como referencia se localizan los acoplamientos con los H's-4 a 1.65-1.76 ppm y a 2.00-2.05 ppm, observándose que uno de ellos se encuentra más desprotegido como consecuencia de su cercanía al átomo de oxígeno en el espacio, esto se confirma al observar que estas señales de hidrógeno muestran un acoplamiento con el mismo carbono a 26.8 ppm en el experimento HSQC. Por lo que la señal múltiple en 1.76-1.86 ppm corresponde a H's-5, mientras que la señal en 3.29-3.33 ppm pertenece a los H's-6 que se encuentran más desplazados a campos bajos como resultado de la desprotección efectuada por el átomo de nitrógeno (*Figura 8 y 9*). El cambio de los desplazamientos para los carbonos 6 y 8 reportados para **1a'** con respecto a **1a** se puede atribuir a la falta de datos espectroscópicos para su correcta asignación.

Para la determinación correcta del desplazamiento químico de ambos carbonilos en **1a'** se notó un acoplamiento en el experimento HMBC entre el H-3 y el carbono en 168.7 ppm lo que sugiere que este carbonilo forma parte de la lactama, mientras que el carbonilo en 173.7 ppm corresponde al grupo éster, confirmado al observar un acoplamiento de dicho carbono con H-8 (*Figura 10*).

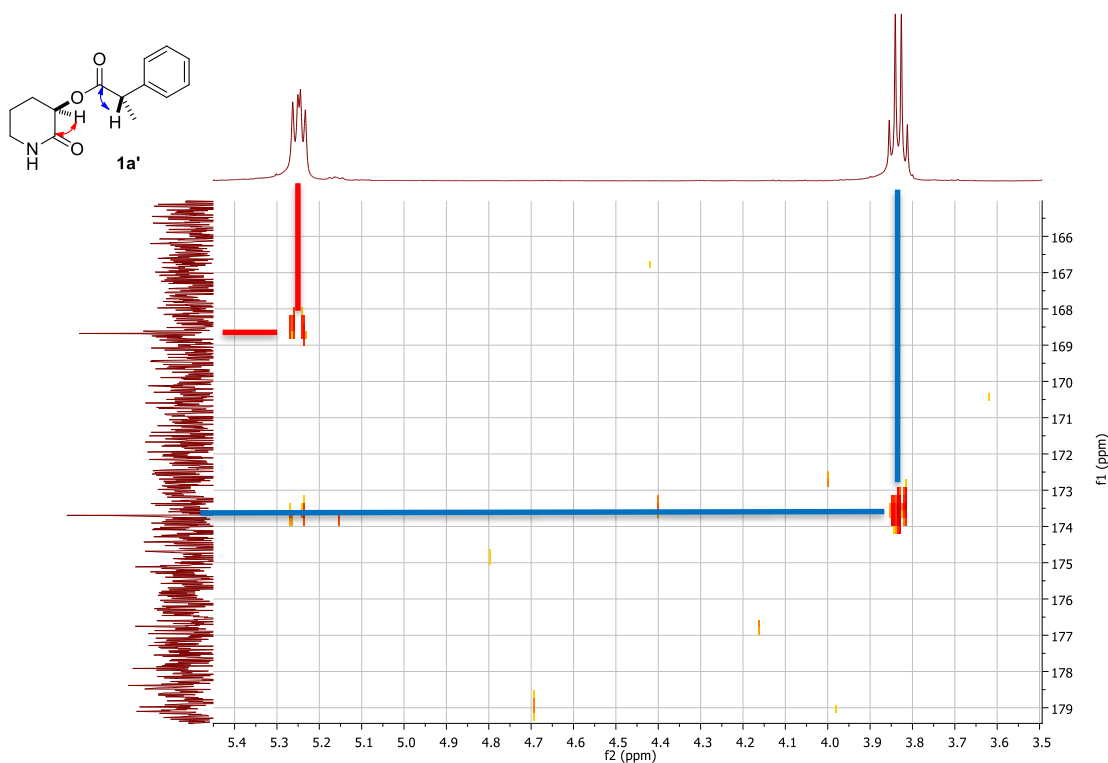


**Figura 8.** Espectro COSY (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto **1a'**.



**Figura 9.** Espectro HSQC (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto **1a'**.





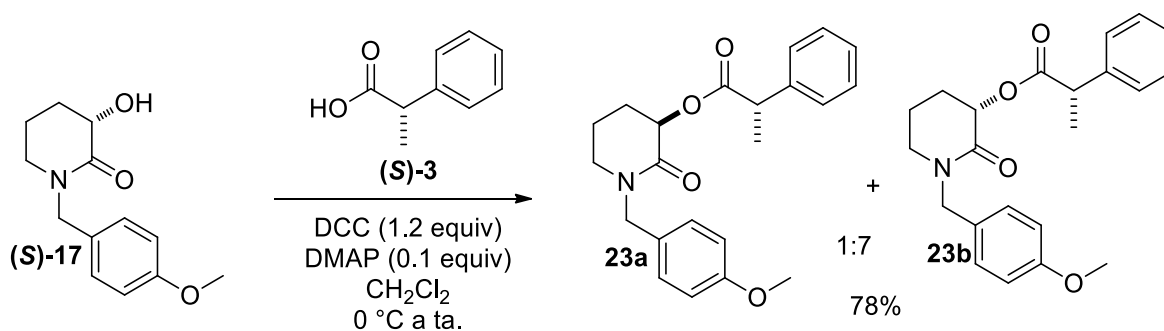
**Figura 10.** Espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **1a'**.

Comparando los datos espectroscópicos obtenidos con el compuesto **1b** sintetizado por Krishna<sup>17</sup> se observó mayor correspondencia entre los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  entre la molécula **1a'**, así mismo con el signo de rotación óptica observada. Sin embargo, al efectuar un comparativo en cada uno de los desplazamientos químicos de los hidrógenos y sus correspondientes carbonos con los reportados se observa insuficiente correlación que pueda establecer la estructura molecular de **1a** (Tabla 2).

<b>Tabla 2.</b> Desplazamientos químicos de $^1\text{H}$ y $^{13}\text{C}$ del compuesto <b>1b</b> y <b>1a'</b>				
<b>Estructura</b>	<p style="text-align: center;"><b>1b</b></p>		<p style="text-align: center;"><b>1a'</b></p>	
<b>Posición</b>	Sintetizado por Krishna <b>1b</b> (3 <i>R</i> ,8 <i>R</i> )		Sintetizado por nuestro equipo <b>1a'</b> (3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )	
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$

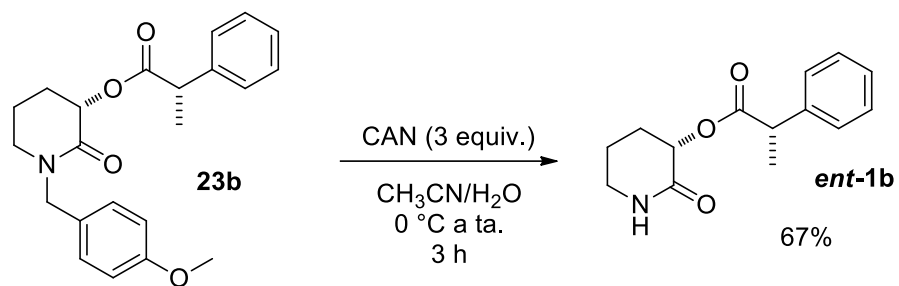
1	-	6.06	-	5.87
2	168.9	-	168.7	-
3	68.7	5.24 (dd,6.5,8.9)	68.8	5.25 (dd,9,6)
4	26.7	1.88-1.96 m 2.05-2.14 m	26.8	1.65-1.76 m 2.00-2.05 m
5	19.9	1.74-1.83 m 1.98-2.04 m	20.1	1.76-1.86 m
6	45.2	3.24-3.32 m	42.2	3.29-3.33 m
7	173.7	-	173.7	-
8	42.1	3.82 (q,6.9)	45.5	3.83 (q,7)
9	140.5	-	140.5	-
10,14	128.6	7.3-7.36 m	127.5	7.30-7.34 m
11,13	127.4	7.22-7.27 m	128.6	7.30-7.34 m
12	127.1	7.22-7.27 m	127.1	7.23-7.27 m
15	18.5	1.52 (d,6.9)	18.6	1.53 (d,7)
Rotación óptica	$[\alpha]_D^{20} = +23.5$ (c 0.3, MeOH)		$[\alpha]_D^{20} = +50.0$ (c 0.4, MeOH)	

Con base en estos resultados nos propusimos la síntesis del epímero del compuesto **1a'** para compararlo con los datos reportados de **1a**. La hidroxilactama (**S**)-**3** se esterificó usando las condiciones de Steglich, donde se emplea DCC y DMAP en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y el ácido carboxílico (**S**)-**3**. Esto nos permitió obtener los diastereoisómeros **23a** y **23b** en un rendimiento del 78% en una relación diastereoisomérica 1:7. Esto fue determinado por RMN de <sup>1</sup>H (*Esquema 25*). Nótese que **23a** se obtiene por el remanente de (**R**)-**17**.



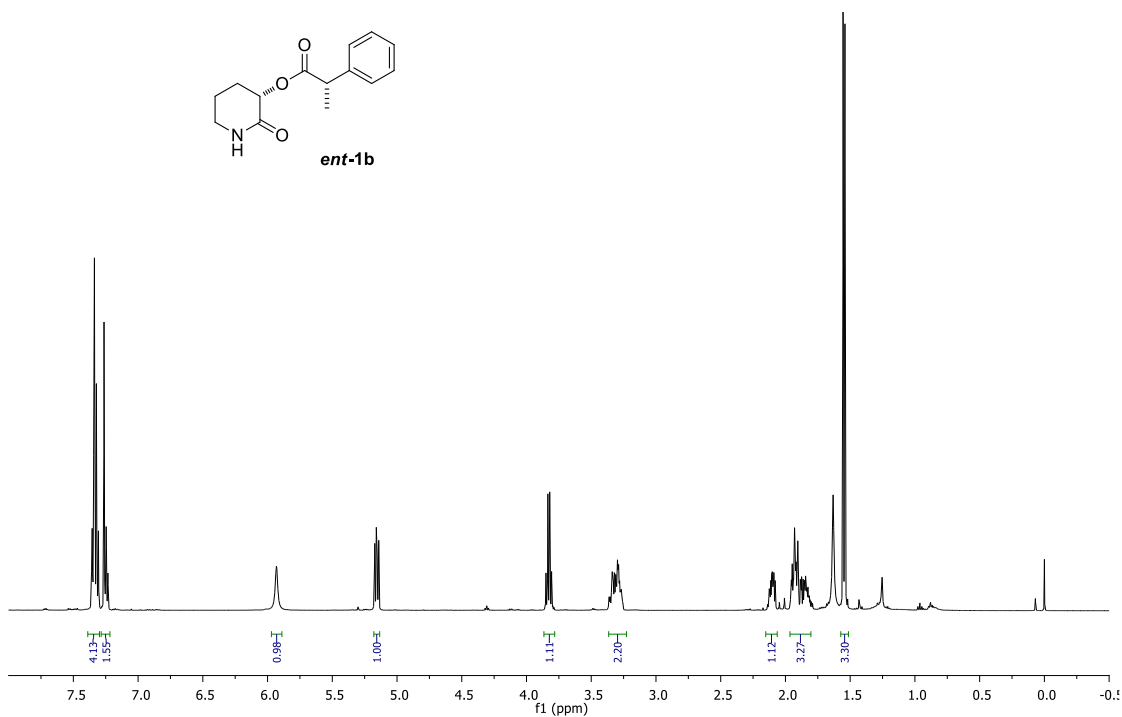
*Esquema 25. Esterificación de Steglich entre (S)-17 y (S)-3.*

Una vez aislado e identificado el compuesto **23b** fue sometido a reacción con CAN para efectuar la remoción del grupo *p*-metoxibencilo y obtener *ent*-**1b** en un rendimiento del 67% (*Esquema 26*).

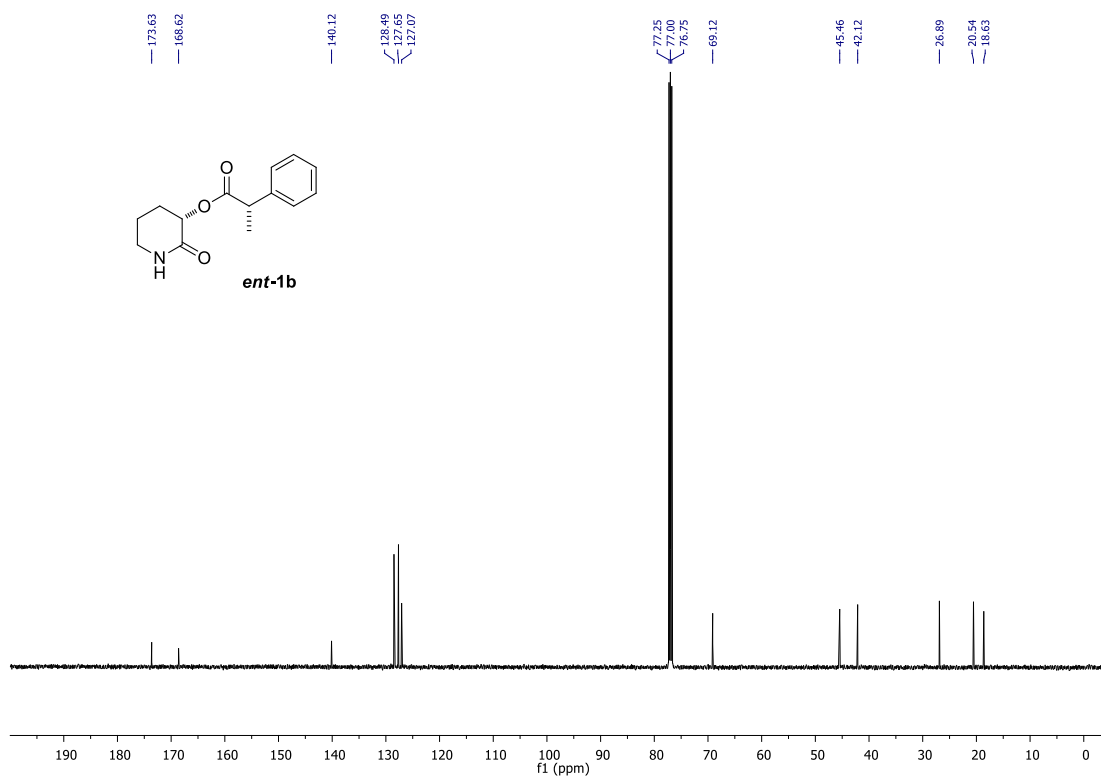


**Esquema 26.** Desbencilación oxidativa de **23b** para formar **ent-1b**.

El compuesto **ent-1b** mostró desplazamientos químicos similares a los reportados para el compuesto **1a** tanto en  $^1\text{H}$  como en  $^{13}\text{C}$ , aunque con una gran diferencia en el valor de rotación óptica (Figuras 11 y 12, Tabla 3).



**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **ent-1b**.



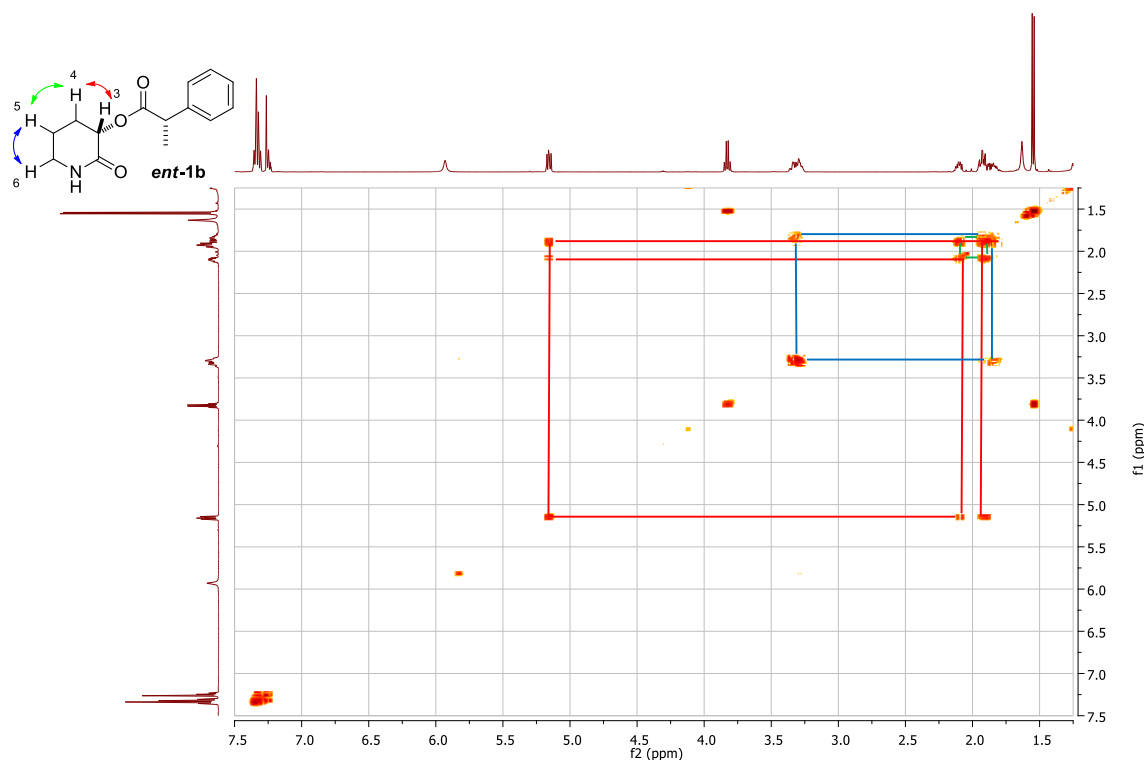
**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto **ent-1b**.

**Tabla 3.** Desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del compuesto **1a** y **ent-1b**

Posición	Síntetizado por Krishna <b>1a</b> (3 <i>R</i> ,8 <i>S</i> )		Síntetizado por nuestro equipo <b>ent-1b</b> (3 <i>S</i> ,8 <i>S</i> )	
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
1	-	5.73	-	5.93
2	168.7	-	168.6	-
3	69.1	5.16 (dd,6,5,9)	69.1	5.16 (dd,9,6)
4	26.8	1.87-1.97 m 2.06-2.15 m	26.9	1.8-1.97 m 2.08-2.13 m
5	20.5	1.74-1.86 m 1.98-2.05 m	20.5	1.8-1.97 m
6	45.4	3.25-3.31 m	42.1	3.26-3.37 m

7	173.6	-	173.6	-
8	42.1	3.82 (q,7)	45.5	3.82 (q,7)
9	140.1	-	140.1	-
10,14	128.5	7.3-7.35 m	128.5	7.31-7.36 m
11,13	127.6	7.22-7.27 m	127.6	7.31-7.36 m
12	127.1	7.22-7.27 m	127.1	7.23-7.26 m
15	18.6	1.54 (d,7)	18.6	1.55 (d,7)
Rotación óptica	$[\alpha]_D^{20} = -96.4$ (c 0.3, MeOH)		$[\alpha]_D^{20} = +5.4$ (c 0.65, MeOH)	

La correlación entre los hidrógenos y sus correspondientes carbonos del compuesto **ent-1b** fue hecha empleando la espectroscopia de dos dimensiones COSY y HSQC (Figuras 13 y 14). Así mismo la determinación del desplazamiento químico correspondiente para cada uno de los carbonos de los carbonilos se hizo con ayuda del experimento HMBC (Figura 15).



**Figura 13.** Espectro COSY ( $CDCl_3$ , 500 MHz) del compuesto **ent-1b**.

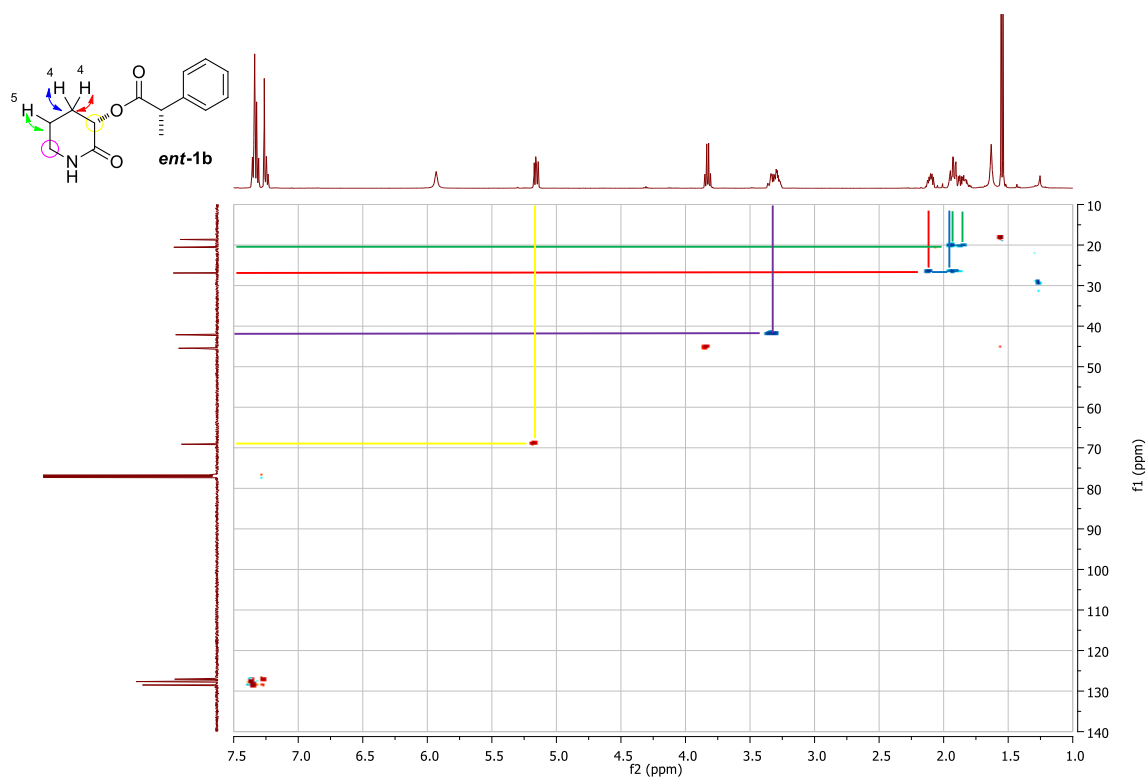


Figura 14. Espectro HSQC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto *ent-1b*.

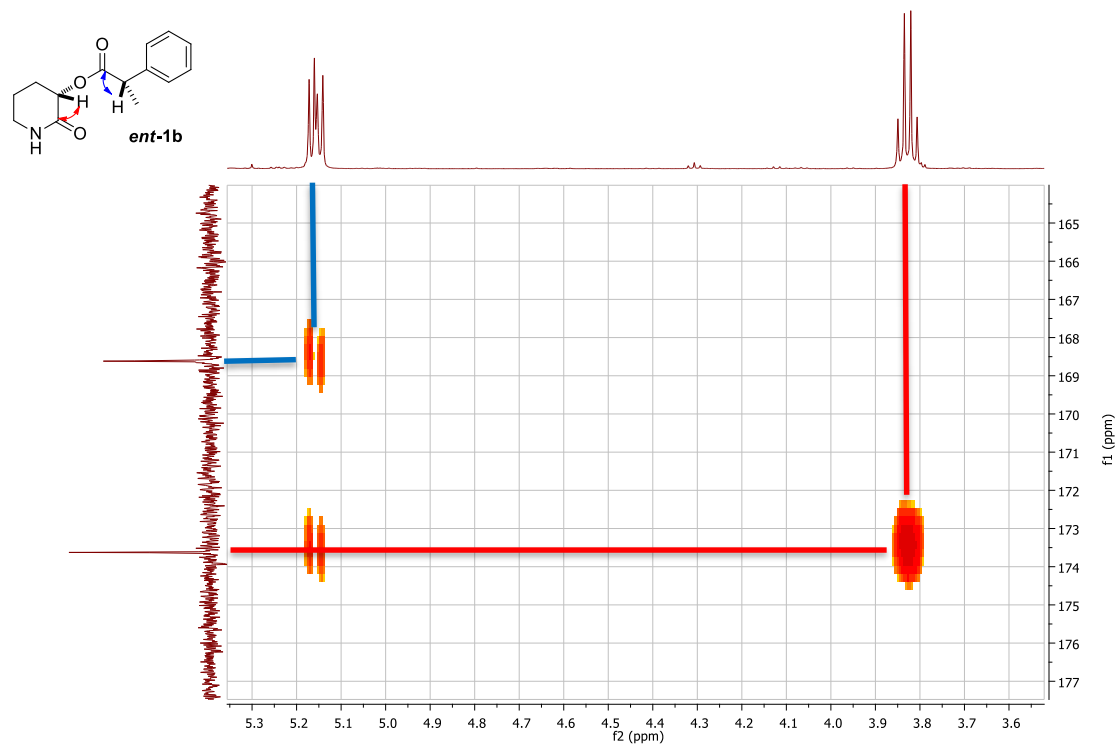


Figura 15. Espectro HMBC ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto *ent-1b*.

El análisis espectroscópico mostró incompatibilidad en la correlación entre las estructuras sintetizadas por Krishna y nuestro equipo de trabajo. También es importante mencionar que los datos espectroscópicos y de rotación óptica del producto natural no son satisfactorios con los que reportó el grupo de Krishna, y tampoco con nuestros datos. Desafortunadamente, en estos momentos no podemos resolver esta discrepancia, sin embargo, consideramos que los resultados reportados por el grupo de Liu y Zhang, al igual que de Krishna, deben ser tomados con cautela. Mayores esfuerzos sintéticos y teóricos deben ser realizados para resolver este problema estructural.

#### 7.4. Conclusiones

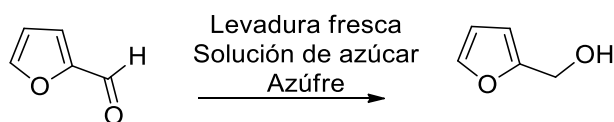
- Se logró aplicar exitosamente la doble oxidación empleando NaClO, NaClO<sub>2</sub> y TEMPO de la amina **16** para la formación de la 3-alcoxi aminolactama **20** en buen rendimiento.
- Se logró obtener el par diastereoisomérico **1a'** y **ent-1b** a partir de piperidina en forma enantioselectiva en 7 etapas en un 16% de rendimiento global.
- Se demostró la versatilidad de la funcionalización de aminas cíclicas empleando un método sintético económico y no tóxico en la preparación de un alcaloide biológicamente activo.
- Se puso en contexto el problema de estructura molecular del alcaloide anticancerígeno que fue aislado del hongo *Fusarium oxysporum*. En este sentido, nuestro grupo de investigación se encuentra indagando el origen de este problema.



## 8. CAPÍTULO 2: REDUCCIÓN ENZIMÁTICA ENANTIOSELECTIVA DE CETOLACTAMAS A SUS CORRESPONDIENTES 3-HIDROXILACTAMAS

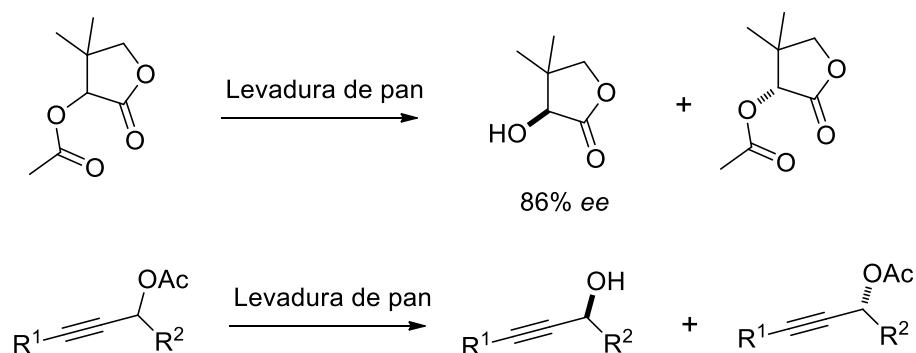
### 8.1. *Saccharomyces cerevisiae* en la síntesis orgánica

La primera reducción efectuada por Dumas utilizando levadura *Saccharomyces cerevisiae* data del año 1874 que consistió en la reducción de furfural a su correspondiente alcohol furfúrico (*Esquema 27*). Desde esa fecha el uso de las biotransformaciones se ha generalizado a resoluciones de racematos, a la conversión selectiva de grupos funcionales entre diversos grupos de similar reactividad, a la introducción de un centro quiral y a la funcionalización de ciertos carbonos no activados.<sup>25</sup>

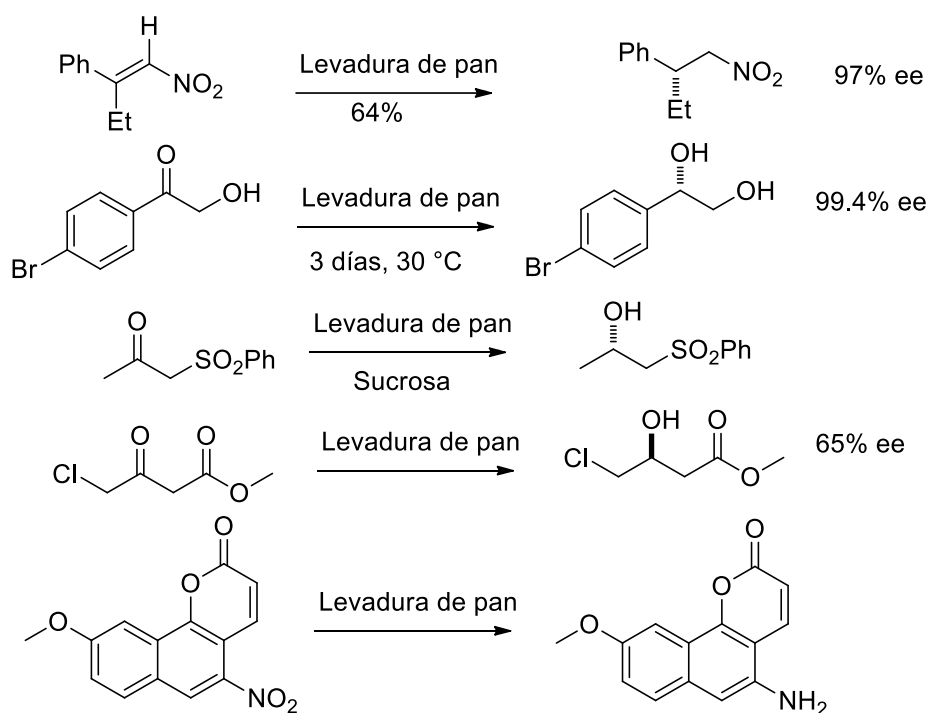


*Esquema 27. Reducción de furfural efectuada por Dumas.*

La resolución de racematos mediada por la levadura de pan ha permitido aislar los correspondientes enantiómeros de una forma sencilla, barata y en altos rendimientos (*Esquema 28*). *Saccharomyces cerevisiae* también se ha utilizado en diversas reacciones orgánicas como en la reducción de dobles enlaces, en la reducción de grupos nitro a su correspondiente grupo amino, así como en la reducción de grupos carbonilos en presencia de halógenos, átomos de azufre u otro grupo funcional (*Esquema 29*).<sup>26</sup>

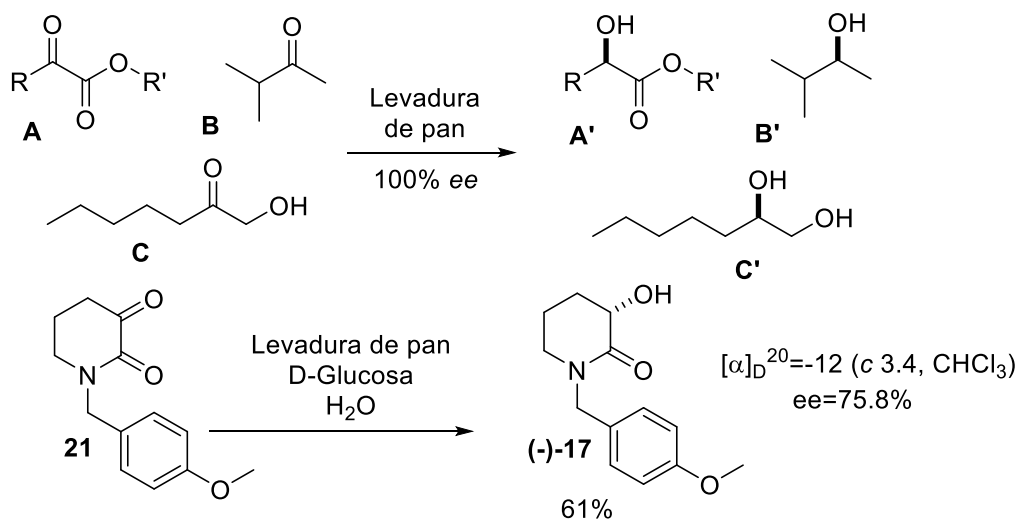


*Esquema 28. Ejemplos de resolución de racematos con levadura de pan.*



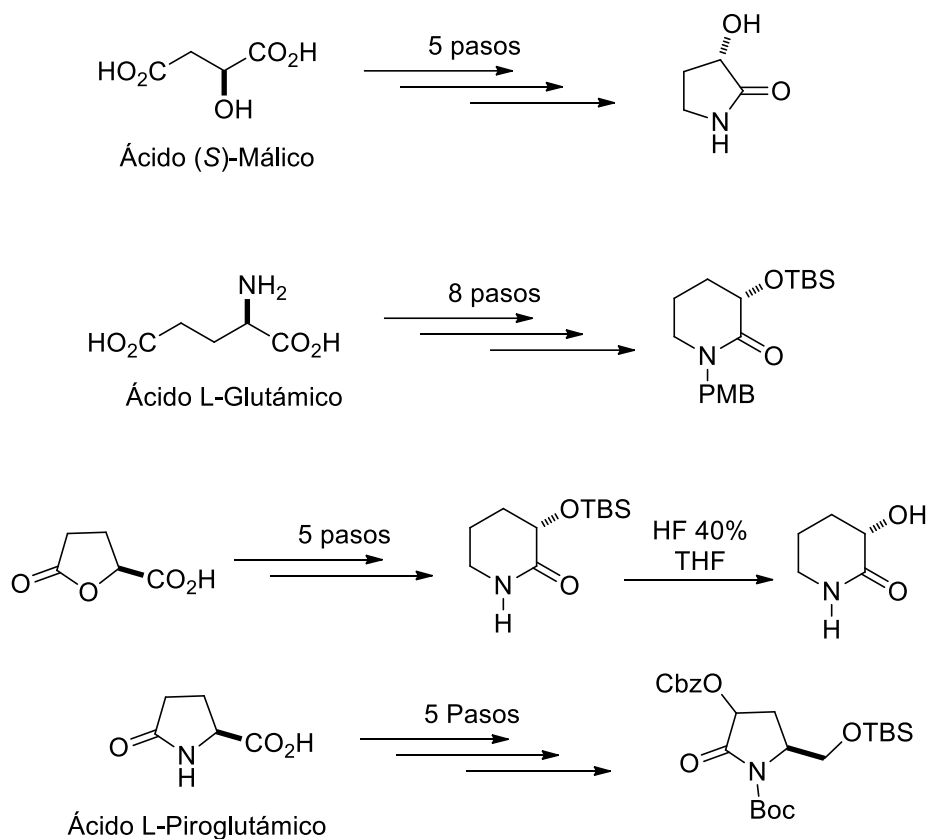
**Esquema 29.** Ejemplos de transformaciones hechas por levadura de pan.

Con los diversos reportes de reducción de carbonilos empleando enzimas, en concreto levadura *Saccharomyces cerevisiae*, también su empleo en la síntesis del derivado 3-alcoxi-2-piperidona **1a'**, se ha demostrado que es una herramienta útil en la formación de diversos precursores con elevada pureza óptica (*Esquema 30*).<sup>27</sup>



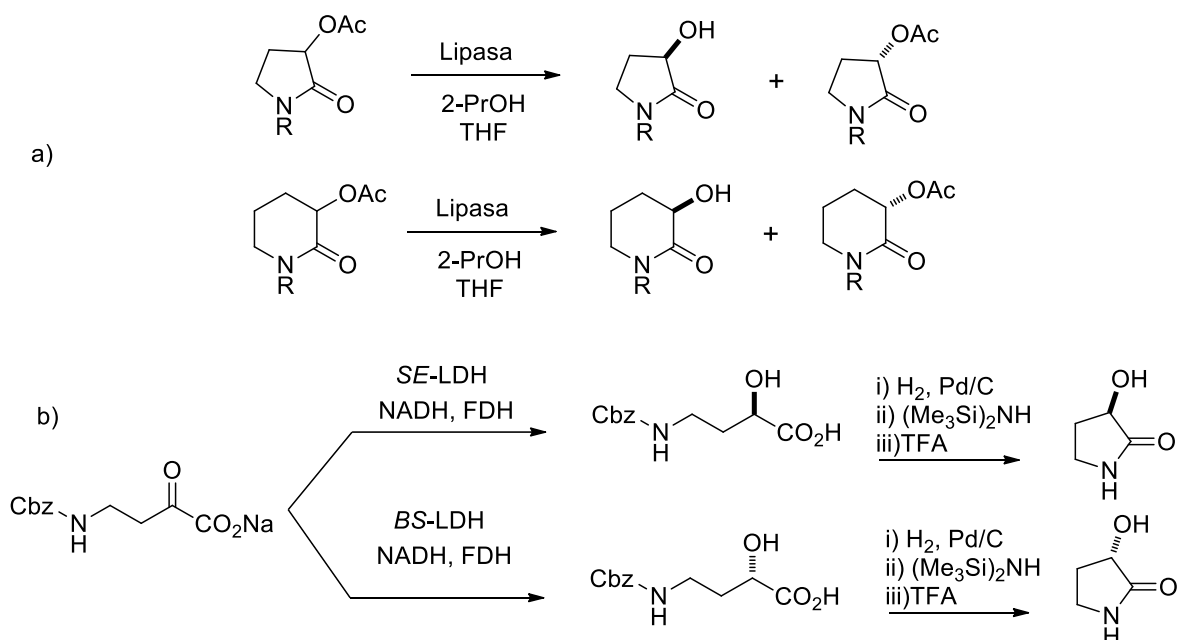
**Esquema 30.** Ejemplos de reducción selectiva empleando Levadura de pan.

La síntesis de hidroxilactamas de manera enantioselectiva ha sido efectuada en su mayoría empleando una fuente natural de quiralidad (“chiral pool”), y en ocasiones a pesar de ser una forma efectiva de acceder a estructuras con alto exceso enantiomérico, las rutas sintéticas para su obtención resultan ser largas o costosas (*Esquema 31*).<sup>7a,8a,24,28</sup>



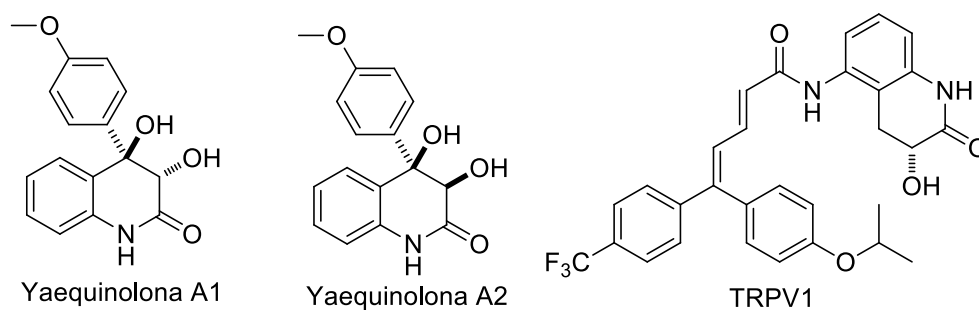
**Esquema 31.** Síntesis de hidroxilactamas empleando quiral pool.

La formación de hidroxilactamas enantioméricamente puras también se ha efectuado mediante su resolución empleando enzimas, así como lo reporta Kamal, en la que puede acceder a 3-hidroxipiperidinas y 3-hidroxipirrolidinonas empleando lipasa inmovilizada de *Pseudomonas cepacia*; mientras que Willis y colaboradores reportaron el uso de lactato dehidrogenasa para efectuar la síntesis enantioselectiva de 3-hidroxipirrolidinonas (*Esquema 32*).<sup>7b,29</sup>

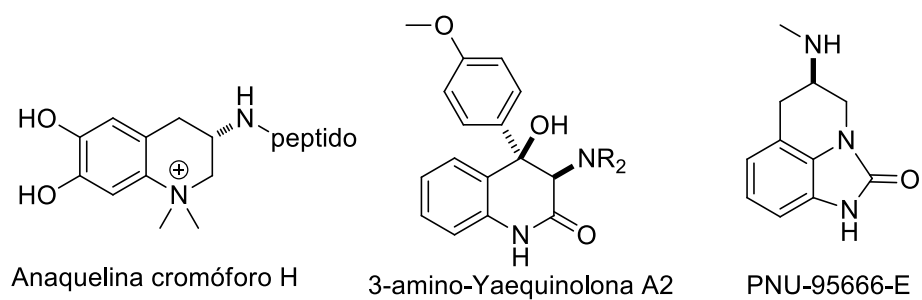


**Esquema 32.** Síntesis de 3-hidroxilactamas empleando enzimas por a) Kamal y b) Willis.

Con los antecedentes para la preparación de 3-hidroxilactamas, nuestro equipo de investigación ha visualizado la formación de estos compuestos a partir de 3-alcoxilactamas empleando la doble oxidación de aminas cíclicas y el uso de levadura de pan casera como un método rápido, económico y amigable con el medio ambiente. De esta manera, moléculas biológicamente activas que contienen el fragmento estructural 3-hidroxilactama forman parte del esqueleto estructural de varios derivados tetrahydroquinólicos, tales como la Yaequinolona A1, Yaequinolona A2 y TRPV1. También podrían ser intermediarios clave para la preparación de compuestos como la anaquelina Cromóforo-H, 3-amino-Yaequinolona A2 y PNU-95666-E (Figura 16 y 17).<sup>30</sup>



**Figura 16.** Ejemplos de 3-hidroxilactamas presentes en derivados tetrahydroquinólicos.

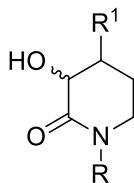


**Figura 17.** Derivados tetrahydroquinólicos.

## 8.2. Objetivos

### 8.2.1. Objetivo general

- Realizar la síntesis enantioselectiva quimioenzimática de 3-hidroxilactamas a partir de 3-alcóxilactamas con levadura de pan comercial.



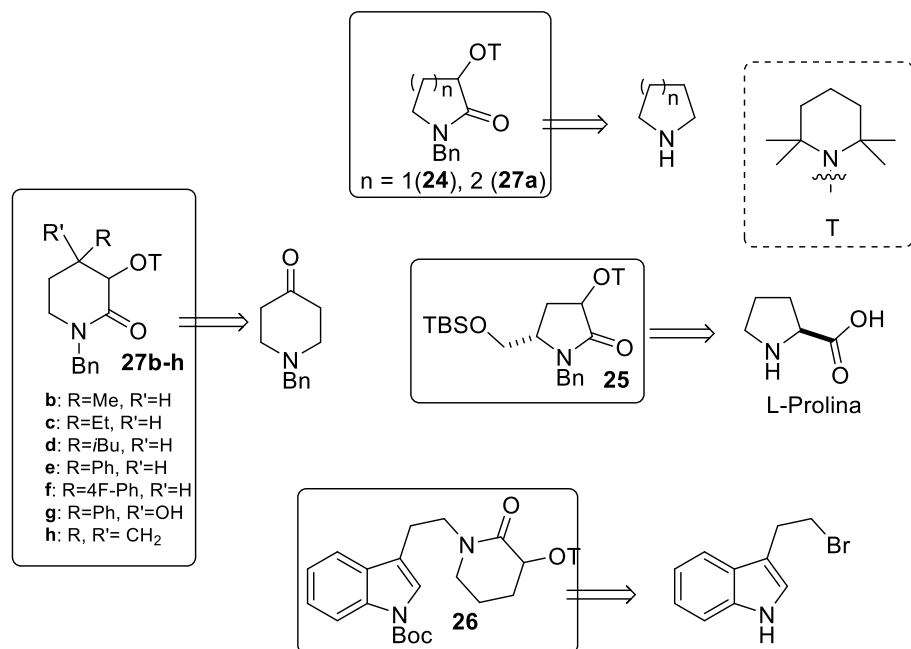
### 8.2.2. Objetivo particular

- Establecer un protocolo simple, barato y amigable con el medio ambiente para la obtención de 3-hidroxilactamas con elevada pureza óptica.

### 8.3. Discusión de resultados

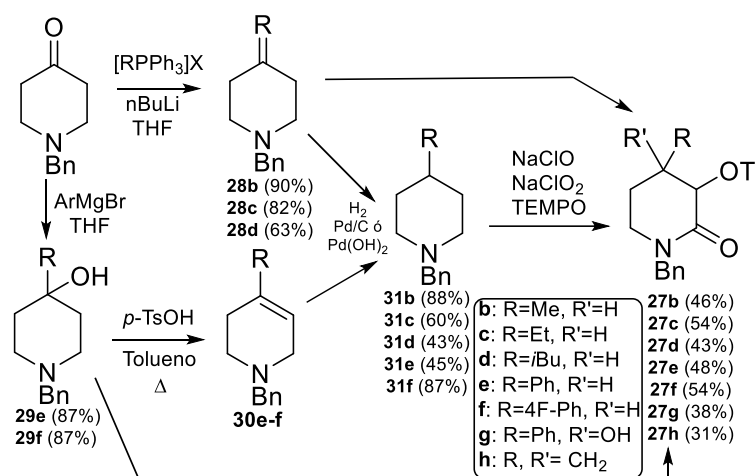
#### 8.3.1. Preparación de 3-alcoxi-2-piperidinonas

Se prepararon diversas 3-alcoxilactamas a partir de sus correspondientes *N*-heterociclos empleando el protocolo de oxidación tándem de aminas cíclicas con NaClO, NaClO<sub>2</sub> y TEMPO (*Esquema 33*).



*Esquema 33. 3-alcoxilactamas sintetizadas.*

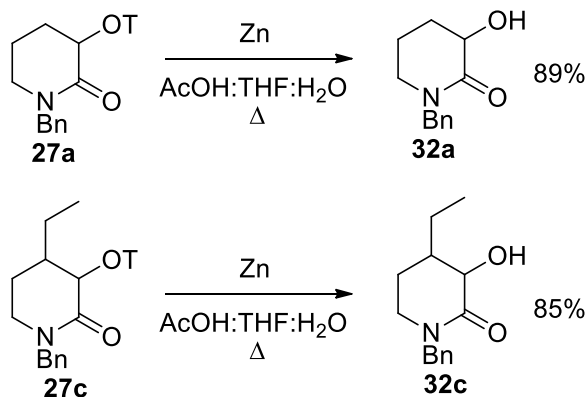
La oxidación de las 4-alquilarilpiperidinas se efectuó empleando reacciones estándares, observando una relación diastereoisomérica *cis/trans* 2:1 para **27b**, 3:1 para **27c** y 5:1 para **27d**, mientras que para **27e**, **27f** y **27g** se observó únicamente al producto *trans*; este resultado se puede asumir al efecto estérico y/o electrónico por parte del anillo aromático (*Esquema 34* y *Tabla 4*).



**Esquema 34.** Síntesis de 4-alkil, arilalcoxilactamas.

### 8.3.2. Remoción del grupo tetrametilpiperinilo

Con la obtención de las distintas 3-alcóxilactamas se procedió a buscar la formación estereoselectiva de las correspondientes 3-hidroxilactamas. Para ello se procedió a efectuar la remoción del grupo tetrametilpiperidinilo con Zn, para obtener **32a** a partir de **27a** en un 89% de rendimiento y a **32c** a partir de **27c** en un 85% de rendimiento (*Esquema 35*).

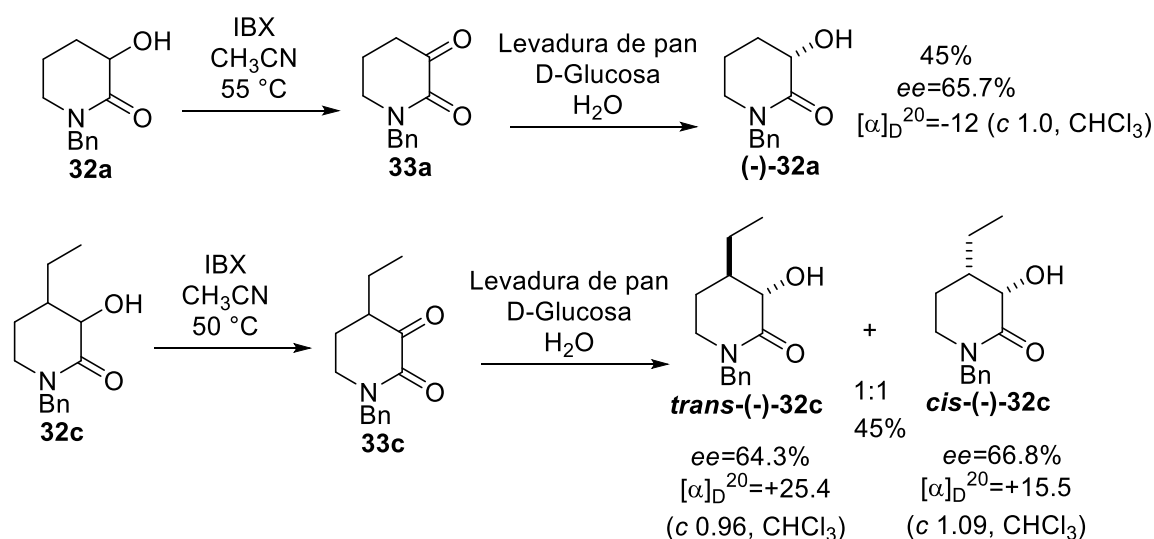


**Esquema 35.** Remoción del grupo tetrametilpiperidinilo con Zn.

Una vez obtenidos los compuestos **32a** y **32c** se procedió a la oxidación con IBX y la subsecuente oxidación enantioselectiva enzimática con levadura de pan casera, empleando las



condiciones de reacción utilizadas en la preparación de (-)-17. Se obtuvo (-)-32a con un rendimiento del 45% y un 65.7% de *ee*, la configuración absoluta (*S*) fue asignada al comparar el valor de rotación óptica de -12 con el reportado por Kamal de +12<sup>7b</sup> (Esquema 36 y Figura 18). Por otra parte, los estereoisómeros *trans*-(+)-32c y *cis*-(+)-32c se obtuvieron en un 46% de rendimiento en una relación 1:1 y cada uno con excesos enantioméricos de 64.3% y 66.8%, respectivamente (Esquema 36 y Figuras 19 y 20).



Esquema 36. Oxidación y reducción enantioselectiva de 32a y 32c.

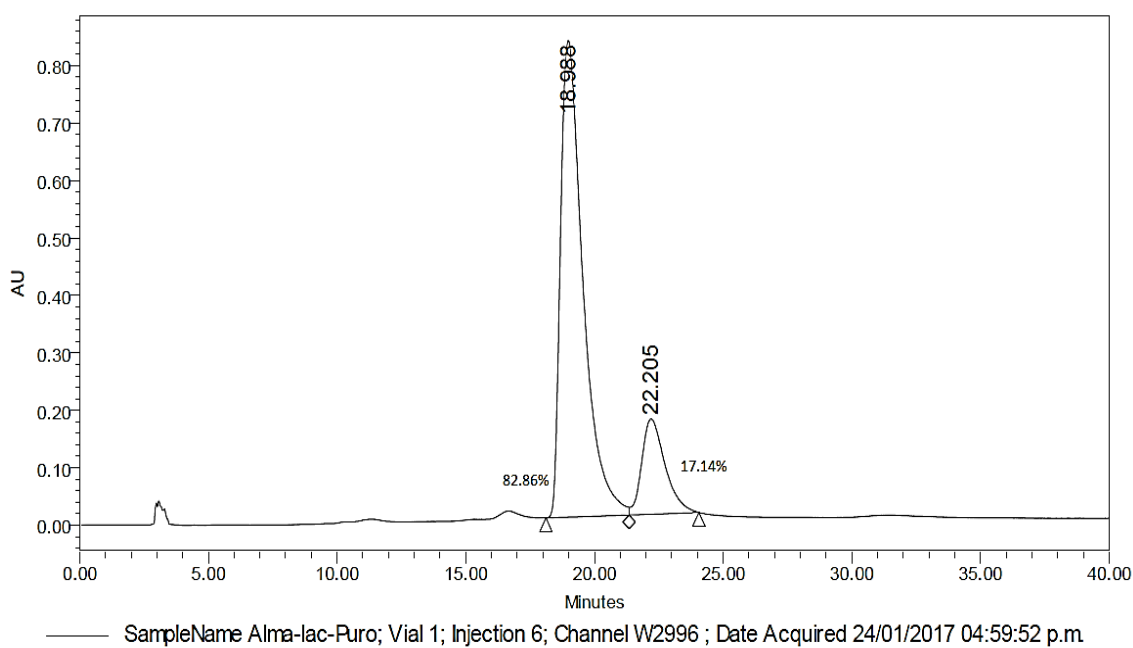
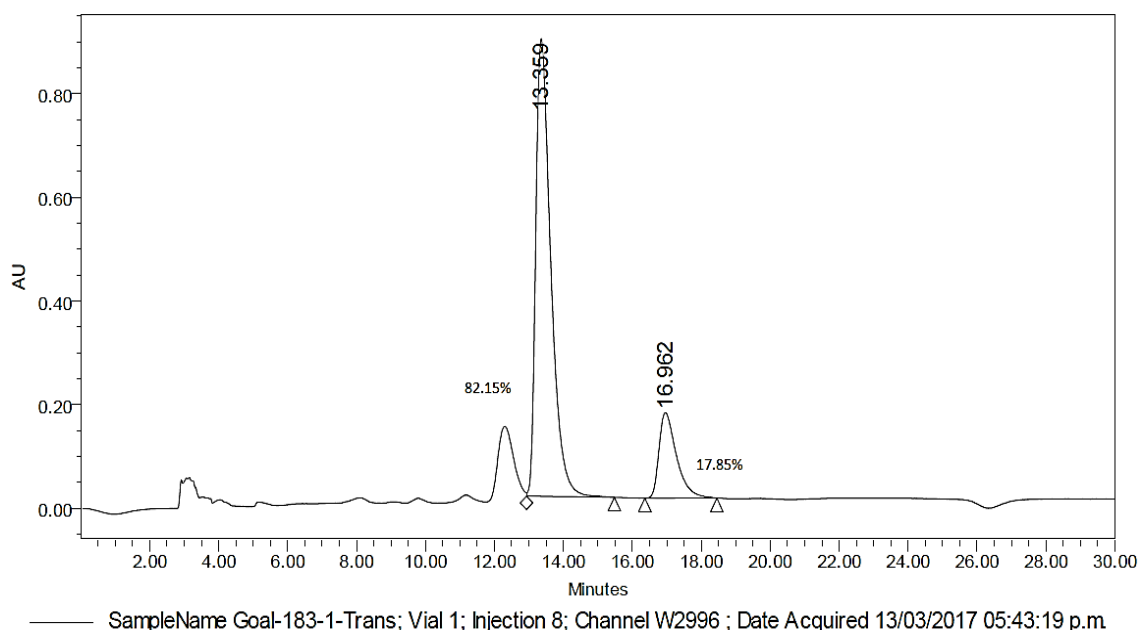
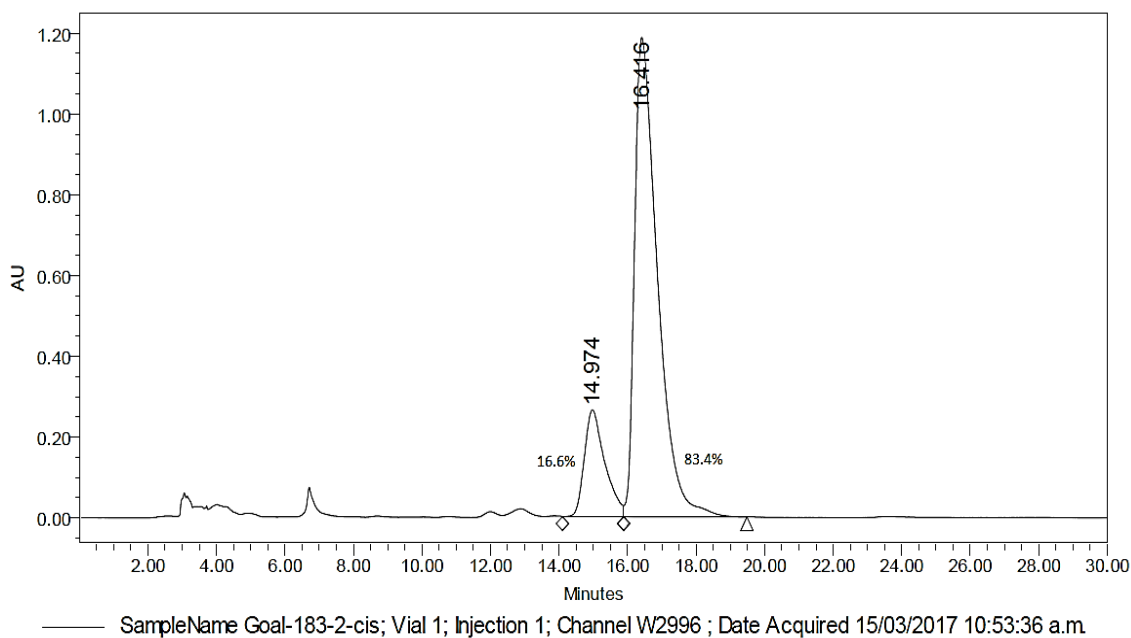


Figura 18. Cromatograma de HPLC quiral del compuesto (-)-32a.



**Figura 19.** Cromatograma de HPLC quiral del compuesto *trans*-(-)-32c.

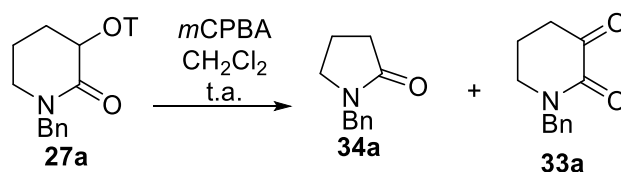


**Figura 20.** Cromatograma de HPLC quiral del compuesto *cis*-(-)-32c.

El *ee* moderado se puede atribuir a un proceso de oxidación incompleto del respectivo alcohol precursor, como se explicaba anteriormente en la síntesis de (-)-17, donde se ve mermado el valor de *ee* por la presencia de hidroxilactama no oxidada por el IBX. Debido al

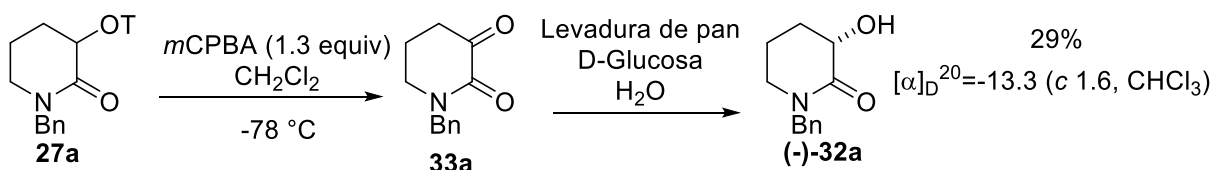
deficiente proceso de oxidación del grupo hidroxilo con IBX a la correspondiente cetolactama, se decidió buscar otro método para su preparación.

Con el optimismo de lograr obtener el grupo carbonilo a partir de las alcoxilactamas sintetizadas empleando *m*CPBA como lo reporta Studer<sup>31</sup> y colaboradores, se sometió a reacción a la alcoxilactama **27a** con *m*CPBA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> observándose en el crudo de reacción la cetolactama **33a** y la pirrolidinona **34a**. Sin embargo, después de su purificación en columna cromatográfica sólo se obtuvo **34a** en un 40% de rendimiento (*Esquema 37*). La obtención y discusión de **34a** se presenta con más detenimiento en el siguiente capítulo.



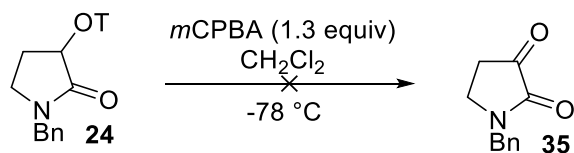
*Esquema 37. Obtención de pirrolidinona 34a.*

Esperando que la obtención de **33a** se favoreciera a bajas temperaturas, se hizo reaccionar a **27a** con *m*CPBA a -78 °C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose **33a**, el cual se sometió a una reducción enzimática con levadura de pan para dar (-)-**32a** en un 29% de rendimiento y un valor mayor de rotación óptica, lo que indica que se incrementó el exceso enantiomérico (*Esquema 38*).



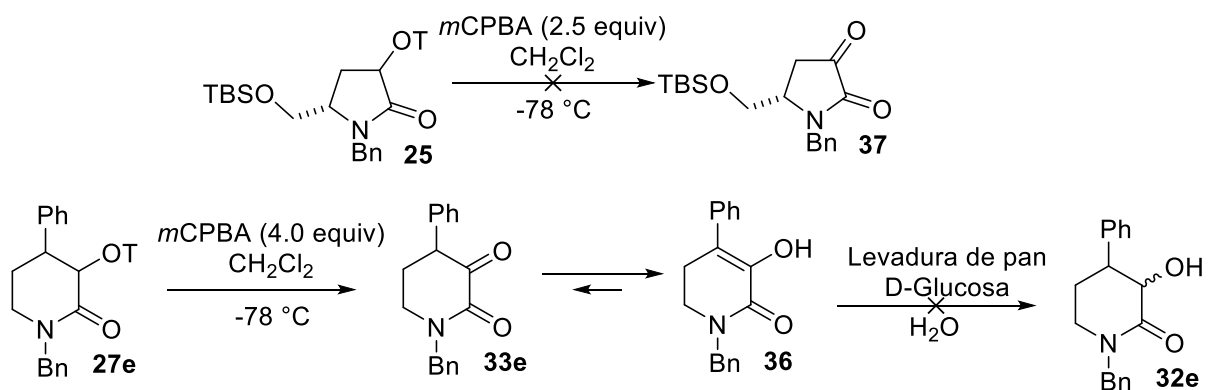
*Esquema 38. Síntesis de (-)-32a a partir de 27a.*

Con este resultado se sometieron a las distintas alcoxilactamas bajo las mismas condiciones empleadas para **27a**. Al someter a la pirrolidinona **24** a las condiciones descritas anteriormente, no se observó algún cambio en la materia prima (*Esquema 39*).



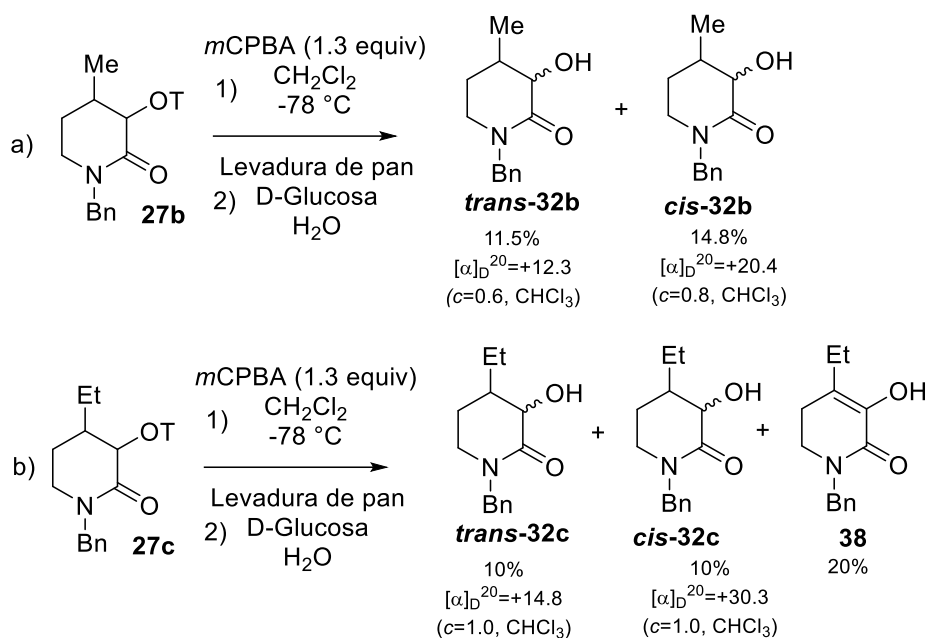
**Esquema 39.** Transformación de **24** a sus correspondientes hidroxilactamas.

Se observó asimismo que al someter a reacción al derivado de prolinol **25**, la reacción no procedió, recuperándose la materia prima de partida. Por otra parte, al proceder con la alcoxilactama **27e** se observó la formación a **36**, el cual se forma a partir de **33e**, y por tanto no rindió a la esperada hidroxilactama **32e** (*Esquema 40*).



**Esquema 40.** Intento de preparación de hidroxilactamas **37** y **32e**.

Por su parte, las alcoxilactamas **27b-c**, al ser sometidas al proceso descrito anteriormente permitieron la formación de sus correspondientes hidroxilactamas **32b-c** con actividad óptica, las cuales no se han podido determinar su *ee* por HPLC quiral. Además de forma análoga a **27e** se observó nuevamente la presencia de una estructura enólica **38** (*Esquema 41*).



**Esquema 41.** Transformación de alcoxilactamas a) **27b** y b) **27c** a sus correspondientes hidroxilactamas.

Estos resultados obtenidos sin duda nos dirigieron a cuestionarnos la utilidad o eficiencia de este protocolo, ya que la presencia del intermediario enólico, formado por el medio ácido de la reacción, claramente merma el rendimiento de nuestro objetivo sintético. Por tanto, nuestro equipo de investigación se ha propuesto desarrollar nuevas formas de preparar las cetolactamas a partir de las alcoxilactamas, y así obtener hidroxilactamas enantioméricamente puras con mayor rendimiento y elevado *ee*.

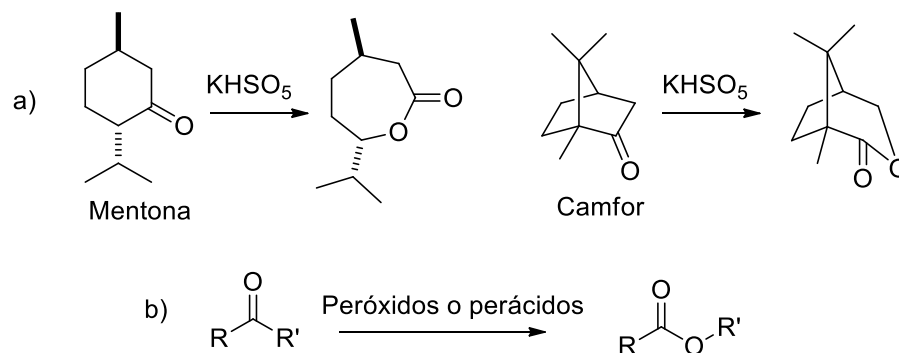
#### 8.4. Conclusiones

- Se logró la preparación de las distintas alcoxilactamas **24**, **25**, **26** y **27a-h**, en rendimientos de moderados a buenos.
- La preparación de la hidroxilactama **32e** con elevada pureza fue comprometida por la presencia de un intermediario enólico **36** no reactivo con *Saccharomyces cerevisiae*.
- Se obtuvieron las hidroxilactamas **32a-c** en rendimientos moderados y aceptables excesos enantioméricos.
- Este método económico y amigable con el medio ambiente se presenta como un protocolo prometedor para la preparación de distintas hidroxilactamas con elevada pureza óptica, útiles en la síntesis de diversos alcaloides con actividad biológica.

## 9. CAPÍTULO 3: CONTRACCIÓN DE CETOPIPERIDONAS A SUS CORRESPONDIENTES PIRROLIDINONAS VÍA UNA OXIDACIÓN BAEYER-VILLIGER

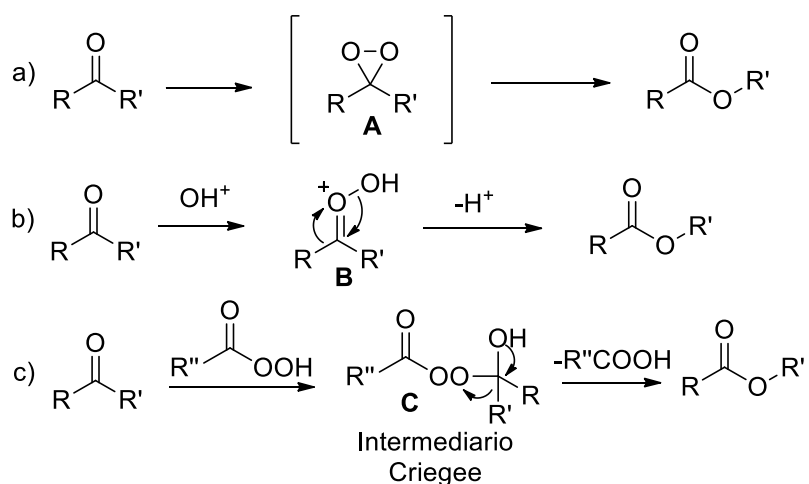
### 9.1. Oxidación de Baeyer-Villiger

En el año 1899, Baeyer y Villiger observaron por primera vez que cetonas cíclicas se convertían en lactonas por la acción de mono persulfato de potasio (*Esquema 42a*).<sup>32</sup> Al día de hoy, se ha observado que el tratamiento de cetonas con perácidos o peróxidos en presencia de ácido catalítico, produce ésteres o lactonas; esta oxidación actualmente es conocida como el rearreglo de Baeyer-Villiger (*Esquema 42b*).<sup>32</sup>



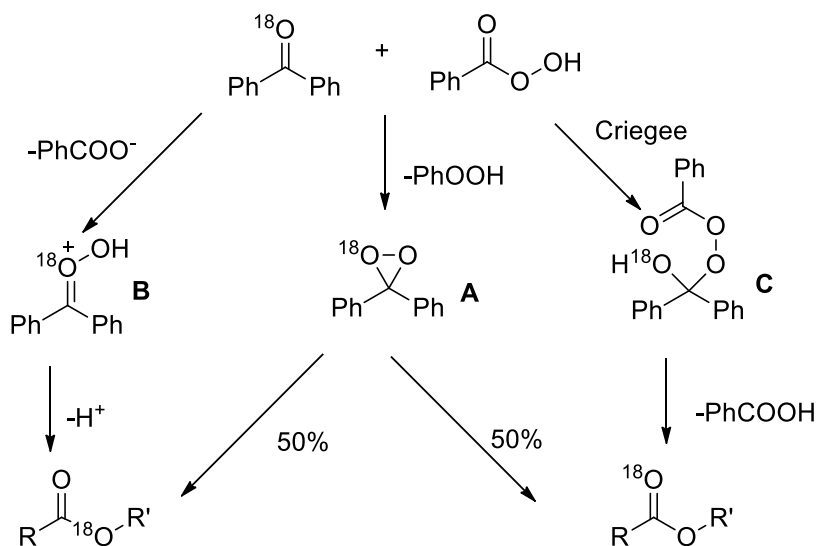
*Esquema 42. a) Mentona y Camfor transformados por Baeyer y Villiger, b) ecuación de general.*

Baeyer y Villiger propusieron que la cetona reaccionaba con la especie oxidante para producir un producto de oxidación primario **A** (*Esquema 43a*), el cual se rearregla para dar origen al correspondiente éster. Una segunda hipótesis sugirió y sugiere que el perácido transfiere un equivalente  $\text{OH}^+$  al átomo del oxígeno del carbonilo formando **B**, el cual se rearregla para formar el correspondiente éster (*Esquema 43b*). Finalmente, una propuesta hecha por Criegee postulaba un ataque nucleofílico por el perácido sobre el carbonilo para generar un intermediario **C**, llamado intermediario de Criegee; entonces el ácido carboxílico es liberado y posteriormente un sustituyente unido al grupo carbonilo migra al átomo de oxígeno parcialmente positivo (*Esquema 43c*).<sup>32c</sup>



**Esquema 43.** Mecanismos de rearrreglo Baeyer-Villiger.

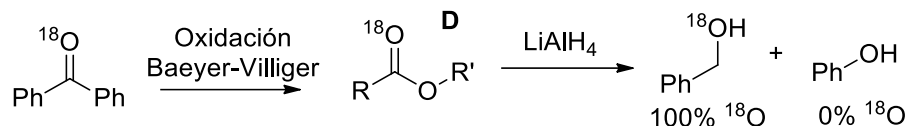
Para distinguir entre los tres posibles mecanismos, Doering y Dorfman realizaron una prueba de marcaje isotópico de  $^{18}\text{O}$ . Si la reacción procedía a través del intermediario de Criegee, el átomo de oxígeno del carbonilo debería estar marcado isotópicamente. Si el intermediario **B** se encuentra presente, debería obtenerse completamente marcado el correspondiente oxígeno fenólico, mientras que si la formación de dioxirano **A** se presenta, una distribución 50:50 de átomo de oxígeno debería de esperarse en cada uno (*Esquema 44*).<sup>32c,33</sup>



**Esquema 44.** Experimento para establecer ruta mecanística.

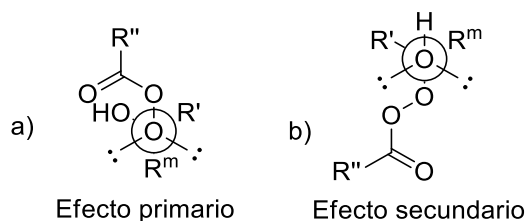


Doering y Dorfman efectuaron la reducción del éster **D** con  $\text{LiAlH}_4$ , lo que originó fenol y el alcohol bencílico, donde el 100% del oxígeno marcado isotópicamente está presente en el alcohol bencílico. Por tanto, este experimento se pronuncia a favor del mecanismo de Criegee (*Esquema 45*).



**Esquema 45.** Secuencia de reacción de Doering y Dorfman para establecer la existencia del intermediario de Creigee.

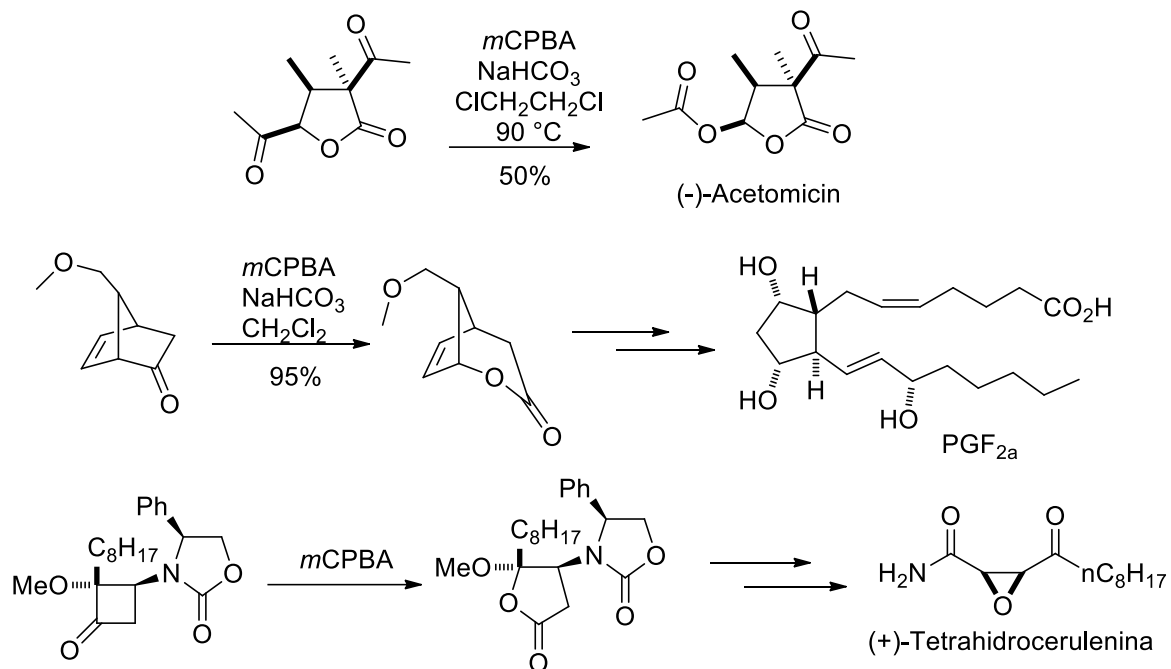
Crudden y colaboradores sugieren que los componentes estereoelectrónicos de esta reacción requieren una correcta alineación antiperiplanar del grupo que migra ( $\text{R}^m$ ) y el enlace O-O del grupo saliente para que pueda existir una interacción HOMO-LUMO del orbital  $\sigma$  de  $\text{R}^m\text{-C}$  del carbonilo con el orbital  $\sigma^*$  de O-O del peróxido (*Figura 46a*). Adicionalmente se ha propuesto que una segunda interacción involucra un alineamiento antiperiplanar de un par electrónico libre del hidroxilo con el grupo migrante lo que permite un traslape del orbital no enlazante del oxígeno con el orbital  $\sigma^*$  del grupo migrante (*Esquema 46b*). La regioespecificidad de la reacción depende de la habilidad migratoria relativa de los sustituyentes unidos al grupo carbonilo. Sustituyentes que son capaces de estabilizar una carga positiva migran más efectivamente, por lo que el orden de preferencia es *t*-alquil > ciclohexil > *sec*-alquil > fenil > alquilo primario >  $\text{CH}_3$ .<sup>34</sup>



**Figura 46.** Componentes estereoelectrónicos: a) Efecto primario, b) Efecto secundario

El rearrreglo de Baeyer-Villiger ha resultado ser una herramienta útil en la síntesis orgánica. Desde su descubrimiento, diversos grupos de investigación han empleado este

método de oxidación como una forma sencilla de acceder a intermediarios sintéticos de gran importancia (*Esquema 47*).<sup>35</sup>



**Esquema 47.** Aplicación de la oxidación Baeyer-Villiger en síntesis orgánica.

## 9.2. Harmicina

La (+)-harmicina es un alcaloide  $\beta$ -carbolina que fue aislado por Kam y Sim en 1998 de las hojas de la planta *Kopsia griffithii* de Malasia, la cual mostró una actividad antileishmaniasis. Este alcaloide se encuentra presente en muchas plantas e invertebrados marinos. En general este compuesto tiene diversas propiedades farmacológicas, incluyendo propiedades antiplasmódicas, antipiréticas y anticancerígenas, así como propiedades analgésicas, demostradas en estudios recientes (Figura 21).<sup>36</sup>

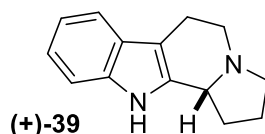
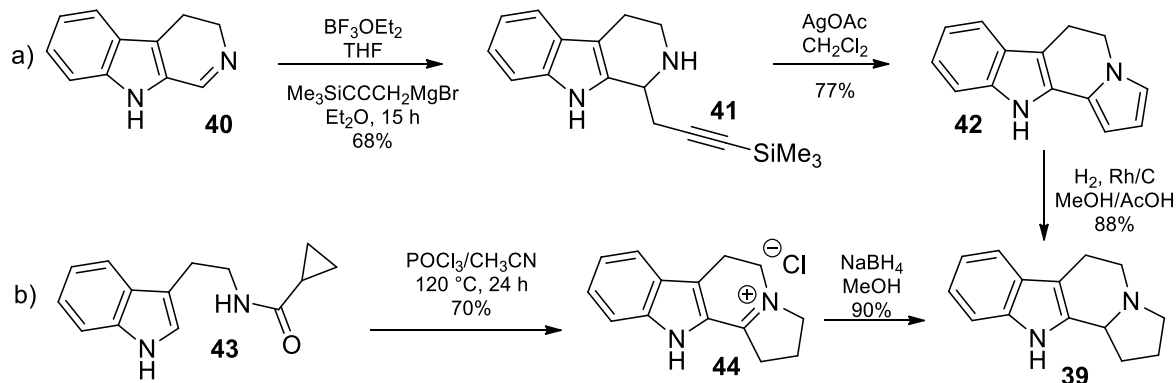


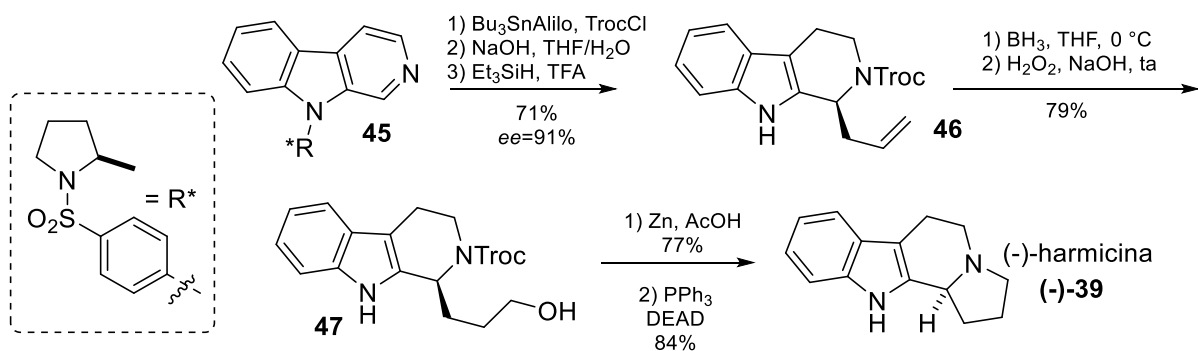
Figura 21. (+)-Harmicina.

Diversas síntesis han sido reportadas desde su descubrimiento, tanto en su forma racémica como enantioselectiva.<sup>37</sup> Entre algunas síntesis racémicas reportadas se encuentra la primera efectuada por Knölker quien realizó en 3 pasos a partir de 3,4-dihidro- $\beta$ -carbolina **40**. Su síntesis involucra la adición nucleofílica de bromuro 3-trimetilsililpropargilmagnesio sobre el carbono imínico de **40**; posteriormente, se realizó una ciclación oxidativa de **41** a **42** promovida por Ag. Finalmente la reducción del pirrol con Rh e H<sub>2</sub> rindió la harmicina. Por otro lado, la síntesis efectuada por Patro consistió en una reacción de rearreglo de ciclopropilimina **43** seguida de una reducción de la sal de iminio **44** con NaBH<sub>4</sub>. (Esquema 48).<sup>38</sup>



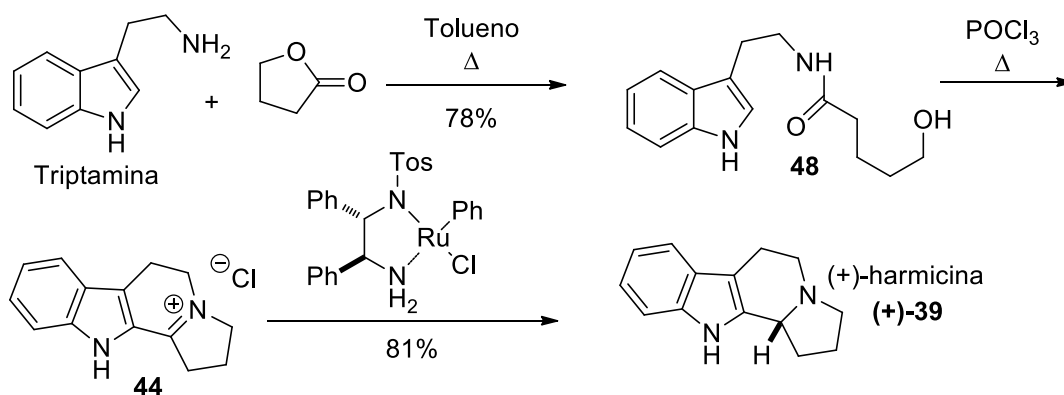
Esquema 48. Síntesis racémica de la harmicina por: a) Knölker y b) Patro.

La primera síntesis asimétrica de la harmicina fue efectuada por Ohsawa, empleando como reacción clave una alilación de  $\beta$ -carbolicinas quirales (**45**). La alilación de **45**, activada con cloromato de tricloroetilo, seguido de la hidrólisis del auxiliar quiral con NaOH y una reducción con trietilsilano en medio ácido dio al intermediario **46**. La síntesis continuó con una hidroboración para dar el correspondiente alcohol terminal **47**, seguido de la remoción del grupo Troc con Zn para dar el aminoalcohol que fue ciclado usando un protocolo de Mitsunobu para originar la (-)-(*S*)-harmicina (-)-**39** (Esquema 49).<sup>39</sup>



**Esquema 49.** Primera síntesis asimétrica de la (-)-Harmicina.

Desde la síntesis enantiopura efectuada por Ohsawa, diversas síntesis asimétricas han sido reportadas, la primera síntesis asimétrica de la harmicina natural fue realizada por Czarnocki y colaboradores en el año 2007 empleando un catalizador quiral de Ru para efectuar la inducción asimétrica (Esquema 50).<sup>40</sup>



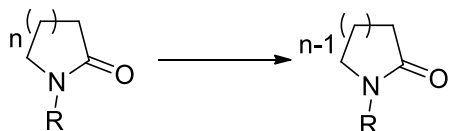
**Esquema 50.** Primera síntesis asimétrica de la (+)-Harmicina.

El interés por este alcaloide ha incrementado desde su extracción, tal y como lo señalan Koskinen y Lood: “la harmicinina tiene una característica estructural simple que la hace una atractiva molécula objetivo, la cual provoca el desarrollo de nuevos protocolos sintéticos, incluyendo la organocatálisis, catálisis organometálica, reacciones enzimáticas, síntesis empleando el “chiral pool” y el uso de auxiliares quirales”.<sup>41</sup> Por lo tanto, nuestro equipo de investigación se ha propuesto realizar la síntesis formal de la harmicina aplicando una nueva reacción química.

### 9.3. Objetivos

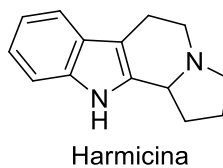
#### 9.3.1. Objetivo general

- Desarrollar una nueva reacción de contracción de piperidonas y pirrolidinonas a sus respectivas pirrolidinonas y azetidionas.



#### 9.3.2. Objetivo particular

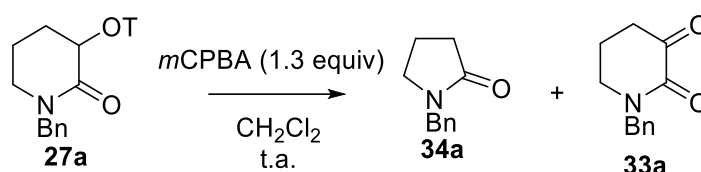
- Realizar la síntesis formal de la harmicina.



## 9.4. Discusión de resultados

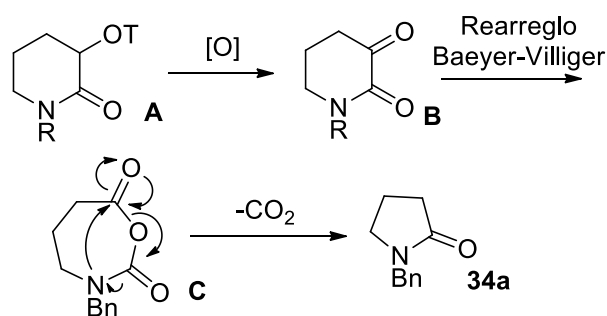
### 9.4.1. Nueva aproximación para la síntesis de pirrolidinonas 3-sustituidas

En la búsqueda de la formación de cetolactamas a partir de alcoxilactamas (discutida en el capítulo anterior), se hizo reaccionar a la alcoxilactama **27a** con *m*CPBA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente y se observó la formación de la cetolactama **33a** y la pirrolidinona **34a** en el crudo de reacción en una relación 1:1, sin embargo, después de purificar cromatografía sólo se pudo aislar la pirrolidinona **34a** en un 40% de rendimiento (*Esquema 51*).



*Esquema 51. Obtención de pirrolidinona 34a.*

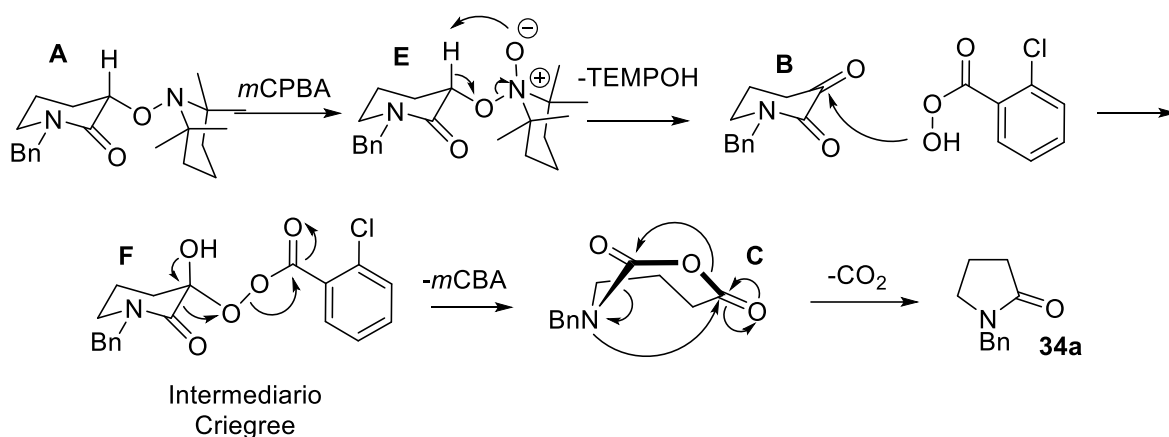
Este resultado nos ocasionó mucho interés ya que la formación de **34a** indicaría una reacción de contracción de anillo *vía* una reacción Baeyer-Villiger. En este sentido proponemos la formación de un anhídrolactámico **C** a partir de la cetolactama **B**, la cual se forma a partir de **A**. La contracción de anillo para la formación de la pirrolidinona **34a** debe ocurrir *vía* la liberación de CO<sub>2</sub>, el cual sería un proceso entrópicamente favorecido (*Esquema 52*).



*Esquema 52. Transformaciones de la alcoxilactama A para formar la pirrolidinona 34a.*

El mecanismo de reacción propuesto es el siguiente: el átomo de nitrógeno del grupo tetrametilpiperidinilo genera un *N*-óxido **E**, el cual en un proceso concertado remueve el

hidrógeno alfa al carbonilo, liberando la correspondiente hidroxilamina, para generar la cetoamida **B**. El ataque nucleofílico por parte del *m*CPBA sobre el carbonilo acetónico de **B** origina el intermediario de Criegee **F**, el cual se rearregla para formar el compuesto **C**, liberando *m*CBA. Finalmente, un ataque nucleofílico de la amida hacia el carbono del carbonilo produce la eliminación de CO<sub>2</sub>, generando la pirrolidina **34a** (Esquema 53).



**Esquema 53.** Mecanismo de reacción propuesto para la formación de pirrolidinonas.

Actualmente se sigue trabajando en experimentos para lograr atrapar a algún intermediario del proceso, que pueda arrojar evidencias sobre el mecanismo de reacción.

Como primer propósito, se buscó encontrar las condiciones óptimas de reacción. Al agregar 3 equivalentes de *m*CPBA a temperatura ambiente, únicamente se observó la presencia de **34a** en un 73% de rendimiento (Tabla 5, Experimento 2). Cuando se bajó la temperatura a 0 °C, usando 2.5 equivalentes de *m*CPBA el rendimiento mejoró un poco, y con 1.5 equivalentes el rendimiento fue del 50% (Experimento 3 y 4), mientras que usando sólo 1 equivalente de *m*CPBA se observó una mayor presencia de materia prima (**33a**) y trazas de pirrolidinona **34a**. Al usar 0.7 equivalentes de *m*CPBA arrojó un resultado similar (Experimento 5 y 6). Bajando la temperatura a -50 °C con 1 equivalente de *m*CPBA, únicamente se recuperó **34a** en un 15% (Experimento 7). Con estos resultados se decidió probar distintos oxidantes; con Oxone (3 equiv) se recuperó la materia prima, sin embargo, al mezclar Oxone con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % se obtuvo **34a** en un 74% de rendimiento (Experimento 8 y



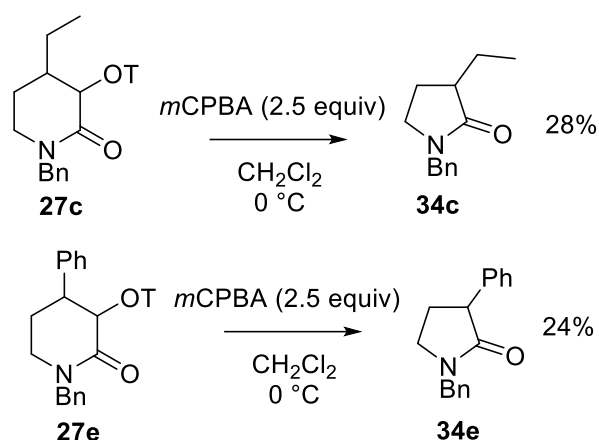
9). Usando PIDA (3 equiv) sólo se recuperó materia prima, incluso después de adicionar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (*Experimento 10 y 11*).

**Tabla 5. Condiciones para la formación de pirrolidinonas**

Experi- mento	Oxidante	Temperatura	Tiempo de reacción	Pirrolidinona 34a	Cetolactama 33a <sup>b</sup>
1 <sup>a</sup>	<i>m</i> CPBA (1.3 equiv)	25 °C	1 h	40%	40%
2 <sup>a</sup>	<i>m</i> CPBA (3 equiv)	25 °C	5 minutos	73%	-
3 <sup>a</sup>	<i>m</i> CPBA (2.5 equiv)	0 °C	5 minutos	78%	-
4 <sup>a</sup>	<i>m</i> CPBA (1.5 equiv)	0 °C	5 minutos	50%	-
5 <sup>a,d</sup>	<i>m</i> CPBA (1 equiv)	0 °C	10 minutos	5%	5%
6 <sup>c,d</sup>	<i>m</i> CPBA (0.7 equiv)	0 °C	2 h	5%	5%
7 <sup>a</sup>	<i>m</i> CPBA (1 equiv)	-50 °C	1 h	15%	10%
8 <sup>a,d</sup>	Oxone (3 equiv)	25 °C	2 h	-	-
9 <sup>a</sup>	Oxone (3 equiv) H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% (1 ml)	25 °C	0.5 h	74%	-
10 <sup>a,d</sup>	PIDA (3 equiv)	25 °C	12 h	-	-
11 <sup>a,d</sup>	PIDA (3 equiv) H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 30% (1 ml)	25 °C	8 h	-	-

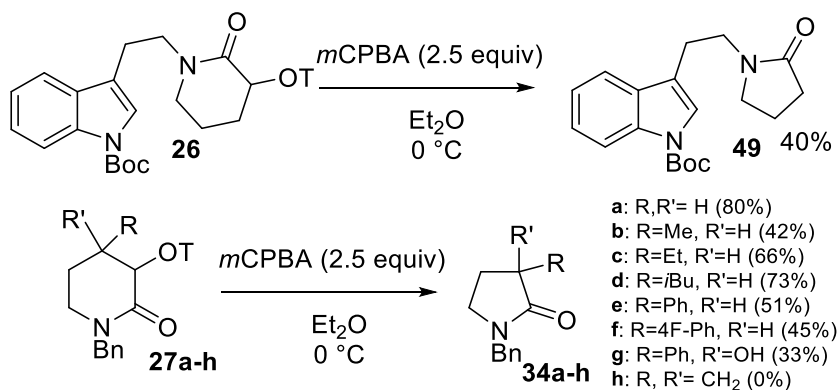
a. Reacciones efectuadas en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.03 M. b. Rendimiento obtenido de acuerdo a la relación del crudo de RMN de <sup>1</sup>H con respecto al rendimiento obtenido de **34a**. c. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.015 M. d. Se recuperó materia prima sin reaccionar.

Cuando se sometió a reacción a las alcoxilactamas **27c** y **27e** con *m*CPBA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C, se obtuvieron las pirrolidinonas **34c** y **34e** en un 28% y 24% de rendimiento, respectivamente (*Esquema 54*).



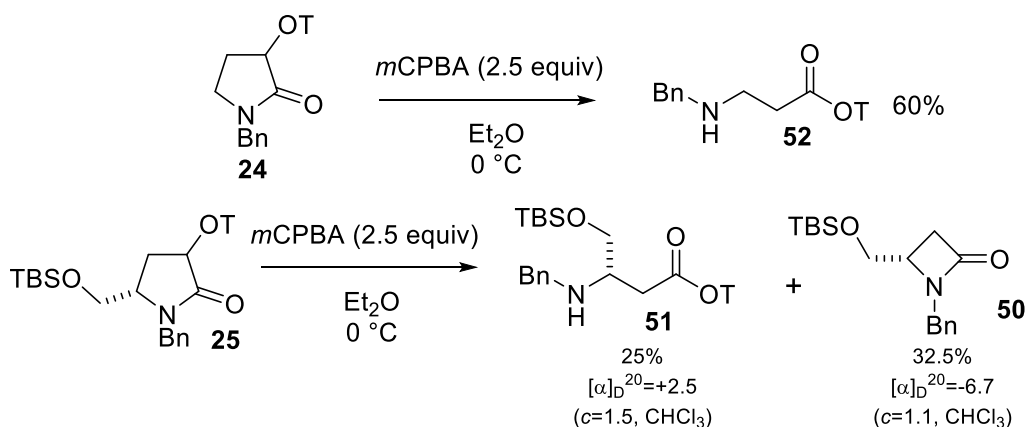
**Esquema 54.** Obtención de las pirrolidinona **34c** y **34e**.

Debido a que la reacción de **27c** y **27e** produjo las pirrolidinonas **34c** y **34e** en rendimientos bajos, nos planteamos optimizar la reacción variando varios factores y condiciones de reacción. Se hizo reaccionar a la piperidona **27c** en Et<sub>2</sub>O, seguido de un tratamiento con NEt<sub>3</sub> para eliminar el exceso de mCBA generado, se obtuvo a **34c** con un 66% de rendimiento. Con esta mejoría en el rendimiento se sometió a reacción el resto de las 3-alcoxilactamas obtenidas previamente (*Esquema 55*).



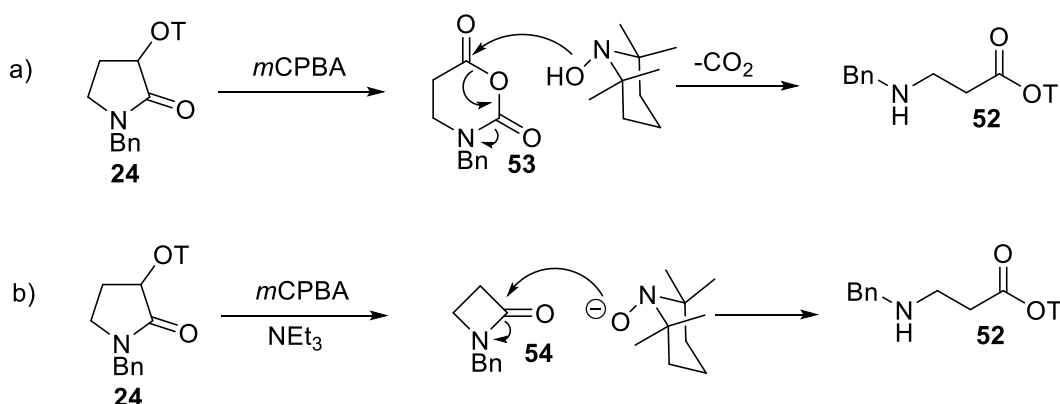
**Esquema 55.** Obtención de 3-aryl, alquilpirrolidinonas.

Por otro lado, cuando se efectuó la reacción de contracción de **24** y **25**, se obtuvieron, para el caso de **25**, a la lactama de 4 miembros **50** y el producto de apertura de anillo **51** y para **24** se obtuvo exclusivamente el producto de apertura **52** (*Esquema 56*).



**Esquema 56.** Reacción de **24** y **25** con *m*CPBA.

La obtención de **52** se puede atribuir a la presencia de ácido y la hidroxilamina liberada en el proceso de oxidación, los cuales deben favorecer la hidrólisis del intermediario cíclico **53** o a través de la azetidionona **54** (Esquema 57a). Esta segunda alternativa es más probable debido a la tensión angular del ciclo de 4 miembros (**54**). La adición de  $\text{NEt}_3$  en el proceso de terminación de la reacción favorece a la formación del anión hidroxilamina que efectúa la apertura del anillo (Esquema 57b).



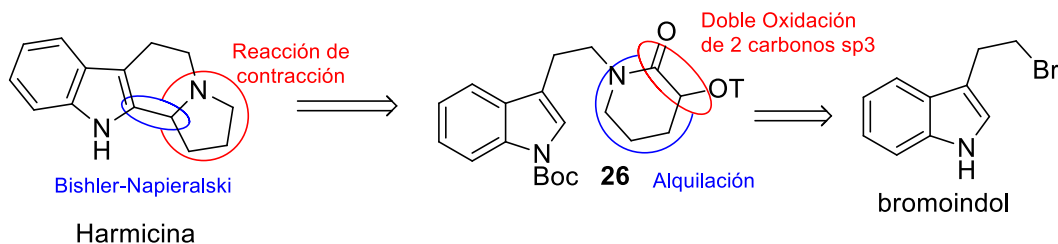
**Esquema 57.** Formación de **52** a través de la apertura de anillo del a) intermediario Baeyer-Villiger **53**, b) producto de contracción **54**.

Pero si se elimina el medio básico la presencia del residuo *m*CBA también favorece la apertura del heterociclo. Hasta el momento sólo hemos logrado la contracción de una sola  $\beta$ -alcoxiaminapirrolidinona a su correspondiente azetidionona, y en un rendimiento bajo.

Este método de obtención de 3-aril, alquilpirrolidinonas a partir de 3-alcoxilactamas ha resultado ser una metodología sin precedentes, que con una buena fortuna y dirección permitirá acceder a estructuras sintéticas de gran importancia.

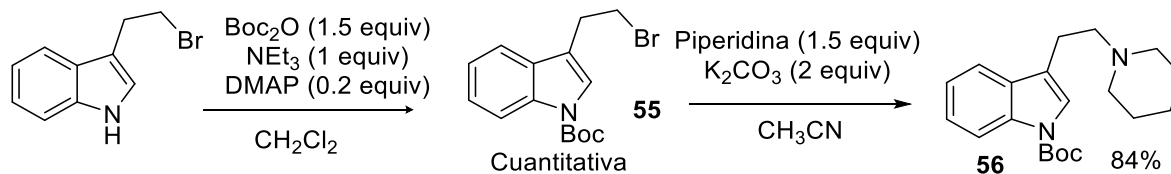
### 9.4.2. Síntesis formal de la harmicina

La ruta sintética para la síntesis formal de la harmicina se planteó a partir de la alcoxilactama **26**, la cual se prepararía a partir de bromoindol.<sup>6b</sup> La reacción de contracción de **26** con *m*CPBA permitiría la formación de la pirrolidina **49**, que al ser sometida a una reacción de Bishler-Napieralski seguida de una reducción daría la molécula objetivo (*Esquema 58*).



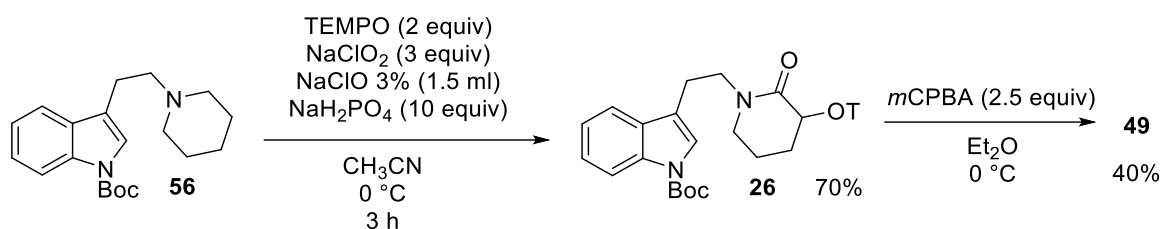
*Esquema 58. Análisis retrosintético para la obtención de la harmicina.*

La síntesis inició con la protección la amina con di-*t*-butildicarbonato empleando DMAP y NEt<sub>3</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, para obtener de forma cuantitativa el indol protegido **55**, el cual se sometió a una reacción de alquilación con piperidina y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en CH<sub>3</sub>CN, obteniendo después de 4 h la amina cíclica **56** en un 84% de rendimiento (*Esquema 59*).



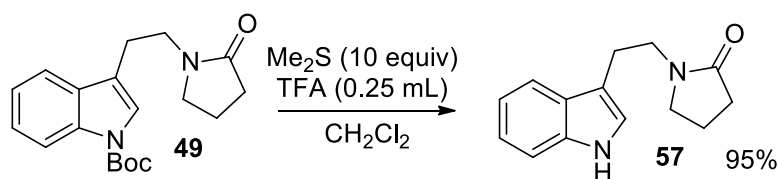
*Esquema 59. Preparación de 56 a partir del 3-(2-bromoetil)indol.*

Aplicando el protocolo de doble oxidación de aminas cíclicas sobre **56** con TEMPO, NaClO, NaClO<sub>2</sub> y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> se obtuvo a la alcoxilactama **26** en un 70% de rendimiento. La reacción de **26** con *m*CPBA produjo la pirrolidinona **49** en un 40% de rendimiento (*Esquema 60*).



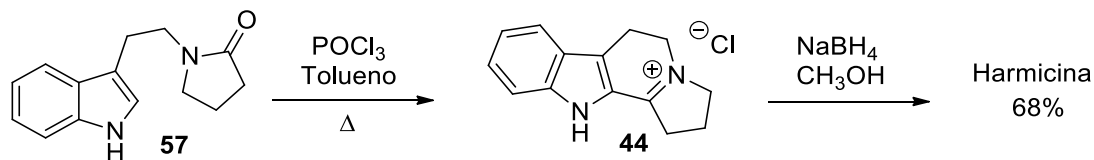
**Esquema 60.** Síntesis de la alcoxilactama **26** y pirrolidinona **49**.

Posteriormente, la remoción del grupo protector se efectuó con Me<sub>2</sub>S y TFA en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para formar el indol **57** en un 95% de rendimiento (*Esquema 61*).



**Esquema 61.** Remoción del grupo protector Boc de **49**.

Una vez obtenida la pirrolidina **57**, la formación de la harmicina se puede efectuar siguiendo el protocolo reportado por Lehmann<sup>42</sup> y colaboradores en el 2006. Este grupo de investigación emplearon **57** para llevar a cabo una ciclación intramolecular a través de una reacción de Bishler-Napieralski con POCl<sub>3</sub> en tolueno para obtener la sal de iminio **44**, seguida de una reducción con NaBH<sub>4</sub> para que obtuvieran la harmicina en un rendimiento del 68% (*Esquema 62*).



**Esquema 62.** Formación de la harmicina efectuada por Lehmann a partir de **57**.

## 9.5. Conclusiones

- Se ideó un nuevo protocolo para la preparación de pirrolidinona-3-substituidas en rendimientos moderados a buenos. Además, este nuevo protocolo demostró ser un proceso sin precedentes que involucra una reacción de contracción de un producto de oxidación Baeyer-Villiger.
- Se logró la obtención de  $\beta$ -lactamas, las cuales resultan ser útiles en la preparación de compuestos biológicamente activos.
- Se preparó el intermediario **57**, el cual es un precursor directo de la harmicina.

## 10. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Información general

Las reacciones se llevaron a cabo al interior de campanas de extracción en atmósfera de argón y aquellas cuyas condiciones requieran el uso de disolventes anhidros para su realización se efectuaron utilizando disolventes previamente tratados según procedimientos estándar.<sup>43</sup> En las técnicas cromatográficas en columna se empleó un soporte de vidrio, 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 300 MHz Varian y 500 MHz Bruker para  $^1\text{H}$  y 75 MHz Varian y 125 MHz Bruker para  $^{13}\text{C}$  utilizando como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 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), quíntuple (q), ancha (a), múltiple (m).

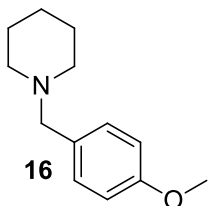
Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro marca Fisher Scientific en portaobjetos circular, los cuales no fueron corregidos.

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



## 10.1. Preparación de los ésteres (*S*)-2-fenilpropanoato de (*R*) y (*S*)-2-oxopiperidin-3-ilo 1a' y *ent*-1b

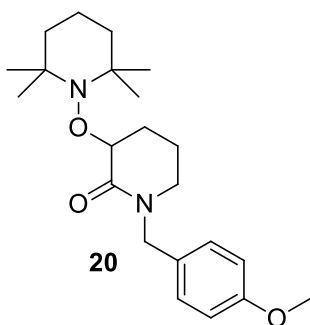
### 10.1.1. 1-(4-Metoxibencil)piperidina 16



A una suspensión de NaH (37.6 mmol) en 69 mL de THF en una atmósfera de Ar se agregó piperidina (2.8 g, 33.18 mmol). Después de 15 minutos se adicionó cloruro de 4-metoxibencilo (3 mL, 22.12 mmol), se inició calentamiento a reflujo durante 6 horas. Posteriormente se enfrió a 0 °C y se adicionaron 10 ml de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac. sat})}$ . Las fases fueron separadas con un embudo de extracción, la fase acuosa se extrajo con AcOEt (30 mLx3), por su parte la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y el disolvente se evaporó en el rotavapor para obtener un aceite amarillo el cual se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 3:1) para dar 4.1 g de **16**<sup>44</sup> como un aceite amarillo en un rendimiento del 90%.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40-1.44 (m, 2H), 1.56 (q,  $J = 5.5$  Hz, 4H), 2.35 (s, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 6.85 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.22 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24.4, 25.9, 54.3, 55.2, 63.2, 113.4, 130.4, 130.5, 158.5.

### 10.1.2. 1-(4-Metoxibencil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 20

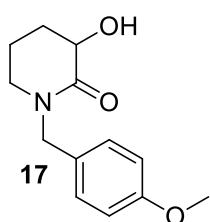


Una mezcla de 1-(4-metoxibencil)piperidina **16** (0.75 g, 3.65 mmol), TEMPO (1.14 g, 7.3 mmol) y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (5.04 g, 36.5 mmol) en 61 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  se llevó a 0 °C. Una vez a esta temperatura se agregaron a la mezcla de reacción  $\text{NaClO}_2$  (0.99 g, 10.95 mmol) y 18.25 mL de  $\text{NaClO}$  al 3%, tomando un color púrpura. Terminada la reacción, 3 h después se adicionaron 8 mL de  $\text{NaOH}$  5N mostrando un color anaranjado. Las fases fueron separadas, la fase acuosa se extrajo con AcOEt (20mLx3). La fase orgánica se lavó con 20 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac. sat})}$ , se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El disolvente se evaporó en el rotavapor. El residuo, un aceite anaranjado, se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ,

Hexanos:AcOEt, 5:1) para dar 0.92 g de **20** como un aceite amarillo-anaranjado en un rendimiento del 67%.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (a, 3H), 1.20 (s, 6H), 1.26 (a, 3H), 1.48 (a, 6H), 1.61-1.69 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 1H), 3.10 (dt,  $J = 12.0, 6.0$  Hz, 1H), 3.27 (ddd,  $J = 12.0, 7.0, 5.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.31 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.37 (dd,  $J = 6.0, 4.0$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 6.84 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.20 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.1, 18.8, 20.3, 27.2, 33.1, 34.2, 40.2, 45.7, 49.4, 55.2, 60.2, 80.6, 113.8, 129.2, 129.7, 158.8, 169.3. HRMS-EI  $m/z$  374.2562 (calculado 374.2569 para  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3$ ).

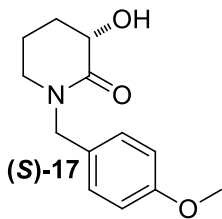
### 10.1.3. 3-Hidroxi-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona **17**



A una disolución del compuesto **20** (0.9 g, 2.4 mmol) en 84 mL de una mezcla de disolventes AcOH:H<sub>2</sub>O:THF (3:1:1) se agregó Zn (6.28 g, 96 mmol). Esta disolución se llevó a reflujo por 1 hora, transcurrido este tiempo se enfrió a 0 °C y se adicionó NaOH a 0 °C hasta un pH de 12. Las fases fueron separadas, y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (20mLx3). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El disolvente se evaporó en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 1:1) para dar 0.47 g de **17** como un sólido blanco-amarillo en un rendimiento del 83%.

Pf. =75-76 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70 (cd,  $J = 12.0, 4.0$  Hz, 1H), 1.76-1.85 (m, 1H), 1.89 (aparente dq,  $J = 14.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.24-2.30 (m, 1H), 3.20 (dd,  $J = 8.5, 4.5$  Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.92 (a, 1H), 4.08 (dd,  $J = 11.0, 6.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 6.86 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.18 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19.9, 28.2, 46.8, 49.7, 55.2, 68.1, 114.0, 128.5, 129.5, 159.0, 172.3. HRMS-EI  $m/z$  235.1214 (calculado 235.1208 para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ).

#### 10.1.4. (S)-3-Hidroxi-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona (S)-17

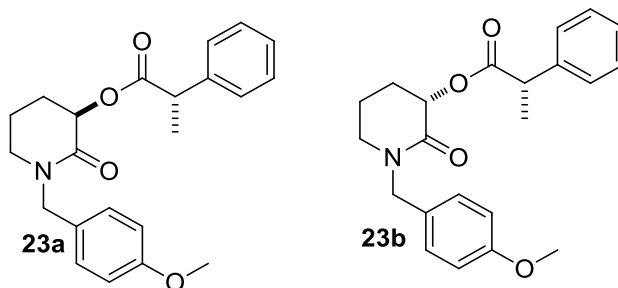


Una mezcla de **17** (0.247 g, 1.05 mmol) e IBX (0.88 g, 3.15 mmol) en 7 mL de CH<sub>3</sub>CN en una atmósfera de Ar se calentó a 55 °C por 2 h. Confirmada la ausencia de materia prima se llevó a 0 °C y se filtró con un embudo de filtro poroso. Los sólidos se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> frío y se evaporó el disolvente a presión reducida, obteniéndose 0.35 g de la correspondiente cetolactama como un aceite verde el cual se empleó en la siguiente reacción sin purificar (El exceder el tiempo de reacción y temperatura de calentamiento degrada el producto de reacción, así mismo al someterlo a purificación en cromatografía en columna o cromatografía en placa preparativa).

A una mezcla de **21**, D-Glucosa (0.66 g, 3.67 mmol) y levadura casera Tradi-Pan® (6.3 g) se adicionaron 16.8 mL de H<sub>2</sub>O destilada. Esta mezcla se dejó en agitación moderada a temperatura ambiente por 12 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionaron 20 mL de AcOEt a la mezcla de reacción y se dejó en agitación por 20 min. La fase orgánica se separó y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (este proceso se repitió 5 veces). El disolvente se evaporó en el rotavapor y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 1:1) para dar 0.15 g de (S)-**17** en un rendimiento del 61%.

Pf. =81-82 °C.  $[\alpha]_D^{20} = -12$  ( $c = 3.4$ , CHCl<sub>3</sub>).  $ee = 75.8\%$  determinado por análisis de HPLC (Columna CHIRALPAK IA 250x4.6 mm, elución efectuada en Hexano:Etanol = 85:15, flujo 1.0 mL/min).

### 10.1.5. (S)-2-Fenilpropanoato de (R) y (S)-1-(4-metoxibencil)-2-oxopiperidin-3-ilo **23a** y **23b**



#### *Reacción de Mitsunobu*

A una mezcla de (**S**)-**17** (0.066 g, 0.278 mmol) y Ph<sub>3</sub>P (0.073 g, 0.278 mmol) en 3 mL de THF anhidro en una atmósfera de Ar a 0 °C se adicionó (**S**)-**3** (0.0417 g, 0.278 mmol) en 3 mL de THF anhidro. Posteriormente se adicionó gota a gota DIAD (0.066 mL, 0.334 mmol), se mantuvo a 0 °C durante 15 minutos, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez consumida la materia prima se agregó 1 mL de H<sub>2</sub>O y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (20mLx3). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en el rotavapor. El análisis del espectro de <sup>1</sup>H del crudo de reacción confirmó la formación de **23a** y **23b** con una relación diastereoisomérica 8:1, respectivamente. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 4:1) y se efectuó la separación de los diastereoisómeros por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Tolueno:Et<sub>2</sub>O, 82:14:4) para dar **23a** y **23b** en un rendimiento del 80%.

#### *Esterificación de Steglich*

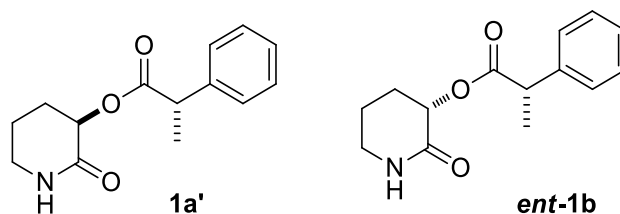
Una suspensión de DCC (0.042 g, 0.2 mmol), DMAP (0.002 g, 0.017 mmol) y (**S**)-**17** (0.04 g, 0.17 mmol) en 0.5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro en una atmósfera de Ar se llevó a 0 °C. A esta mezcla de reacción se adicionó una disolución de (**S**)-**3** (0.028 g, 0.187 mmol) en 0.4 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Después de 15 minutos se llevó a agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se filtró sobre Celite y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, el disolvente se retiró por destilación en el rotavapor. El análisis del espectro de <sup>1</sup>H del crudo de reacción confirmó la formación de **23a** y **23b** con una relación diastereoisomérica 1:7, respectivamente. El residuo

se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Tolueno:Et<sub>2</sub>O, 82:14:4) para dar los diastereoisómeros **23a** y **23b** en un rendimiento del 78%.

**23a**:  $[\alpha]_D^{20} = +22.0$  ( $c = 1.5$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.65-1.78 (m, 3H), 1.93-2.00 (m, 1H), 3.14-3.16 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 5.31 (dd,  $J = 9.0, 5.5$  Hz, 1H), 6.85 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.19 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 18.7, 19.8, 26.9, 45.3, 46.5, 49.6, 55.2, 69.3, 114.0, 127.0, 127.5, 128.5, 128.7, 129.6, 140.6, 159.0, 166.8, 173.7. HRMS-FAB+  $m/z$  368.1863 (calculado 368.1862 para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>).

**23b**:  $[\alpha]_D^{20} = +3.9$  ( $c = 2.0$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.57 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.69-1.80 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 5.23 (dd,  $J = 9.5, 6.0$  Hz, 1H), 6.84 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.16 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 18.7, 20.1, 27.0, 45.5, 46.4, 49.5, 55.3, 69.7, 113.9, 127.0, 127.7, 128.5, 128.8, 129.6, 140.2, 159.0, 166.6, 173.6. HRMS-FAB+  $m/z$  368.1860 (calculado 368.1862 para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>4</sub>).

#### 10.1.6. (S)-2-Fenilpropanoato de (R) y (S)-2-oxopiperidin-3-ilo **1a'** y *ent*-**1b**



El éster **23a** (0.09 g, 0.245 mmol) se disolvió en 4.9 mL de CH<sub>3</sub>CN, la solución se enfrió a 0 °C seguido de la adición de una disolución fría de CAN (0.4 g, 0.735 mmol) en 1.3 mL de agua. La solución se agitó por 3 h a 0 °C. Al finalizar, la mezcla se llevó a temperatura ambiente, se añadieron 3 mL de H<sub>2</sub>O. Las fases fueron separadas, la fase acuosa se extrajo con AcOEt (10mLx3). La fase orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó en

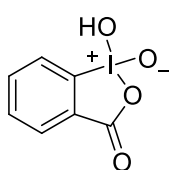
el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt:Et<sub>2</sub>O, 3:1:1.2) para dar **1a'** en un rendimiento del 63%.

La desbencilación oxidativa de **23b** se llevó a cabo igual que en el proceso descrito para la obtención de **23a**. Se obtuvo **ent-1b** en un rendimiento del 67%.

**1a'**:  $[\alpha]_D^{20} = +50.0$  ( $c = 0.4$ , MeOH). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 1H), 3.29-3.33 (m, 2H), 3.83 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.25 (dd,  $J = 6.0, 9.5$  Hz, 1H), 5.87 (a, 1H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.30-7.34 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 18.6, 20.1, 26.8, 42.2, 45.3, 68.8, 127.1, 127.5, 128.6, 140.5, 168.7, 173.7.

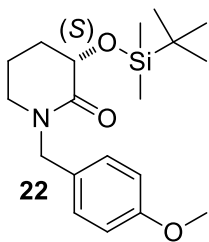
**Ent-1b**:  $[\alpha]_D^{20} = +5.4$  ( $c = 0.65$ , MeOH). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.80-1.97 (m, 3H), 2.08-2.13 (m, 1H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.83 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.16 (dd,  $J = 9.5, 6.5$  Hz, 1H), 5.93 (a, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 18.6, 20.5, 26.9, 42.1, 45.5, 69.1, 127.1, 127.6, 128.5, 140.1, 168.6, 173.6. HRMS-FAB+  $m/z$  248.1283 (calculado 248.1287 para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>).

## 10.2. Preparación del 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (IBX)



La preparación de IBX se realizó según la metodología reportada por Frigerio.<sup>45</sup> Se adicionó ácido 2-iodobenzoico (6.5 g, 26.27 mmol) a una solución de Oxone (21 g, 34.15 mmol) en 84 mL de agua desionizada. Esta mezcla se calentó por 3 h a una temperatura entre 68 y 73 °C. La suspensión se enfrió a 0 °C y se filtró con un embudo de filtro poroso, el sólido se lavó con 40 mL de agua destilada fría y 40 mL de acetona fría. Los sólidos blancos se dejan secar a temperatura ambiente por 12 h obteniéndose 6.77 g de IBX en un rendimiento del 92%.

### 10.3. Preparación de (S)-3-((t-butildimetilsilil)oxi)-1-(4-metoxibencil)piperidin-2-ona **22**

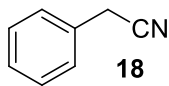


Una disolución de (**S**)-**17** (0.045 g, 0.191 mmol), TBSCl (0.043 g, 0.287 mmol) e imidazol (0.026 g, 0.382 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una atmósfera de Ar se puso en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente se adicionó 2 mL de H<sub>2</sub>O, se extrajo con AcOEt (10mLx3) y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 9:1) para dar 0.15 g de **22** como un aceite incoloro en un rendimiento del 61%. El cual mostró datos espectroscópicos similares a los reportados.<sup>24</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -20$  ( $c = 2.0$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.17 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.62-1.73 (m, 1H) 1.82-1.89 (m, 1H), 1.91-2.01 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.16 (dd,  $J = 7.0, 4.5$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.53 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 6.84 (aparente d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.18 (aparente d,  $J = 8.5$  Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -5.4, -4.5, 18.3, 19.1, 25.8, 30.8, 46.7, 49.3, 55.2, 69.6, 113.8, 129.2, 129.4, 158.8, 170.0.

### 10.4. Preparación de los ácidos (*R*) y (*S*)-2-fenilpropionicos (*R*)- y (*S*)-3

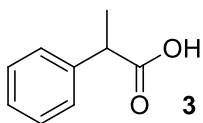
#### 10.4.1. 2-Fenilacetónitrilo **18**



A una mezcla de BnBr (6 mL, 50.45 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.36 g, 60.54 mmol) en 93 mL de acetonitrilo anhidro y una atmósfera de Ar se adicionó TMSCN (9.47 mL, 75.67 mmol). Esta mezcla de reacción se colocó en agitación y a reflujo durante 24 h. Una vez consumida la materia prima, se llevó a temperatura ambiente y se adicionaron 100 mL de NaOH 2N, esta mezcla se extrajo con tolueno (100 mLx3). La fase orgánica se lavó con 50 mL de NaOH 1N y 80 mL de salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró obteniéndose 5.82 g como crudo de reacción. El crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 9:1) para dar 5.07 g de 2-fenilacetónitrilo **18** como un aceite amarillo tenue en un rendimiento del 86%. Los datos espectroscópicos de **18** coinciden con los reportados.<sup>46</sup>

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.74 (s, 2H), 7.30-7.41 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.5, 117.8, 127.8, 128.0, 129.1, 129.9.

#### 10.4.2. Ácido ( $\pm$ )-2-fenilpropanoico **3**



Una disolución de BnCN **18** (1.73 g, 14.76 mmol) en 150 mL de THF anhidro en una atmósfera de Ar se llevó a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , a esta temperatura se adicionaron 16.5 mL de LDA (1M en THF). Después de 5 minutos se agregó  $\text{CH}_3\text{I}$  (1.1 mL, 17.72 mmol). Transcurrida 1 hora se adicionaron 25 mL de  $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{ac, sat})}$ , se evaporó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró obteniéndose un aceite anaranjado que se empleó en la siguiente etapa sin purificar.

El crudo de la reacción anterior se disolvió en 34 mL de NaOH 5N y se llevó a reflujo durante 4 h. Consumida la materia prima se llevó a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se adicionó HCl al 36% hasta alcanzar un pH de 2 y se extrajo empleando AcOEt (25mLx4). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar 2.1 g de un aceite café-anaranjado, el cual se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 9:1) para dar 1.97 g del ácido ( $\pm$ )-2-fenilpropanoico **3** como un aceite amarillo en un rendimiento del 89%. Los datos espectroscópicos de **3** coinciden con los reportados.<sup>47</sup>

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 3.74 (c,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 4H), 11.53 (a, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 18.1, 45.3, 127.4, 127.6, 128.7, 139.7, 180.5.

#### 10.4.3. Ácido (*S*) y (*R*)-2-fenilpropanoico (*R*)- y (*S*)-**3**

El proceso de resolución se efectuó siguiendo el protocolo reportado por Fujima.<sup>48</sup> Se disolvió el ácido ( $\pm$ )-2-fenilpropanoico **4** (0.88 g, 5.86 mmol) en 30 mL de tolueno anhidro en una atmósfera de Ar. Posteriormente se adicionó la (*S*)-FEA (0.35 g, 2.93 mmol), se calentó a reflujo durante 5 minutos. Después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Los sólidos



formados se filtraron con un embudo de filtro poroso y se recrystalizaron con 90 mL de tolueno anhidro. Los cristales obtenidos de la recrystalización se hidrolizaron con HCl y se extrajeron con AcOEt, la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 180 mg del ácido (*R*)-2-fenilpropanoico (**R**)-**3**,  $[\alpha]_D^{20} = -72$  ( $c = 2.0$ , CHCl<sub>3</sub>), este valor fue comparado con el valor del compuesto comercial para asignar la configuración absoluta.<sup>49</sup> El tolueno recuperado de la cristalización se concentró a presión reducida, y el residuo se acidificó con HCl y se extrajo con AcOEt para obtenerse 0.75 g del ácido. Empleando el ácido recuperado, se repitió el proceso anterior empleando 34 mL de tolueno y (*R*)-FEA (0.32 mL, 2.5 mmol) para la formación de la sal y 90 mL de tolueno para la recrystalización. Se obtuvieron 210 mg del ácido (*S*)-2-fenilpropanoico (**S**)-**3**,  $[\alpha]_D^{20} = +72$  ( $c = 2.0$ , CHCl<sub>3</sub>), este valor fue comparado con el valor del compuesto comercial para asignar la configuración absoluta.<sup>50</sup> El resto del tolueno se concentró a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl y se extrajo con AcOEt para obtener 490 mg del ácido ( $\pm$ )-2-fenilpropanoico **3**.

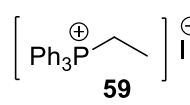
## 10.5. Síntesis de sales de fosfonio **58**, **59** y **60**

Procedimiento general: En un matraz de dos bocas con una barra magnética acoplado a un condensador, se colocó PPh<sub>3</sub> y se purgó con Ar. Se adicionó tolueno anhidro, después se colocó en agitación y se adicionó el correspondiente halogenuro de alquilo. Se puso a reflujo, una vez concluida la reacción se filtraron las sales formadas en un embudo de filtro poroso y se lavaron con hexano.

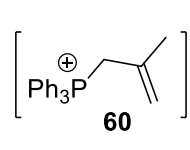
### 10.5.1. Yoduro de metiltrifenilfosfonio **58**

$\left[ \text{Ph}_3\text{P}^{\oplus} \right] \text{I}^{\ominus}$ 
**58**
PPh<sub>3</sub> (3.0 g, 11.43 mmol), CH<sub>3</sub>I (1.78 g, 12.57 mmol), 22 mL de tolueno.  
 Tiempo de reacción: 4 h. Se obtuvieron 4.16 g de **58** como un sólido blanco en un rendimiento del 90%.

### 10.5.2. Yoduro de etiltrimetilfosfonio **59**

 PPh<sub>3</sub> (2.6 g, 9.91 mmol), EtI (1.85 g, 11.9 mmol), 20 mL de tolueno. Tiempo de reacción: 5 h. Se obtuvieron 3.12 g de **59** como un sólido blanco en un rendimiento del 75%.

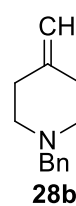
### 10.5.3. Bromuro de (2-metilalil)trifenilfosfonio **60**

 PPh<sub>3</sub> (7.09 g, 27 mmol), 3-bromo-2-metilprop-1-eno (1.85 g, 11.9 mmol), 70 mL de tolueno. Tiempo de reacción: 8 h. Se obtuvieron 3.3 g de **60** como un sólido blanco en un rendimiento del 84%.

## 10.6. Reacción de Wittig: Síntesis de olefinas **28b-d**

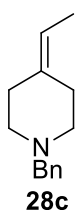
Procedimiento general: En un matraz con una barra magnética y refrigerante, según sea el caso, se colocó la sal de fosfonio y se purgó con Ar. Se adicionó THF seco y se llevó a 0 °C. Se adicionó *n*BuLi durante 5 minutos, terminada la adición se agitó por 10 minutos, después se llevó a reflujo o temperatura ambiente. Luego se adicionó 1-bencil-4-piperidona. Concluida la reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó 10 mL NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac, sat)</sub>. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (30mLx3). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó en el rotavapor.

### 10.6.1. 1-Bencil-4-metilenpiperidina **28b**

 **58** (0.54 g, 1.34 mmol), *n*BuLi 1.6 M en THF (0.91 mL, 1.45 mmol) y 1-bencil-4-piperidona (0.21 g, 1.12 mmol) en 9.3 mL de THF. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 6:1) obteniéndose 1.44 g del compuesto **28b** como un aceite verde claro en un rendimiento del 90%.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.25 (t,  $J = 6.0$  Hz, 4H), 2.45 (t,  $J = 6.0$  Hz, 4H), 3.52 (s, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34.5, 54.9, 62.9, 107.6, 126.9, 128.1, 129.1, 138.5, 146.6.

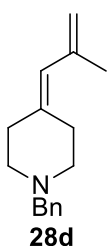
### 10.6.2. 1-Bencil-4-etilidenpiperidina **28c**



**59** (0.28 g, 0.67 mmol),  $n\text{BuLi}$  1.6 M en THF (0.46 mL, 0.73 mmol) y 1-bencil-4-piperidona (0.106 g, 0.56 mmol) en 4.6 mL de THF. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 9:1) obteniéndose 92 mg del compuesto **28c** como un aceite amarillo claro en un rendimiento del 82%.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.56 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 2.18 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.25 (t,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 2.40 (t,  $J = 6.3$  Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 5.18 (c,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 7.21-7.32 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12.6, 27.7, 35.9, 54.4, 55.3, 63.1, 116.3, 126.9, 128.1, 129.1, 136.5, 138.6.

### 10.6.3. 1-Bencil-4-(2-metilaliliden)piperidina **28d**



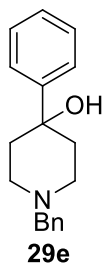
**60** (2.45 g, 5.96 mmol),  $n\text{BuLi}$  1.6 M en THF (4 mL, 6.42 mmol) y 1-bencil-4-piperidona (0.867 g, 4.59 mmol) en 38 mL de THF. El calentamiento a reflujo se efectuó durante 6 h. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 25:1) obteniéndose 0.658 g del compuesto **28d** como un aceite ligeramente verde en un rendimiento del 63%.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.82 (s, 3H), 2.25 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.42 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.47 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.49 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 4.72-4.74 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 23.7, 29.3, 36.6, 54.6, 55.1, 63.0, 114.2, 125.1, 126.9, 128.1, 129.1, 138.3, 138.4, 141.6.

## 10.7. Reacción de Grignard. Síntesis de los aminoalcoholes 29e-f

Procedimiento general: En un matraz de bola con una barra magnética se colocó 1-bencil-4-piperidona, se purgó con Ar y se disolvió en THF anhidro a una concentración de 0.18 M. Después se llevó a 0 °C, se añadió el correspondiente reactivo de Grignard (3 equivalentes). Después de 10 minutos en agitación se llevó a temperatura ambiente. Cuando la materia prima se consumió, se enfrió a 0 °C, se adicionó NH<sub>4</sub>Cl<sub>(ac, sat)</sub> y el disolvente orgánico se evaporó en el rotavapor. El residuo se extrajo con AcOEt (20mLx3). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó en el rotavapor.

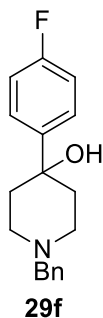
### 10.7.1. 1-Bencil-4-fenilpiperidin-4-ol 29e



Se empleó bromuro de fenilmagnesio 1M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 1:1) obteniéndose el compuesto **29e** como un sólido amarillo en un rendimiento del 85%.

P. f.: 109-110 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71 (dd, *J* = 14.5, 3 Hz, 2H), 2.14 (td, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 2H), 2.46 (td, *J* = 12.5, 2.5 Hz, 2H), 2.76 (aparente d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 6H), 7.48-7.50 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 38.4, 49.4, 63.2, 71.2, 124.5, 126.9, 127.0, 128.2 (2C), 129.2, 138.3, 148.4.

### 10.7.2. 1-Bencil-4-(4-fluorofenil)piperidin-4-ol 29f



Se empleó bromuro de (4-fluorofenil)magnesio 2M. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 5:1) obteniéndose el compuesto **29f**<sup>51</sup> como un sólido amarillo en un rendimiento del 87%.

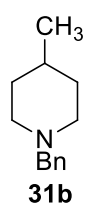
P. f.: 69-70 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71 (aparente dd, *J* = 14.0, 2.5 Hz, 2H), 2.13 (td, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 2H), 2.47 (td, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 2H), 2.79 (aparente d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 6.99-7.03 (m, 2H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.31-7.36 (m,

4H), 7.45-7.48 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 38.4, 49.3, 63.1, 70.9, 114.9, 115.0, 126.3 (2C), 127.1, 128.2, 129.3, 138.0, 144.1, 144.2, 160.8, 162.7.

### 10.8. Hidrogenación. Síntesis de piperidinas 31b-d

Procedimiento general: En un matraz de bola de 50 mL provisto de una barra de agitación se pesó la materia prima y el catalizador de Pd, luego se disolvieron en MeOH o AcOEt anhidro y se adicionó AcOH. El sistema se cerró herméticamente, se llenó de  $\text{H}_2$  hasta alcanzar una presión de 100 psi. Se colocó en agitación, una vez consumida la materia prima se filtró la suspensión sobre celite® para remover el catalizador. El disolvente se evaporó en el rotavapor y el residuo se basificó con NaOH (en aquellas reacciones que se empleó AcOH). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó en el rotavapor.

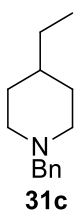
#### 10.8.1. 1-Bencil-4-metilpiperidina 31b



12.4 mg  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  activado, **28b** (124 mg) en 2 mL de AcOEt sin secar. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 19:1) obteniéndose 110 mg del compuesto **31b** como un aceite anaranjado tenue en un 88% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 1.26 (td,  $J = 12.5, 3.5$  Hz, 2H), 1.30-1.38 (m, 1H), 1.58 (aparente d,  $J = 13.0$  Hz, 2H), 1.93 (td,  $J = 11.5, 2.5$  Hz, 2H), 2.84 (aparente d,  $J = 11.5$  Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.9, 30.7, 34.3, 53.9, 63.5, 126.8, 128.0, 129.2, 138.5.

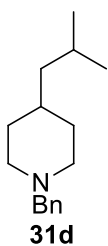
### 10.8.2. 1-Bencil-4-etilpiperidina **31c**



20 mg Pd(OH)<sub>2</sub> sin activar, **28c** (200 mg) en 20 mL de AcOEt seco. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 9:1) obteniéndose 182 mg del compuesto **31c** como un aceite incoloro en un 90% de rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.07-1.16 (m, 1H), 1.18-1.28 (m, 4H), 1.64 (aparente d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.92 (td, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 2H), 2.87 (aparente d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.28-7.32 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 11.3, 29.6, 32.0, 37.5, 54.0, 63.6, 126.8, 128.1, 129.3, 138.6.

### 10.8.3. 1-Bencil-4-isobutilpiperidina **31d**



46.5 mg Pd(OH)<sub>2</sub> activado, **28d** (745 mg) y 0.5 mL de AcOH en 20 mL de AcOEt seco. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 25:1) obteniéndose 325 mg del compuesto **31d** como un aceite incoloro en un 43% de rendimiento.

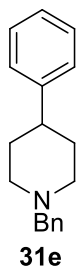
<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.12-1.38 (m, 1H), 1.21 (td, *J* = 12.3, 3.6 Hz, 2H), 1.59 (m, 3H), 1.92 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.86 (aparente d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 7.20-7.33 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.8, 24.6, 32.6, 33.2, 46.1, 54.0, 63.6, 126.8, 128.1, 129.2, 138.6.

## 10.9. Deshidratación e hidrogenación. Síntesis de piperidinas **31e-f**

Procedimiento general: En un matraz de dos bocas con barra magnética y una trampa de Bidwell acoplado a un refrigerante se colocó el aminoalcohol, el TsOH y malla molecular. Se purgó y se adicionó tolueno anhidro. La disolución se llevó a reflujo y después de consumida la materia prima se basificó con NaOH hasta un pH ligeramente básico. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (30mLx3). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el

disolvente se evaporó en el rotavapor. El crudo de reacción se empleó en el proceso de hidrogenación, de acuerdo al procedimiento descrito anteriormente para la síntesis de **30b-d**.

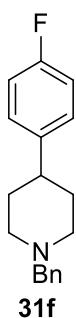
### 10.9.1. 1-Bencil-4-fenilpiperidina **31e**



Deshidratación: Piperidinol **29e** (0.44 g, 1.62 mmol), TsOH (0.42 g, 2.43 mmol) en 32 mL de tolueno. El crudo de reacción se empleó en la reacción de hidrogenación sin una previa purificación. Hidrogenación: 0.08 g Pd/C sin activar, crudo de **30e** y 0.2 mL de AcOH en 8 mL de MeOH seco. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 5:1) obteniéndose 160 mg del compuesto **31e** como un aceite amarillo en un 45% de rendimiento. La espectroscopia coincide con el reportado por Barré.<sup>52</sup>

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.78-1.81 (m, 4H), 2.04-2.12 (m, 2H), 2.45-2.52 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 7.17-7.35 (m, 10H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 33.5, 42.7, 54.2, 63.5, 126.0, 126.9 (2C), 128.1, 128.3, 129.3, 138.4, 146.5.

### 10.9.2. 1-Bencil-4-(4-fluorofenil)piperidina **31f**

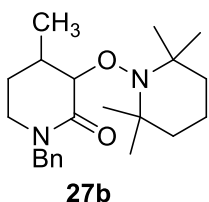


Piperidinol **29f** (1 g, 3.4 mmol), TsOH (1.17 g, 6.8 mmol) en 103 mL de tolueno. El crudo de reacción se empleó en la siguiente reacción sin una previa purificación. Hidrogenación: 237 mg Pd/C sin activar, crudo de **30f** y 0.6 mL de AcOH en 20 mL de AcOEt seco. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 12:1) obteniéndose 325 mg del compuesto **31f** como un aceite anaranjado en un 87% de rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.71-1.79 (m, 4H), 2.02-2.11 (m, 2H), 2.41-2.52 (m, 1H), 3.00 (aparente d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 33.6, 41.9, 54.2, 63.4, 115.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 20.6 Hz), 127.0, 128.1, 128.2, 129.2, 138.4, 142.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 2.3 Hz), 161.2 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 242.6 Hz).

## 10.10. Síntesis de 3-alcoxilactamas 27b-h

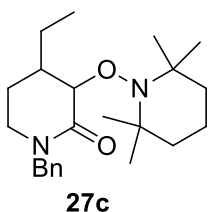
### 10.10.1. 1-Bencil-4-metil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27b



Aplicando la metodología para la obtención de **20**, se preparó **27b** a partir de **31b**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 9:1, una vez recuperado el TEMPO se cambia a un 5:1) para dar el compuesto **27b** (relación *trans:cis* 2:1, de acuerdo al crudo de reacción) como un aceite anaranjado en un 46% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 3.64H), 1.08-1.20 (m, 21H), 1.27 (s, 2.74H), 1.30-1.35 (m, 2.85H), 1.44-1.57 (m, 9.47H), 1.69-1.75 (m, 0.65H), 1.82-1.85 (m, 0.52H), 2.14-2.27 (m, 2.57H), 2.42-2.49 (m, 1H), 3.09-3.49 (1.62H), 3.25 (ddd,  $J = 12.5, 7.0, 5.5$  Hz, 0.51H), 3.34 (ddd,  $J = 12.5, 6.5, 5.0$  Hz, 1H), 4.11 (dd,  $J = 3, 2$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 14.5$  Hz, 0.58H), 4.23 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.38 (d,  $J = 3$  Hz, 0.47H), 4.82 (d,  $J = 14.5$  Hz, 0.6H), 4.87 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 8.76H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.7, 16.4, 17.0, 17.0, 20.5, 24.4, 25.2, 30.9, 31.9, 34.1, 40.0, 40.2, 42.8, 44.3, 49.8, 49.9, 60.1, 83.2, 85.8, 127.2, 127.2, 128.3, 128.4, 128.5, 137.0, 137.1, 168.9, 170.0.

### 10.10.2. 1-Bencil-4-etil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27c



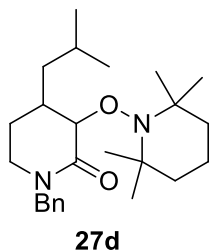
Aplicando la metodología para la obtención de **20**, se preparó **27c** a partir de **31c**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 7:1) para dar el compuesto **27c** (relación *trans:cis* 3:1, de acuerdo al crudo de reacción) como un aceite amarillo tenue en un 54% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1.28H), 0.92 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.08-1.21 (m, 16.78H), 1.25-1.33 (m, 4.25H), 1.35-1.57 (m, 9.44H), 1.70-1.78 (m, 0.7H), 1.80-1.94 (m, 0.68H), 2.13-2.20 (m, 2.11H), 3.04-3.09 (m, 1H), 3.14 (dt,  $J = 12.5, 7.5$  Hz, 0.31H), 3.25 (ddd,  $J = 12.3, 7.0, 4.8$  Hz, 0.32H), 3.36 (dt,  $J = 12.0, 6.0$  Hz, 1H), 4.08 (d,  $J = 14.5$  Hz, 0.31H), 4.18 (s, 1H), 4.25 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.42 (d,  $J = 3$  Hz, 0.31H), 4.82 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H),



4.94 (d,  $J = 14.5$  Hz, 0.3H), 7.24-7.32 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.5, 11.6, 16.9, 16.9, 21.9, 22.9, 23.8, 38.2, 39.1, 39.7, 40.0, 40.2, 42.7, 44.5, 49.5, 49.8, 81.9, 84.7, 127.0, 127.0, 128.2, 128.2, 128.2, 128.4, 136.9, 137.0, 169.1, 169.6.

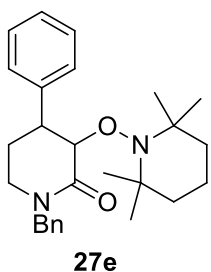
### 10.10.3. 1-Bencil-4-isobutil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27d



Aplicando la metodología para la obtención de **20**, se preparó **27d** a partir de **31d**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 25:1, una vez recuperado el TEMPO se cambia a un 12:1) para dar el compuesto **27d** (relación *trans:cis* 5:1, de acuerdo al crudo de reacción) como un aceite amarillo en un 42% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (d,  $J = 6.0$  Hz, 8.34H), 1.03-1.10 (m, 4.31H), 1.14 (s a, 14.94H), 1.21-1.64 (m, 12.39H), 2.19 (ddd, 13.8, 8.5, 6.2 Hz, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 2.45 (a, 0.38H), 3.06 (ddd,  $J = 12.8, 8.6, 6.3$  Hz, 1H), 3.13-3.27 (m, 0.33H), 3.33 (ddd,  $J = 12.3, 6.6, 5.1$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 2.6, 1.0$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 2.7$  Hz, 0.17H), 4.84 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 14.7$  Hz, 0.26H), 7.25-7.31 (m, 5.43H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.1, 20.5, 21.9, 22.3, 22.7, 22.8, 22.9, 23.4, 25.1, 26.9, 29.2, 29.6, 82.1, 85.2, 127.3, 128.4, 128.5, 128.7, 137.2, 169.2.

### 10.10.4. 1-Bencil-4-fenil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona 27e

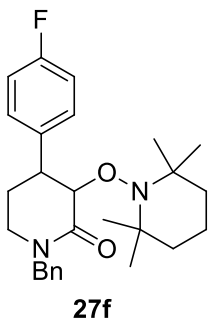


Aplicando la metodología para la obtención de **20**, se preparó **27e** a partir de **31e**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 14:1, una vez recuperado el TEMPO se cambia a un 9:1) para dar el compuesto *trans* **27e** como un aceite amarillo en un 48% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (s a, 12H), 1.49 (a, 6H), 1.77-1.83 (m, 1H), 2.49 (ddt,  $J = 14.0, 8.5, 6.0$  Hz, 1H), 2.99 (ddd,  $J = 12.5, 8.5, 5.5$  Hz, 1H), 3.35 (dt,  $J = 12.5, 6.0$  Hz, 1H), 3.61-3.63 (m, 1H), 4.28 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 2.0, 1.5$  Hz, 1H), 4.84 (d, 14.5 Hz, 1H), 7.07-7.09 (m, 2H), 7.16-7.28 (m, 8H);  $^{13}\text{C}$  RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 17.1, 20.2, 26.0,

33.2, 40.0, 42.6, 43.2, 50.1, 60.0, 84.0, 126.5, 127.2, 127.3, 128.4, 128.6, 128.7, 136.8, 141.0, 168.8.

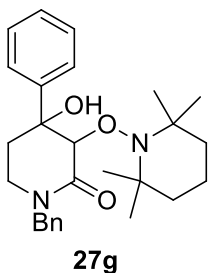
#### 10.10.5. 1-Bencil-4-(4-fluorofenil)-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona **27f**



Aplicando la metodología para la obtención de **20**, se preparó **27f** a partir de **31f**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 10:1) para dar el compuesto *trans* **27f** como un sólido blanco-amarillo en un 54% de rendimiento.

P. f.: 98-99 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (s a, 12H), 1.49 (s a, 6H), 1.71-1.81 (m, 1H), 2.48 (ddt, *J* = 13.8, 8.1, 6.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, 12.6, 8.4, 5.7 Hz, 1H), 3.38 (dt, 12.6, 5.7 Hz, 1H), 3.58-3.61 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.50 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 2H), 7.23-7.30 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.1, 20.5, 26.0, 29.7, 33.5, 40.1, 42.0, 43.1, 50.2, 60.2, 84.3, 115.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 21.7 Hz), 127.5, 128.4, 128.7, 128.8, 136.7, 161.5 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 243.7 Hz), 168.7.

#### 10.10.6. 1-Bencil-4-hidroxi-4-fenil-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona **27g**

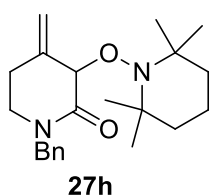


Aplicando la metodología para la obtención de **20**, se preparó **27g** a partir de **29e**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 7:1, una vez recuperado el TEMPO se cambia a un 4:1) para dar el compuesto *trans* **27g** como un sólido blanco-amarillo en un 38% de rendimiento.

P. f.: 103-104 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.48 (s a, 3H), 0.76 (s a, 3H), 1.03 (s a, 6H), 1.19 (s a, 3H), 1.44 (s a, 3H), 1.92 (dd, *J* = 13.5, 5.7 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 13.5, 10.5, 7.2 Hz, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.29 (a, 1H), 3.36-3.45 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.40 (s,

1H), 4.86 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 7.25-7.37 (m, 8H), 7.56 (aparente d,  $J = 7.2$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.0, 19.7, 20.8, 28.4, 32.5, 33.3, 40.0, 43.1, 50.3, 59.5, 60.9, 74.1, 84.2, 126.2, 127.2, 127.5, 128.0, 128.4, 128.7, 136.7, 144.1, 168.9.

#### 10.10.7. 1-Bencil-4-metilen-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxi)piperidin-2-ona **27h**



Aplicando la metodología para la obtención de **20**, se preparó **27h** a partir de **28b**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 4:1) para dar el compuesto **27h** como un aceite amarillo en un 31% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (s a, 6H), 1.14 (s a, 6H), 1.26-1.37 (m, 2H), 1.42-1.44 (m, 4H), 1.98 (td,  $J = 14.4, 6.0$  Hz, 1H), 2.29 (dd,  $J = 14.4, 3.6$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 12.6, 4.8$  Hz, 1H), 3.35 (td,  $J = 12.6, 3.9$  Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.86 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.20-7.34 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 16.8, 19.9, 25.2, 32.7, 39.4, 40.8, 50.2, 54.2, 60.0, 60.9, 77.2, 127.3, 127.6, 128.5, 136.3, 166.6.

#### 10.11. Síntesis de 3-hidroxiactamas enantioméricamente puras

Procedimiento general: En un matraz de bola de una boca provista de una barra magnética se colocó la alcoxilactama y se llevó a  $-78$  °C. Se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a una concentración de 0.03 M. Se agregaron 2.5 equivalentes de *m*CPBA poco a poco. Una vez hubo reaccionado toda la materia prima se agregaron 9 equivalentes de  $\text{NEt}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15mLx3). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , el disolvente se evaporó en el rotavapor. El crudo de reacción se hizo reaccionar con levadura de pan casera Tradi-Pan® de acuerdo al proceso empleado en la síntesis de (-)-**17**.

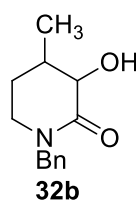
### 10.11.1. 1-Bencil-3-hidroxipiperidin-2-ona 32a



La preparación de **32a** se efectuó a partir de **27a**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 1:2) para dar el compuesto **32a** como un aceite amarillo en un 29% de rendimiento.

$[a]_D^{20} = -13.3$  ( $c = 1.6$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.73 (dtd,  $J = 12.5, 12.0, 4.0$  Hz, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 3.19-3.26 (m, 2H), 3.90 (a, 1H), 4.10 (dd,  $J = 10.5, 6.5$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.23-7.35 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19.8, 28.2, 47.0, 50.3, 68.0, 127.5, 128.0, 128.6, 136.3, 172.4.

### 10.11.2. 1-Bencil-3-hidroxi-4-metilpiperidin-2-ona 32b

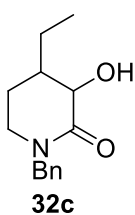


La preparación de **32b** se efectuó a partir de **27b**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 3:1) para dar el compuesto *trans*-**32b** y *cis*-**32b** en un 11.5% y 14.8% de rendimiento, respectivamente.

**Trans-32b**:  $[a]_D^{20} = +12.3$  ( $c = 0.6$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 2H), 3.18-3.25 (m, 2H), 3.68 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.67 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.23-7.40 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 18.8, 28.3, 34.4, 46.2, 50.5, 73.8, 127.6, 128.1, 128.7, 136.4, 172.3.

**Cis-32b**:  $[a]_D^{20} = +20.4$  ( $c = 0.8$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.94-2.06 (m, 1H), 2.35-2.44 (m, 1H), 3.12-3.31 (m, 1H), 3.95 (a, 1H), 4.19 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 4.51 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.66 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.25-7.37 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.9, 26.1, 30.8, 43.6, 50.4, 70.8, 127.7, 128.2, 128.7, 136.5, 172.3.

### 10.11.3. 1-Bencil-3-hidroxi-4-etilpiperidin-2-ona **32c**



La preparación de **32c** se efectuó a partir de **27c**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 19:1, una vez recuperado el enol **38** usar 4.5:1) para dar el compuesto *trans*-**32c** y *cis*-**32c** en un 10% y 10% de rendimiento, respectivamente.

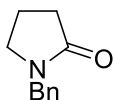
**Trans-32c:**  $[\alpha]_D^{20} = +14.8$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.28 (m, 1H), 1.42-1.56 (m, 1H), 1.63-1.76 (m, 1H), 1.84-1.97 (m, 2H), 3.19 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.22 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 3.75 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 3.86 (a, 1H), 4.53 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 7.23-7.37 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 10.4, 24.9, 25.2, 40.5, 46.2, 50.5, 72.2, 127.6, 128.1, 128.7, 136.5, 172.4.

**Cis-32c:**  $[\alpha]_D^{20} = +30.3$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.92 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H), 0.96-1.08 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.88 (dt,  $J = 8.4, 4.5$  Hz, 2H), 2.12 (sex,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 3.10-3.26 (m, 2H), 3.80 (a, 1H), 4.23 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 4.54 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.24-7.37 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 11.6, 18.5, 22.9, 37.9, 43.8, 50.4, 70.7, 127.6, 128.1, 128.7, 136.5, 172.3. HRMS-FAB+  $m/z$  234.1491 (calculado 234.1494 para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>).

### 10.12. Síntesis de 3-aril, alquilpirrolidinonas

Procedimiento general: En un matraz de bola se colocó alcoxilactama y se disolvió en éter etílico a una concentración de 0.03 M. La solución se llevó a 0 °C, después se agregaron 2.5 equivalentes de *m*CPBA poco a poco durante 10 minutos. Consumida la materia prima, se agregaron 5 equivalentes de NEt<sub>3</sub>. Posteriormente, se adicionó H<sub>2</sub>O, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter etílico (20mLx3). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó en el rotavapor sin calentamiento.

### 10.12.1. 1-Bencilpirrolidin-2-ona **34a**



La preparación de **34a** se efectuó a partir de **32a**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 2:1) para dar el compuesto **34a** como un aceite amarillo en un 80% de rendimiento. La espectroscopia de **34a** coincide con la reportada.<sup>53</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.99 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.26 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.22-7.36 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 17.7, 30.9, 46.5, 127.5, 128.0, 128.6, 136.5, 174.9. HRMS-EI *m/z* 175.0972 (calculado 175.0997 para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO).

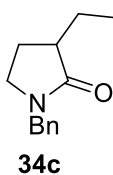
### 10.12.2. 1-Bencil-3-metilpirrolidin-2-ona **34b**



La preparación de **34b** se efectuó a partir de **32b**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 3:1) para dar el compuesto **34b** como un aceite amarillo en un 42% de rendimiento. La espectroscopia de **34b** coincide con la reportada.<sup>54</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.60 (dc, *J* = 12.6, 8.4 Hz, 1H), 2.16-2.27 (m, 1H), 2.53 (sex, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.22-7.36 (m, 5H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 16.4, 27.0, 36.7, 44.6, 46.8, 127.5, 128.1, 128.6, 136.7, 177.3.

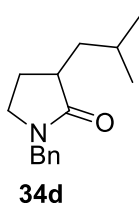
### 10.12.3. 1-Bencil-3-etilpirrolidin-2-ona **34c**



La preparación de **34c** se efectuó a partir de **32c**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 5:1) para dar el compuesto **34c** como un aceite amarillo en un 66% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.37-1.54 (m, 1H), 1.64 (dc, 12.6, 8.4 Hz, 1H), 1.84-1.98 (m, 1H), 2.08-2.19 (m, 1H), 2.92 (cd,  $J = 8.7$ , 4.2 Hz, 1H), 3.16 (dd,  $J = 8.1$ , 6.3 Hz, 2H), 4.40 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.20-7.37 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.2, 23.9, 24.1, 43.1, 44.7, 46.5, 127.3, 127.9, 128.5, 136.5, 176.6. HRMS-FAB+  $m/z$  204.1392 (calculado 204.1388 para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}$ ).

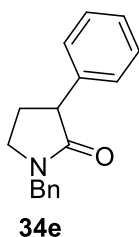
#### 10.12.4. 1-Bencil-3-isobutilpirrolidin-2-ona **34d**



La preparación de **34d** se efectuó a partir de **32d**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 20:1, una vez recuperado el TEMPO se cambia a un 9:1) para dar el compuesto **34d** como un aceite incoloro en un 73% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 1.26 (ddd,  $J = 13.2$ , 10.8, 4.8 Hz, 1H), 1.61 (dc,  $J = 12.6$ , 8.7 Hz, 1H), 1.63-1.76 (m, 1H), 1.82 (ddd,  $J = 13.2$ , 9.3, 4.2 Hz, 1H), 2.17 (dddd, 12.9, 8.4, 6.0, 4.5 Hz, 1H), 2.51 (dtd,  $J = 10.8$ , 8.7, 3.9 Hz, 1H), 3.17 (dd,  $J = 8.7$ , 2.1 Hz, 1H), 3.19 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.43 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 7.21-7.41 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21.4, 23.4, 25.4, 26.0, 40.2, 40.5, 44.8, 46.7, 127.4, 128.1, 128.6, 136.7, 177.2.

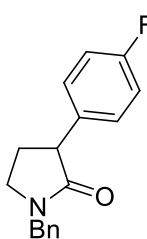
#### 10.12.5. 1-Bencil-3-fenilpirrolidin-2-ona **34e**



La preparación de **34e** se efectuó a partir de **32e**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 9:1, una vez recuperado el TEMPO se cambia a un 5:1) para dar el compuesto **34e** como un aceite amarillo en un 51% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.09 (dtd,  $J = 12.9$ , 8.4, 7.5 Hz, 1H), 2.49 (dddd,  $J = 12.9$ , 9.0, 7.5, 4.2 Hz, 1H), 3.26-3.39 (m, 2H), 3.73 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.61 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.23-7.38 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27.8, 44.9, 47.0, 48.2, 127.0, 127.1, 127.6, 127.8, 128.2, 128.7, 139.8, 174.8.

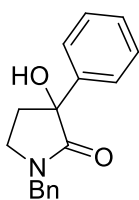
### 10.12.6. 1-Bencil-3-(4-fluorofenil)pirrolidin-2-ona **34f**



La preparación de **34f** se efectuó a partir de **32f**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 9:1, una vez recuperado el TEMPO se cambia a un 3:1) para dar el compuesto **34f** como un aceite amarillo-incoloro en un 45% de rendimiento.

**34f**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.06 (ddd,  $J = 16.5, 12.9, 8.3$  Hz, 1H), 2.49 (dddd,  $J = 12.9, 9.3, 7.2, 3.9$  Hz, 1H), 3.26-3.39 (m, 2H), 3.72 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.47 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 7H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 27.8, 44.8, 47.1, 47.4, 115.5 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.7$  Hz), 127.7, 128.2, 128.7, 129.4 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$  Hz), 135.4 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.4$  Hz), 136.4, 161.9 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 243.7$  Hz), 174.6.

### 10.12.7. 1-Bencil-3-hidroxi-3-fenilpirrolidin-2-ona **34g**

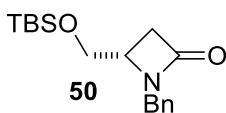


La preparación de **34g** se efectuó a partir de **32g**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 5:1, una vez recuperado el TEMPO se cambia a un 2:1) para dar el compuesto **34g** como un sólido blanco en un 33% de rendimiento.

**34g**

P. f.: 169-170 °C.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.43 (ddd,  $J = 14.2, 11.9, 5.5$  Hz, 1H), 2.69 (ddd,  $J = 14.1, 3.8, 2.7$  Hz, 1H), 3.04 (td,  $J = 12.3, 3.8$  Hz, 1H), 3.28 (ddd,  $J = 13.1, 5.3, 2.4$  Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 5H), 7.35-7.38 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34.2, 42.9, 50.8, 78.6, 125.9, 128.0, 128.1, 128.8, 129.3, 135.0, 137.8, 157.8, 195.0.

### 10.12.8. (S)-1-Bencil-4-(((*t*-butildimetilsilil)oxi)metil)azetidín-2-ona **50**



La preparación de **50** se efectuó a partir de **25**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 9:1, una vez recuperado el TEMPO se cambia a un 3:1) para dar el compuesto **50**

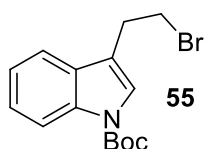


como un aceite anaranjado-amarillo en un 32.5% de rendimiento.

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.03 (s, 6H), 0.88 (s, 9H), 2.71-2.73 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.51 (dd,  $J = 10.8, 2.4$  Hz, 1H), 3.74 (dd,  $J = 11.1, 3.3$  Hz, 1H), 4.27 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 7.26-7.41 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : -5.9, 18.1, 25.6, 32.5, 51.1, 52.6, 63.3, 128.1, 128.3, 129.1, 135.8, 164.3.

### 10.13. Síntesis del sintón sintético de la harmicina 49

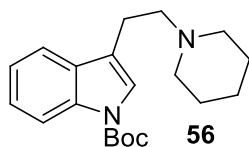
#### 10.13.1. *t*-butil-3-(2-bromoetil)-1*H*-indol-1-carboxilato 55



En un matraz con 3-(2-bromoetil)indol (1 g, 4.46 mmol), di-*t*-butildicarbonato (1.46 g, 6.69 mmol) y DMAP (0.11 g, 0.89 mmol) disuelto en 20 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco se añadió a  $\text{NET}_3$  (1.12 g, 11.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Una vez concluida la reacción se añadieron 10 mL de agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , Hexanos:AcOEt, 4:1) obteniéndose 1.44 g del compuesto **55** como un sólido blanco-amarillo 99%.

P. f.: 75-77 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.67 (s, 9H), 3.27 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.63 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.23-7.27 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.48-7.52 (m, 2H), 8.13 (a, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 28.1, 28.8, 31.3, 83.5, 115.3, 117.7, 118.5, 122.4, 123.3, 124.4, 129.8, 135.3, 149.5.

#### 10.13.2. *t*-butil-3-[2-(piperidin-1-il)etil]-1*H*-indole-1-carboxilato 56

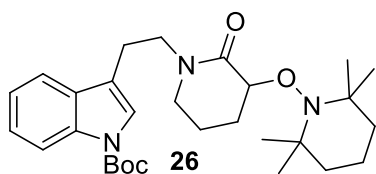


A una suspensión de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.83 g, 6.04 mmol) en 20 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco a temperatura ambiente se añadió piperidina (0.81 g, 3.65 mmol) y *N*-Boc-2-bromoetilindol **55** (1 g, 3.04 mmol). Luego, la mezcla se hizo reaccionar por 4 h hasta la conclusión de materia prima. Los sólidos fueron removidos por

filtración y el disolvente se removió en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 1:1) para dar 0.84 g del compuesto **56** como un aceite amarillo en un 84% de rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (a, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.66 (s, 9H), 2.51 (a, 4H), 2.64–2.67 (m, 2H), 2.88–2.91 (m, 2H), 7.23 (ddd, *J* = 8.5, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 8.5, 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.40 (a, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.11 (a, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 22.5, 24.3, 25.9, 28.1, 54.5, 59.0, 83.2, 115.2, 118.9, 119.1, 122.2, 122.5, 124.2, 130.7, 135.3, 149.8.

### 10.13.3. *t*-butil-3-(2-(2-oxo-3-((2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)-oxi)piperidin-1-il)etil)-1*H*-indol-1-carboxilato **26**

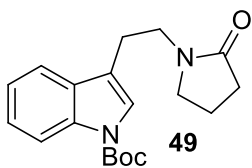


La síntesis de este compuesto se realizó de acuerdo al procedimiento descrito en la síntesis de **20**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 4:1) para dar el compuesto **26** como un aceite

anaranjado-rojizo en un 70% de rendimiento.

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

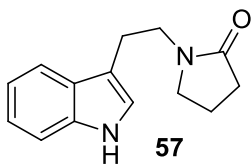
#### 10.13.4. *t*-butil-3-(2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol-1-carboxilato **49**



La síntesis de este compuesto se realizó de acuerdo al procedimiento de las 3-alkil,arilpirrolidinonas. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 5:1) para dar 0.24 g del compuesto **49** como un sólido amarillo en un 40% de rendimiento.

P. f.: 160-161 °C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.54 (m, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.60-1.66 (m, 4H), 3.34 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.31 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.27 (aparente dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24.4, 25.5, 26.3, 28.0, 42.4, 47.2, 85.9, 115.2, 117.1, 122.3, 124.7, 125.9, 126.9, 135.6, 148.7, 165.1, 187.3.

#### 10.13.5. 1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)pirrolidin-2-ona **57**



En un matraz provisto de una barra magnética se colocó **49** (34 mg, 0.103 mmol). Enseguida se purgó con Ar y se disolvió en 0.32 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Posteriormente se adicionó Me<sub>2</sub>S (64 mg, 1.03 mmol) y TFA (0.32 mL). Transcurridos 20 minutos se neutralizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó en el rotavapor. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, Hexanos:AcOEt, 1:1) obteniéndose 22.3 mg del compuesto **57** como un sólido blanco en un 95% de rendimiento.

P. f.: 185-186 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.53 (s a, 2H), 1.66 (s a, 4H), 3.39 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.66 (s a, 2H), 7.20-7.35 (m, 3H), 7.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 10.3 (a, 1H); <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24.3, 25.5, 26.3, 42.4, 47.3, 112.1, 121.8, 123.1, 124.1, 125.1, 135.5, 136.8, 166.6, 186.4.

## 11. REFERENCIAS

- <sup>1</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1990/corey-lecture.html](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1990/corey-lecture.html) (Nobel Lecture, 8 de diciembre de 1990).
- <sup>2</sup> Cohen, P. S.; Cohen, S. M. *J. Chem. Educ.* **1996**, *73*, 883-886.
- <sup>3</sup> Mario Livio. *La ecuación jamás resuelta. Cómo dos genios matemáticos descubrieron el lenguaje de la simetría*. 1ª Edición. Editorial Ariel. 2013.
- <sup>4</sup> E. J. Corey, Xue-Min Cheng. *The Logic of Chemical Synthesis*. Editorial John Wiley and Sons. Junio 1995.
- <sup>5</sup> Robinson, R. *J. Chem. Soc., Trans.* **1917**, *111*, 762-768.
- <sup>6</sup> a) Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L., Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515 - 5524. b) Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8625-8632.
- <sup>7</sup> a) Oliveira, D.-J.; Coelho, F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6793-6796. b) Kamal, A.; Ramana, K. V.; Ramana, A. V.; Babu, A. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2587-2594.
- <sup>8</sup> a) Huang, P.-Q.; Chen, G.; Zheng, X. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 499-501. b) Heo, I.-J.; Lee, S.-J.; Cho, C.-W. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 333-336.
- <sup>9</sup> a) ) Khusnutdinova, J. R.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2998-3001. b) Rong, H.-J.; Cheng, Y.-F.; Liu, F.-F.; Ren, S.-J.; Qu, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 532-540.
- <sup>10</sup> a) Alfredo Alatorre. *¿Qué es el cáncer?* 1ª Edición. Selector S.A. de C.V. México 2004. b) <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- <sup>11</sup> Torres-Sánchez, L. E.; Rojas-Martínez, R.; Escamilla-Núñez, C.; Vara-Salazar, E.; Lozano-Ponce, E. *Salud Publica Mex.* **2014**; *56*, 473-491.
- <sup>12</sup> Tai, S.; Sun, Y.; Squires, J. M.; Zhang, H.; Oh, W. K.; Liang, C.-Z.; Huang, J. *The Prostate* **2011**, *71*, 1668-1679.
- <sup>13</sup> Jay Heiken. *Pancreatic cancer*. Primera edición, Cambridge Press. 2009.
- <sup>14</sup> Hruban, R. H.; Fukushima, N. *Modern Pathology* **2007**, *20*, S61-S70.
- <sup>15</sup> Bernard W. Stewart, Paul Kleihues. *World Cancer Report*. IARC Press. Lion 2003. 182-185.

- 
- <sup>16</sup> Wang, Q.-X.; Li, S.-F.; Zhao, F.; Dai, H.-Q.; Bao, L.; Ding, R.; Gao, H.; Zhang, L.-X.; Wen, H.-A.; Liu, H.-W. *Fitoterapia* **2011**, *82*, 777-781.
- <sup>17</sup> Krishna, P. R.; Kumar, P. V. A.; Mallula, V. S.; Ramakrishna, K. V. S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2319-2326.
- <sup>18</sup> Giri, A. G.; Mondal, M. A.; Puranik, V. G.; Ramana, C. V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 398-406.
- <sup>19</sup> a) Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651-1660. b) Macuso, A. J.; Brownfain, D. S.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4148-4150.
- <sup>20</sup> Okada, T.; Asawa, T.; Sugiyama, Y.; Kirihara, M.; Iwai, T.; Kimura, Y. *Synlett* **2014**, *25*, 596-598.
- <sup>21</sup> a) Mo, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1651-1653. b) Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2647-2650.
- <sup>22</sup> Satam, V.; Harad, A.; Rajule, R.; Pati, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7659-7706.
- <sup>23</sup> a) Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, *7*, 315-317. b) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.
- <sup>24</sup> Feng, C.-G.; Chen, J.; Ye, J.-L.; Ruan, Y.-P.; Zheng, X.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7459-7465.
- <sup>25</sup> Csuk, R.; Glänzer, B. I. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 49-97.
- <sup>26</sup> a) Ohta, H.; Kobayashi, N.; Ozaki, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1802-1804. b) Ramesh N. Patel. *Green biocatalysis*. Editorial John Wiley & Sons, Inc., 2016, pp. 520-534.
- <sup>27</sup> a) Erick M. Carreira, Lisbet Kvaerno. *Classics in Stereoselective Synthesis*. Editorial Wiley-VCH, 2009, pp. 49-50. b) Kayser, M. M.; Mihovilovic, M. D.; Kearns, J.; Feicht, A.; Stewart, J. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6603-6608. c) Dutton, F. E.; Lee, B. H.; Johnson, S. S.; Coscarelli, E. M.; Lee, P. H. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2057-2073.
- <sup>28</sup> a) Pires, R.; Burger, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9213-9218. b) Huang, P.-Q.; Liu, L.-X.; Wei, B.-G.; Ruan, Y.-P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927-1929.
- <sup>29</sup> a) Gibbs, G.; Hateley, M. J.; McLaren, L.; Welham, M.; Willis, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1069-1072. b) Bentley, J. M.; Wadsworth, H. J.; Willis, C. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 231-232.

- 
- <sup>30</sup> a) Li, X.; Huo, X.; Li, J.; She, X.; Pan, X. *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 1379-1381. b) Szöllösi, G.; Makra, Z.; Kovács, L.; Fülöp, F.; Bartók, M. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1623-1629. c) Jagdale, A. R.; Reddy, S.; Sudalai, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 803-806. d) Saku, O.; Ishida, H.; Atsumi, E.; Sugimoto, Y.; Kodaira, H.; Kato, Y.; Shirakura, S.; Nakasato, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3436-3451. e) Ueki, H.; Ellis, T. V.; Khan, M. A.; Soloshonok, V. A. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 7301-7306.
- <sup>31</sup> Hartmann, M.; Li, Y.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16516-16519.
- <sup>32</sup> a) Jerry March. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*. John Wiley & Sons, Inc. 4a edición. 1992, pp. 1098. b) C. H. Hassal. The Baeyer-Villiger oxidation of aldehydes and ketones. *Organic Reactions*. 1959, pp. 73-106. c) Renz, M.; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.
- <sup>33</sup> Doering, W. E.; Dorfman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5595-5598.
- <sup>34</sup> a) Crudden, C. M.; Chen, A. C.; Calhoun, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2851-2855. b) Yamabe, S.; Yamazaki, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3031-3041.
- <sup>35</sup> a) Ziegler, F. E.; Kim, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7669-7672. b) Corey, E. J.; Weinshenker, N. M.; Schaaf, T. K.; Huber, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5675-5677. c) Miller, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6779-6785.
- <sup>36</sup> a) Kam, T.-S.; Sim, K.-M. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 145-147. b) Hans-Joachim Knölker, Alkaloid Synthesis. Springer-Verlag. 2012, pp. 206. c) Spindola, H. M.; Vendramini-Costa, D. B.; Rodrigues-Jr., M. T.; Foglio, M. A.; Pilli, R. A.; Carvalho, J. E. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **2012**, *102*, 133-138.
- <sup>37</sup> Lood, C. S.; Koskinen, A. M. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50*, 1367-1387.
- <sup>38</sup> a) Knölker, H.-J.; Agarwal, S.; *Synlett* **2004**, *10*, 1767-1768. b) Saha, S.; Reddy, C. V. R.; Patro, B. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4014-4016.
- <sup>39</sup> Itoh, T.; Miyazaki, M.; Nagata, K.; Yokoya, M.; Nakamura, S.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **2002**, *58*, 115-118.
- <sup>40</sup> Szawkalo, J.; Czarnocki, S. J.; Zawadzka, A.; Wojtasiewicz, K.; Leniewski, A.; Maurin, J. K.; Czarnocki, Z.; Drabowicz, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *18*, 406-413.
- <sup>41</sup> Lood, C. S.; Koskinen, A. M. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *50*, 1367-1387.

- 
- <sup>42</sup> Hoefgen, B.; Decker, M.; Mohr, P.; Schramm, A. M.; Rostom, S. A. F.; El-Subbagh, H.; Schweikert, P. M.; Rudolf, D. R.; Kassack, M. U.; Lehmann, J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 760-769.
- <sup>43</sup> Perrin, D.; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Cuarta edición. 1997, Butterworth-Heinemann, Oxford.
- <sup>44</sup> a) Gall, E. L.; Decompte, A.; Martens, T.; Troupel, M. *Synthesis* **2010**, *2*, 249-254. b) Molander, G. A.; Sandrock, D. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1597-1600. c) Zhang, W.; Dong, X.; Zhao, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5386-5389. d) Das, S.; Addis, D.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1770-1771.
- <sup>45</sup> Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537-4538.
- <sup>46</sup> Yabe, O.; Mizufune, H.; Ikemoto, T. *Synlett* **2009**, *8*, 1291-1294.
- <sup>47</sup> Sigma-Aldrich Co. LLC. México. Fecha de consulta: Agosto 2016. Disponible en: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/p31701?lang=es&region=MX>
- <sup>48</sup> Fujima, Y.; Ikunaka, M.; Inoue, T.; Matsumoto, J. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 905-913.
- <sup>49</sup> Sigma-Aldrich Co. LLC. México. Fecha de consulta: Agosto 2016. Disponible en: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/279897?lang=es&region=MX>
- <sup>50</sup> Sigma-Aldrich Co. LLC. México. Fecha de consulta: Agosto 2016. Disponible en: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/279900?lang=es&region=MX>
- <sup>51</sup> Nencetti, S.; Mazzoni, M. R.; Ortore, G.; Lapucci, A.; Giuntini, J.; Orlandini, E.; Banti, I.; Nuti, E.; Lucacchini, A.; Giannaccini, G.; Rossello, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 825-834.
- <sup>52</sup> Barré, B.; Gonnard, L.; Campagne, R.; Reymond, S.; Marin, J.; Ciapetti, P.; Brellier, M.; Guérinot, A.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6160-6163.
- <sup>53</sup> Griffiths, R. J.; Burley, G. A.; Talbot, E. P. A. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 870-873.
- <sup>54</sup> Nakao, Y.; Idei, H.; Kanyiva, K. S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5070-5071.