



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Posgrado en Ciencias Químicas
Facultad de Ciencias Químicas
Laboratorio de Síntesis Orgánica

C-4 Arilación de piperidinas vía un arreglo aromático de Claisen y su aplicación en la síntesis de cromocaloides.

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

Presenta:

Karen Areli Guarneros Cruz

Director de Tesis:

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Codirector de Tesis:

Leticia Quintero Cortes

H. Puebla de Zaragoza

Junio 2023



**BUAP****A QUIEN CORRESPONDA:**

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Fernando Sartillo Piscil, Dra. Elsie Ramírez Domínguez, Dra. Penélope Merino Montiel y la Dra. Rosa Luisa Meza León, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“C-4 Arilación de piperidinas via un arreglo de Claisen aromático y su aplicación en la síntesis de cromocaloides”**, que presenta la alumna **Karen Areli Guarneros Cruz** para obtener el grado de Maestra en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los siete días del mes de junio del año dos mil veintitrés.

ATENTAMENTE

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Dra. Elsie Ramírez Domínguez

Dra. Penélope Merino Montiel

Dra. Rosa Luisa Meza León

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. Silvano Cruz Gregorio, la Dra. Leticia Quintero Cortes y la asesoría del Dr. Julio Romero Ibañez, con el apoyo económico de Conacyt (Programa: 000535) y el proyecto CB-2017-2018-A1-S-24140-Q-5214.

El presente trabajo se presentó en los siguientes congresos y simposios:

- XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica A. C.
- XXVII Simposio Interno Posgrado en ciencias químicas de la BUAP.
- Simposio de Innovación Científica y Tecnológica MERCK.

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

- 1) Dr. Fernando Sartillo Piscil.
- 2) Dra. Rosa Luisa Meza León.
- 3) Dra. Elsie Ramírez Domínguez.
- 4) Dra. Penélope Merino Montiel.

Asimismo, reconozco a mi director y codirector de tesis por su apoyo, guía, paciencia y confianza otorgada.

- 1) Dr. Silvano Cruz Gregorio.
- 2) Dra. Leticia Quintero Cortes.

Por otra parte, agradezco a mi familia por su apoyo incondicional, consejo y cuidado que han tenido conmigo, sin ellos no habría sido posible nada de esto. Principalmente a mis padres que han sabido impulsarme a superarme cada día y a mis hermanas que me han acompañado a cada momento viviendo fuera de nuestro lugar de origen.

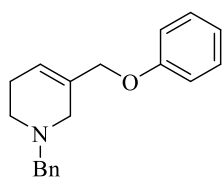
Finalmente, el agradecimiento más grande es a mi Padre espiritual que ha cuidado de mí y mi familia en todo momento. Sigo esforzándome para ser más valiente; no temo ni desmayo, porque tu estás conmigo en dondequiera que voy. Haz puesto en mi camino un propósito y a las personas adecuadas para poder alcanzarlo.

Gracias

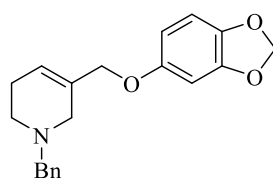
ÍNDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS	7
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN	10
ANTECEDENTES	12
<i>Síntesis de Alcaloides de cromona piperidínicos</i>	12
<i>C-4 Arilación de piperidinas</i>	15
<i>Arreglo aromático de Claisen</i>	16
<i>El arreglo de Claisen en la C-4 funcionalización de N-heterociclos.</i>	16
OBJETIVOS	18
<i>Objetivo General</i>	18
<i>Objetivos Particulares</i>	18
DISCUSION DE RESULTADOS	19
<i>C-4 arilación de piperidinas vía un arreglo de Claisen</i>	19
<i>Síntesis del Flavopiridol</i>	29
CONCLUSIONES	36
PERSPECTIVAS	37
PARTE EXPERIMENTAL	38
Generalidades	38
<i>Preparación de la (1-Bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metanol (13):</i>	39
<i>Procedimiento General para la reacción de Mitsunobu.</i>	40
<i>Procedimiento general para la C-4 arilación de piperidinas via un arreglo de Claisen.</i>	46
<i>Síntesis del Flavopiridol</i>	52
REFERENCIAS	57

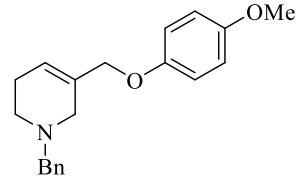
ÍNDICE DE COMPUESTOS



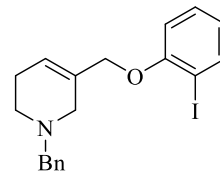
14a



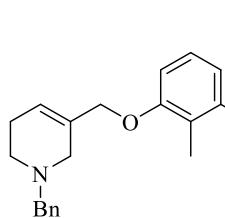
14b



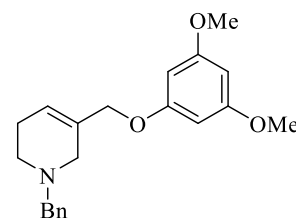
14c



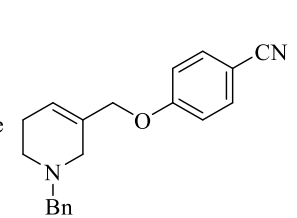
14d



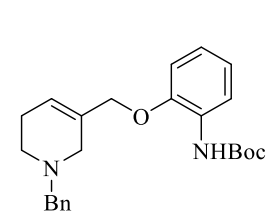
14e



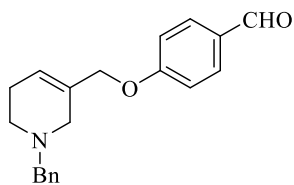
14f



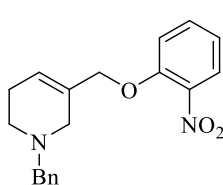
14g



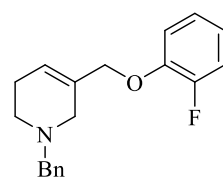
14h



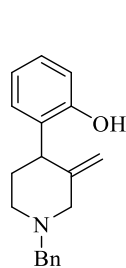
14i



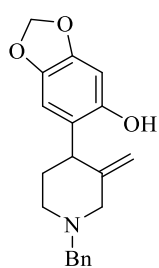
14j



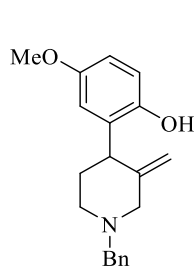
14k



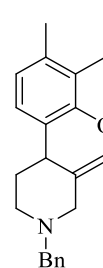
15a



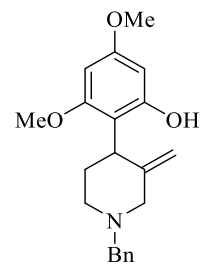
15b



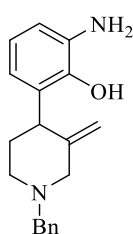
15c



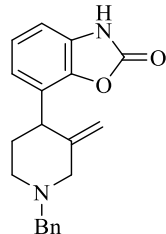
15e



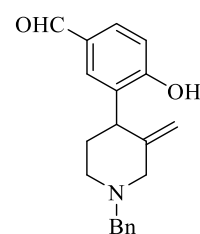
15f



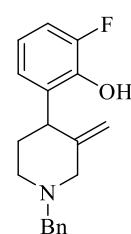
15h



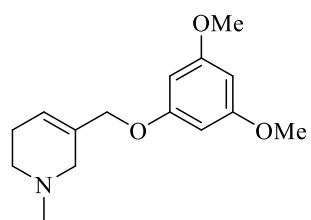
15h'



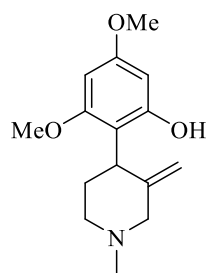
15i



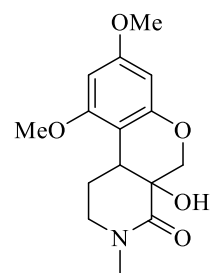
15k



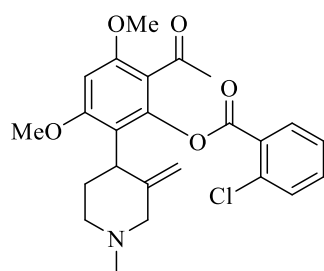
18



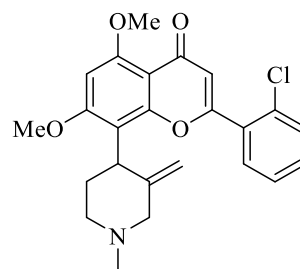
19



24



26



27

ABREVIATURAS

AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
ACN	Acetonitrilo
Ar	Ariilo
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
Bn	Bencilo
COSY	Espectroscopia de correlación
CDK	Ciclinas dependiente de quinasas
DCM	Diclorometano
h	horas
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
DMF	<i>N, N</i> -Dimetilformamida
Py	Piridina
Hz	Hercios
HMBC	Correlación de enlaces múltiples heteronucleares
HSQC	Coherencia heteronuclear cuántica simple
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Molar
<i>mw</i>	Microondas
N	Normal
ppm	Partes por millón
t.a.	Temperatura ambiente
TLC	Cromatografía de capa fina
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilano
RMN	Resonancia magnética nuclear

INTRODUCCIÓN

Los heterociclos de nitrógeno son las unidades elementales más comúnmente encontradas en la estructura de productos naturales y fármacos.¹ Alrededor del 75% de los fármacos aprobados por la FDA contienen un *N*-heterociclo en su estructura de la cual el ciclo más prevalente encontrado es el anillo de piperidina.² Por tal motivo, la síntesis de piperidinas sustituidas como *building blocks* es un reto pretendido por todo químico sintético.

Dentro de todos los esquemas de sustitución posibles, el patrón más comúnmente manejado en el desarrollo de fármacos es el de piperidinas 1,4-disustituidas. Algunos ejemplos de ello son la Femoxetina; un importante antidepresivo, el Flavopiridol; un eficaz anticancerígeno y el Fentanilo; un potente analgésico (*Figura 1*).³

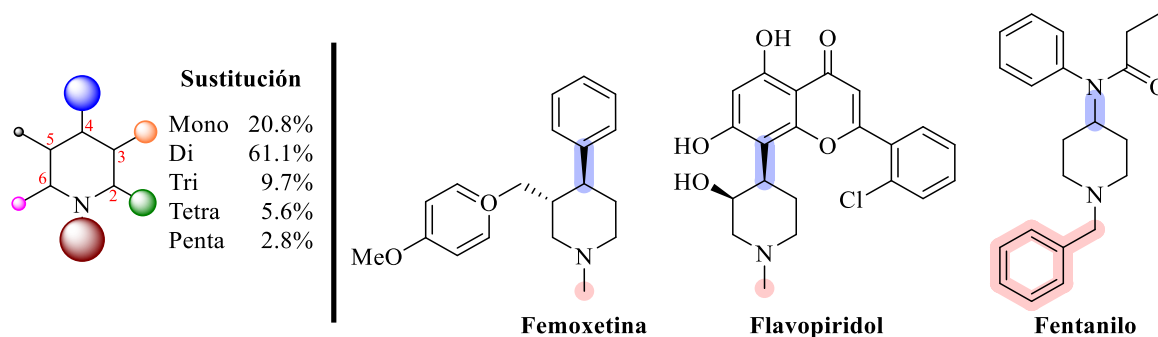


Figura 1. Piperidinas 1,4-disustituidas en moléculas de interés farmacológico.

Particularmente la incorporación de grupos arilo al anillo de piperidina ha dado paso a la síntesis de diversas moléculas con importante actividad biológica.⁴ Tal como son los cromoalcaloides derivados de piperidinas (*Figura 2*), los cuales a menudo se relacionan con el potencial farmacológico que ostentan al poseer propiedades citotóxicas y antivirales.

La estructura de los cromoalcaloides de piperidinas se caracteriza principalmente por la incorporación de un anillo de cromona tipo A al ciclo piperidínico. Por su parte, estos alcaloides pueden clasificarse en flavoalcaloides cuando poseen grupo arilo en la posición C-2 de la cromona (*Figura 2*).

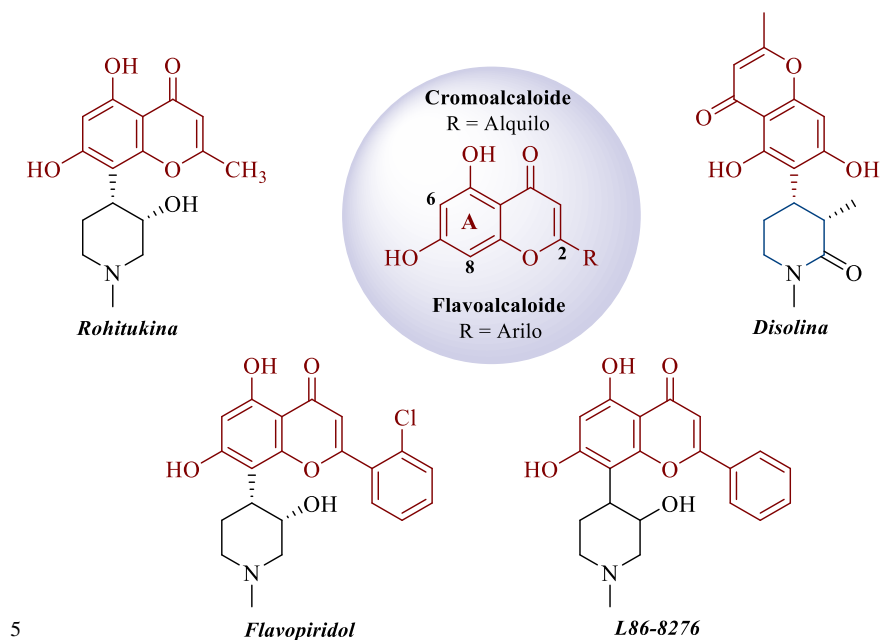


Figura 2. Estructura de cromoalcaloides y flavoalcaloides.

El principal cromoalcaloide natural conocido es la Rohitukina, el cual se ha reportado posee importante actividad anticancerígena y antiinflamatoria.⁶ El descubrimiento de este alcaloide ha permitido el desarrollo de flavoalcaloides semisintéticos como son el Flavopiridol y el derivado L86-8276. Mismos que han sido reconocidos por inhibir la actividad enzimática de quinasas (CDK) involucradas en el crecimiento celular y por su uso en tratamientos de diversos tipos de leucemias (*Figura 2*).⁷

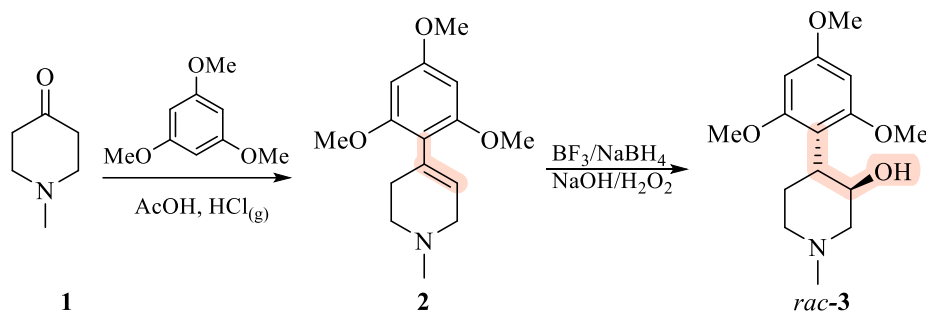
La importancia biológica de los cromoalcaloides y flavoalcaloides, así como las escasas aproximaciones sintéticas reportadas para estos tipos de derivados piperidínicos generan un particular interés a los químicos sintéticos. El desarrollar alternativas sintéticas para la construcción del fragmento de cromona en anillos piperidínicos es la principal motivación de este proyecto.

ANTECEDENTES

Síntesis de Alcaloides de cromona piperidínicos

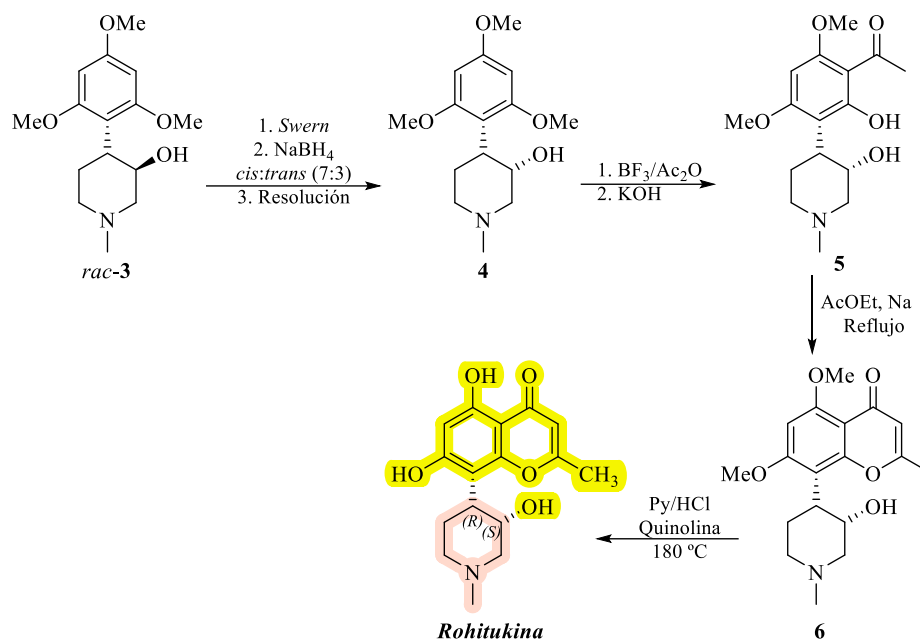
En 1988, Naik y colaboradores aislaron al cromoalcaloide Rohitukina de la corteza del árbol *Dysoxylum binectariferum*, propusieron que posee una configuración relativa *cis* entre los sustituyentes en C-3 y C-4, y lo corroboraron por síntesis total del alcaloide.⁸

En la ruta sintética reportada por Naik utilizan tres pasos clave: una condensación entre el trimetoxibenceno con la *N*-Metil-4-piperidona **1**, en donde se lleva a cabo la generación del doble enlace en la piperidina **2**. Posteriormente una reacción de hidroborcación rindió el *trans*-arilpiperidinol racémico **3** (Esquema 1).



Esquema 1. Obtención del *trans*-arilpiperidinol **3**.

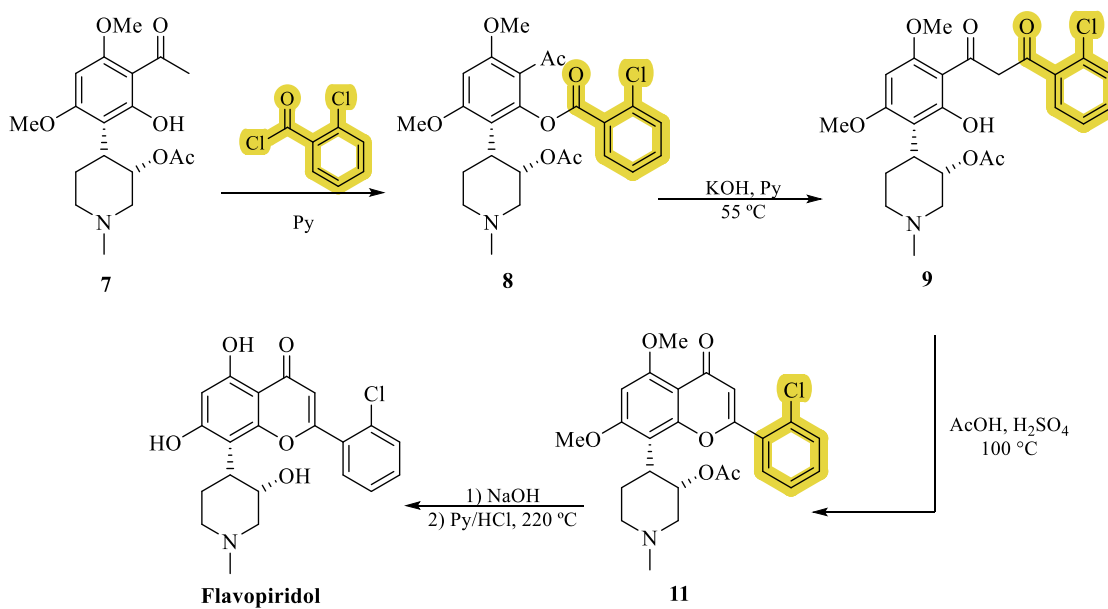
El siguiente paso clave consistió en generar la correcta orientación del grupo hidroxilo mediante la oxidación de **3** a su correspondiente cetona, seguida de una reducción con NaBH₄ y la resolución de la mezcla *cis* **4**/ *trans* **3** obtenida mediante técnicas de cristalización. Finalmente, la construcción del anillo de cromona representa la culminación de esta síntesis al llevar a cabo una secuencia de reacciones que consistieron; en una acilación de Friedel Crafts seguida de un tratamiento básico para la obtención de la arilpiperidinol **5**, el cual se sometió a reacción con AcOEt y sodio en condiciones de reflujo para la formación del anillo de cromona. La Rohitukina fue obtenida en un rendimiento global de 14% (Esquema 2).



Esquema 2. Construcción del anillo de cromona en la Rohitukina reportada por Naik.

La ruta diseñada por Naik para la Rohitukina posibilitó la síntesis de otros alcaloides importantes, entre ellos, al Flavopiridol. En 1999, Teleha y colaboradores⁹ implementaron la ruta de Naik para la obtención del intermediario **7** el cual mediante una acilación con cloruro de 2-clorobenzoilo les permitió acceder del benzoato **8**. A partir del benzoato **8** efectuaron una isomerización con KOH para obtener a la dienona **9** misma que al llevar a cabo una condensación aldólica en medio ácido les permitió sintetizar a la flavona **11**. La construcción exitosa de **11** seguida de la desacetilación y desmetilación de los oxígenos presentes les permitió obtener al Flavopiridol en un 51% de rendimiento global (*Esquema 3*).

A lo largo de los años se han reportado diversas modificaciones a la estructura de cromoalcaloides. Modificaciones en el anillo D permitió la síntesis de derivados *oxo*- y *tio*-análogos del Flavopiridol por Kim y colaboradores (*Figura 3, Tipo I*).¹⁰ Así como modificaciones en el anillo C al incorporar otros heteroátomos (*Figura 3, Tipo II*)¹¹ y las modificaciones en el *N*-heterociclo (*Figura 3, Tipo III*).⁶ En cuanto a las modificaciones en el anillo B no han sido estudiadas debido a la restricción presentada en la C-4 arilación del anillo de piperidina, la cual se encuentra limitada al uso de arilos electrónicamente enriquecidos (trimetoxibenceno o 1,3-dimetoxi fenol) para efectuar la condensación descrita por Naik.⁷



Esquema 3. Síntesis del Flavopiridol reportada por Teleha.

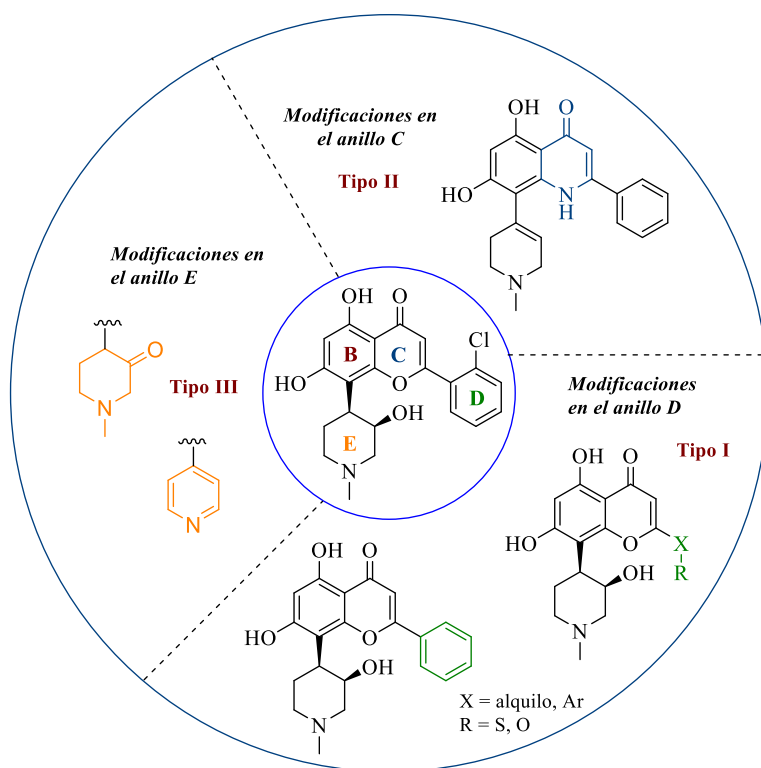
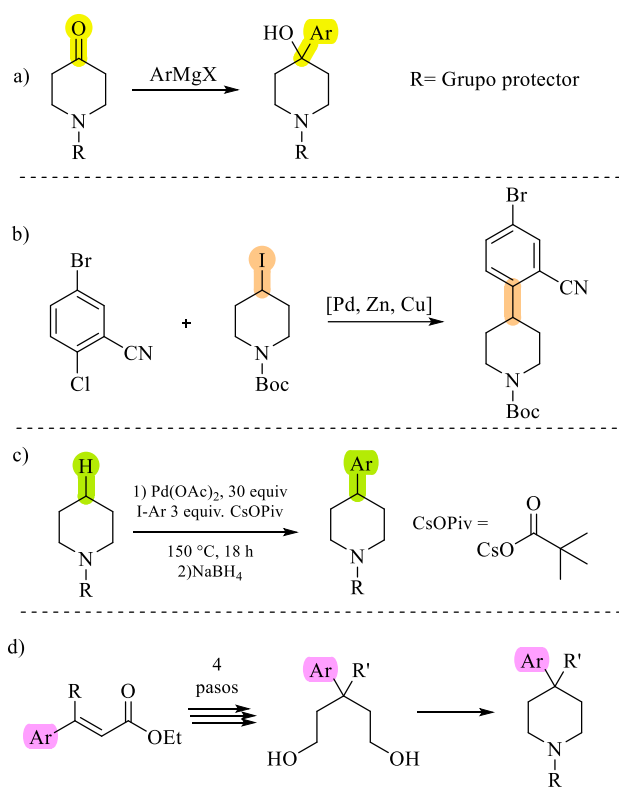


Figura 3. Modificaciones en la estructura de cromoalcaloides.

C-4 Arilación de piperidinas

Durante muchos años, se han dedicado innumerables esfuerzos al desarrollo de nuevos métodos para la síntesis de 4-arilpiperidinas. Entre las estrategias conocidas para acceder a estos *building blocks* se reportan la adición de reactivos de Grignard a piperidonas protegidas (Esquema 4a),^{12a-b} el acoplamiento cruzado mediado por metales de transición como Pd, Zn o Cu (Esquema 4b), la C-H activación catalizada por Pd (Esquema 4c)¹³ y la construcción de piperidinas 4-arilsustituidas a partir de la ciclación de aminas que poseen el grupo arilo en su cadena (Esquema 4d).¹⁴

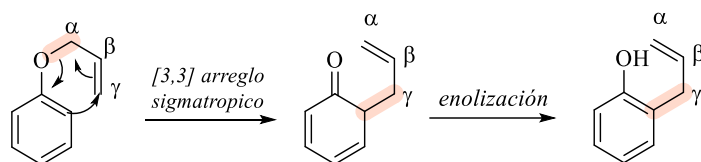


Esquema 4. Aproximaciones reportadas para la construcción de 4-arilpiperidinas.

No obstante, no existe la aplicación de estos métodos para la incorporación de arilos en la síntesis de crono o flavo alcaloides, posiblemente debido a que las estrategias están dirigidas principalmente a la síntesis de derivados de piperidinas mono-sustituidas.

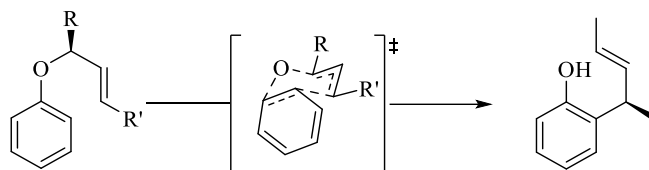
Arreglo aromático de Claisen

Desde su descubrimiento en 1912, el arreglo sigmatrópico de Claisen de alilariléteres también conocido como arreglo aromático de Claisen, ha representado una importante estrategia para la generación de enlaces C-C en síntesis orgánica. A diferencia del arreglo de Claisen típico, el arreglo aromático involucra una etapa de enolización posterior a la ejecución del arreglo sigmatrópico, consiguiendo la formación de fenoles *orto*-sustituidos (Esquema 5).¹⁵



Esquema 5. Arreglo aromático de Claisen

El arreglo aromático de Claisen también es considerado una reacción pericíclica que ocurre de manera estereoespecífica y concertada no sincronizada suprafacial. Por lo que se ha sugerido que el mecanismo del arreglo procede de forma intramolecular a través de un estado de transición cíclico de seis miembros (Esquema 6).¹⁶

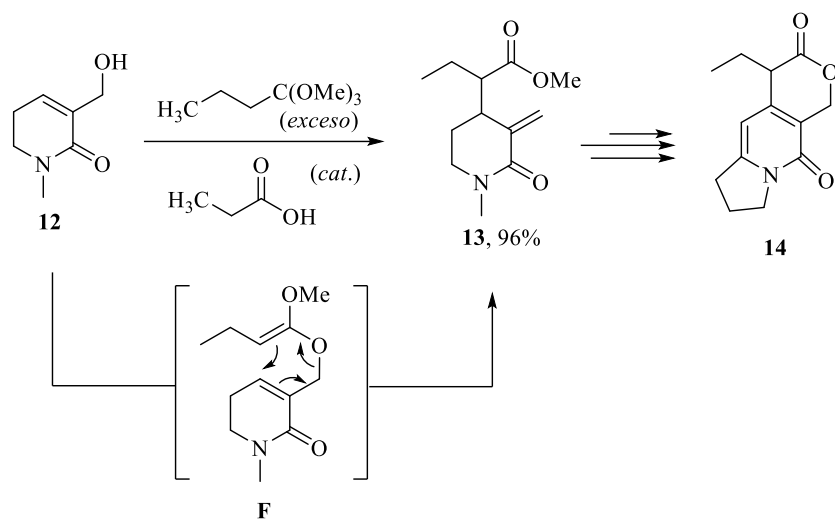


Esquema 6. Mecanismo del arreglo aromático de Claisen.

El arreglo de Claisen en la C-4 funcionalización de N-heterociclos.

Son pocos los reportes que hablan acerca de la aplicación de la reacción de Claisen como una estrategia para incorporar grupos funcionales a *N*-heterociclos. Uno de ellos es el trabajo desarrollado por Rappaport y colaboradores, el cual consistió en llevar cabo por medio de un arreglo de Claisen la incorporación de un grupo alquilo en la posición β de la lactama **12**. Al hacer reaccionar a **12** con un exceso de trimetil ortobutirato y cantidades catalíticas de ácido propiónico a 150 °C, observaron la formación de la metilpiperidona **13**

en un 96% de rendimiento, misma que les permitió en etapas posteriores la síntesis de un análogo del alcaloide Camptotecina **14** (*Esquema 7*).¹⁷



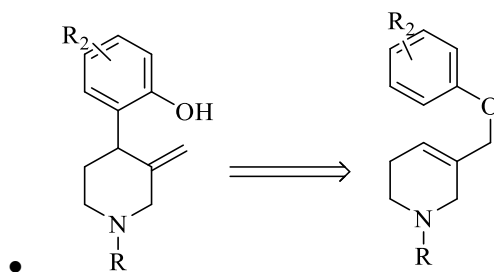
Esquema 7. C4 funcionalización de la lactama 12 empleando el arreglo de Claisen.

Aunque el arreglo de Claisen ha sido estudiado durante casi un siglo y ha demostrado ser un método versátil, en síntesis, actualmente no se conocen reportes de la aplicación del arreglo de Claisen aromático a sistemas de piperidinas, en las cuales el doble enlace alílico se encuentre incorporado al ciclo. El potencial que representa esta estrategia para la incorporación de grupos arilos a anillos de piperidinas es enorme y de ejecutarse la aplicación a la síntesis de alcaloides biológicamente activos sería una alternativa factible a procedimientos ya conocidos.

OBJETIVOS

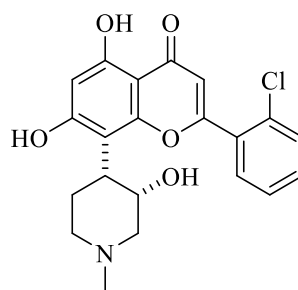
Objetivo General

- Desarrollar una nueva estrategia sintética para la incorporación de grupos fenólicos en la posición C-4 de piperidinas vía el arreglo de Claisen de alilariléteres.



Objetivos Particulares

- Sintetizar varios alilariléteres diversamente sustituidos.
- Aplicar esta estrategia en el diseño de una nueva ruta sintética para la preparación del alcaloide Flavopiridol.

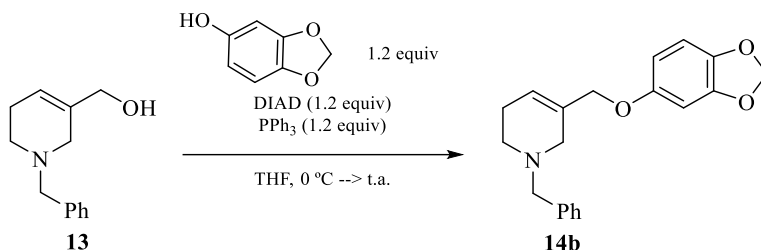


Flavopiridol

DISCUSION DE RESULTADOS

C-4 arilación de piperidinas vía un arreglo de Claisen

Mediante una reacción de Mitsunobu empleando DIAD, trifenilfosfina y sesamol en THF anhidro, la tetrahidropiridina **13** fue transformada al alilariléter **14b** en un 53% de rendimiento (*Esquema 8*).



Esquema 8. Obtención de la tetrahidropiridina de estudio 14b.

Es bien conocido que el arreglo de Claisen es una transformación que requiere de altas temperaturas para efectuarse. En síntesis, el uso de calentamiento por microondas (*mw*) para acelerar el arreglo de Claisen ha sido ampliamente utilizado y ha demostrado resultados satisfactorios.^{18a-b} Al jugar la temperatura un factor esencial en esta transformación, el uso de *mw* representa una alternativa útil debido a las ventajas que presenta en cuanto la rapidez, uniformidad y control del calentamiento.

En consecuencia, nuestro primer paso consistió en encontrar las condiciones óptimas de reacción de Claisen mediante la aplicación de *mw* sobre el alilariléter **14b** (*Tabla 1*). Al someter a **14b**, empleando tolueno como disolvente a una temperatura de 200 °C, se obtuvo la 4-arilpiperidina **15b** en un 76% de rendimiento en solo 2 h de reacción (*Tabla 1, ensayo 1*). Al cambiar el disolvente por CH₃CN la materia prima se consumió en menos tiempo (1.5 h) y el rendimiento de **15b** subió a un 86% (*Tabla 1, ensayo 2*). No obstante, al usar de DMF como disolvente no permitió la formación de **15b**, en cambio se forma otro producto el cual no fue posible elucidar (*Tabla 1, ensayo 3*).

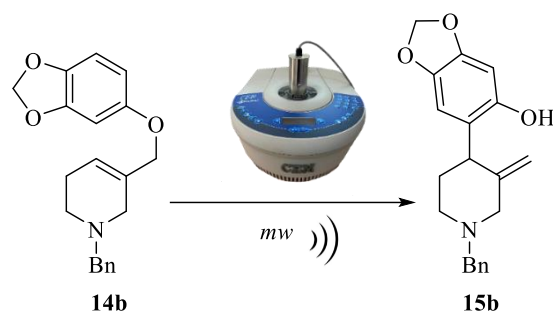
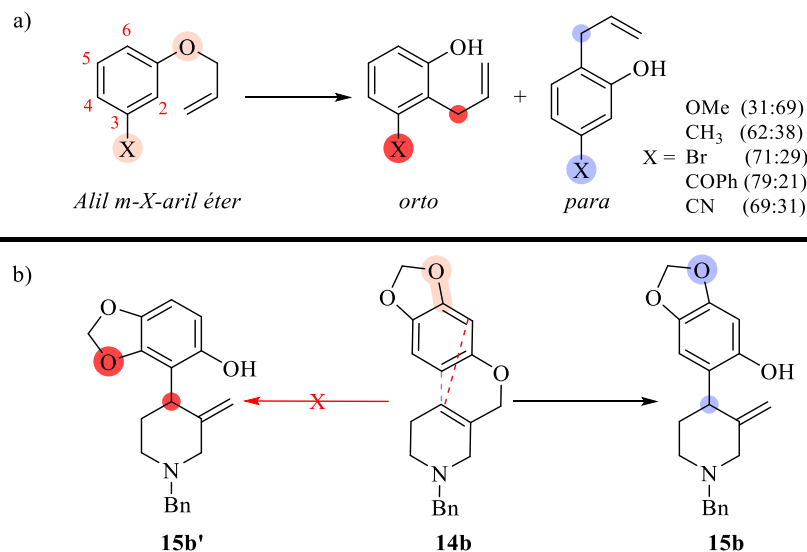


Tabla 1. Arreglo de Claisen en mw

Ensayo	Disolvente	Temperatura	Tiempo	4b
1	Tolueno	200 °C	2 h	76%
2	CH ₃ CN	190 °C	1.5 h	84%
3	DMF	200 °C	40 min	-

La formación de **15b** como único producto de reacción, nos habla del efecto de los sustituyentes del fragmento arilo en la regioselectividad del arreglo Claisen. De acuerdo con diversos autores,¹⁹ la regioselectividad en la isomerización de alil *m*-X-aril éteres está relacionada con la naturaleza electrónica del sustituyente X en la posición *meta*. De esta forma, cuando X es un grupo electro-atractor la formación del producto *orto* se ve favorecida mientras que cuando se trata de un grupo electro-donador la formación del producto de arreglo *para* se favorece (*Esquema 9a*).



Esquema 9. Regioselectividad del arreglo de Claisen en **14b**.

Con base en esta información, el alilariléter **14b** al poseer un grupo electro-donador (O-R) en la posición meta del anillo dirige la regioselectividad del arreglo de Claisen a la formación del producto de arreglo en la posición *para* **15b** en lugar del producto de arreglo *orto* **15b'** (Esquema 9b). La estructura de la 4-aryl piperidina **15b** la confirmamos mediante los experimentos de RMN de ^1H y ^{13}C , los análisis de RMN de dos dimensiones COSY y HSQC permitieron la asignación de las señales de hidrógeno con su respectivo carbono de **15b** (Figura 4).

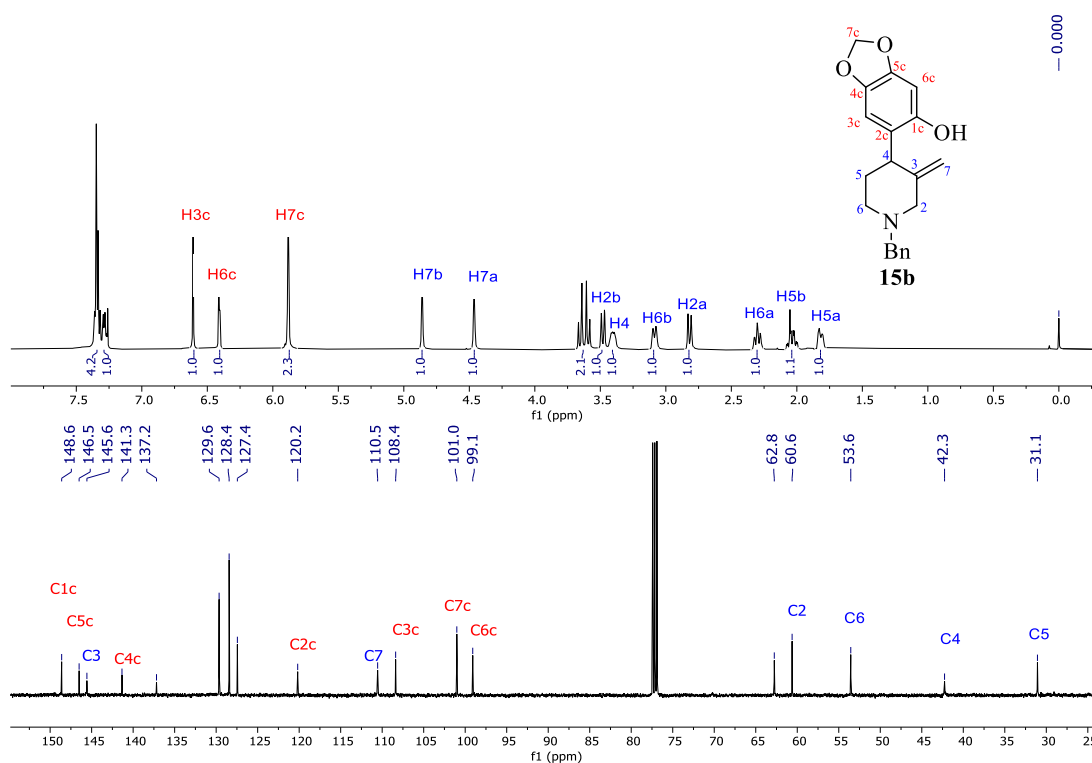


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) y ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del compuesto **15b**.

Asimismo, los experimentos de COSY (Figura 5a) y HMBC (Figura 5b) nos permitieron corroborar que la estructura del isómero aislado corresponde a **15b**. La ausencia de los acoplamientos entre los hidrógenos aromáticos H3c (6.61ppm) y H6c (6.41ppm), así como de las interacciones H-C entre los respectivos carbonos H3c-C6c (99.1 ppm) y H6c-C3c (108.4 ppm) indica que los hidrógenos se encuentran apartados entre sí. Por otra parte, los acoplamientos H-C entre el H3c (6.61ppm) con el C4 (42.3 ppm) y el H6c (6.41ppm) con el

C_{2c} (120.2 ppm) son interacciones que nos confirman su conectividad de en la estructura de **15b** (Figura 5).

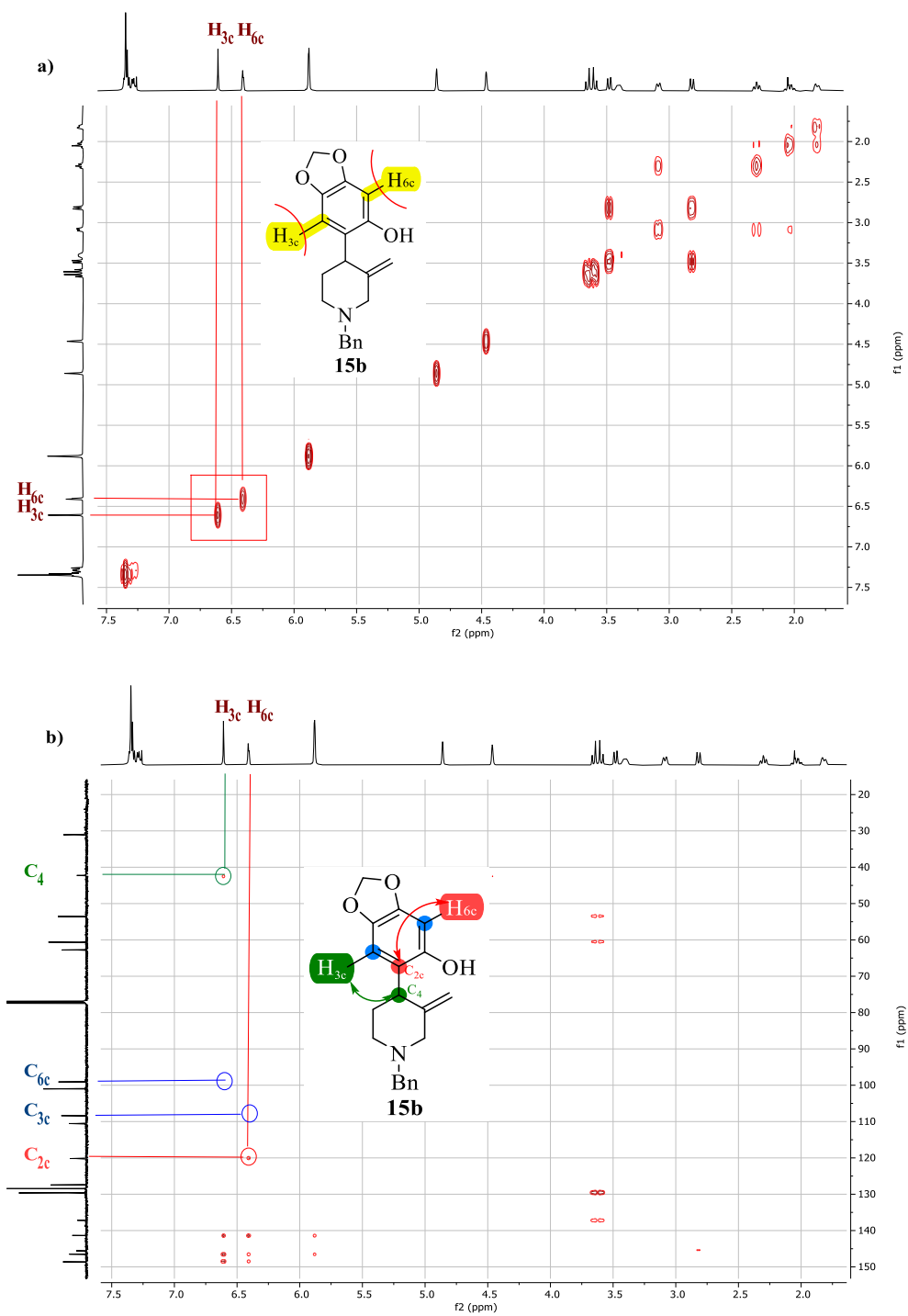


Figura 5. Espectro de COSY (a) y HMBC (b) en $CDCl_3$ (500MHz) del compuesto **15b**.

Aunque los rendimientos obtenidos para **15b** mediante *mw* fueron buenos, existen desventajas considerables en la aplicación de este procedimiento. Los tiempos prolongados de reacción y la elevada temperatura a la cual se trabaja resultan ser perjudiciales para el equipo de microondas. Razón por la cual decidimos explorar las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo el arreglo de Claisen, empleando como método de calentamiento un baño de aceite y un tubo sellado como medio de reacción (*Tabla 2*).

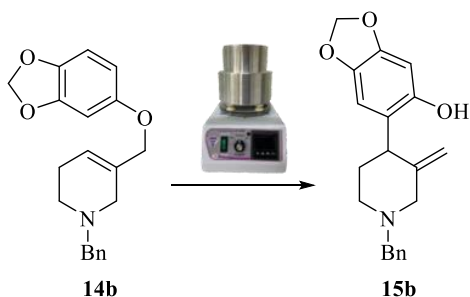


Tabla 2. Arreglo de Claisen en tubo sellado.

Ensayo	Disolvente ^a	Temperatura ^b	Tiempo	4b ^c
1	CH ₃ CN	180 °C	3.5 h	63%
2	CH ₃ CN	190 °C	1.5 h	74%
3	CH ₂ Cl ₂	190 °C	1.5 h	24%
4	THF	190 °C	1.5 h	53%
5	AcOEt	190 °C	1.5 h	69%
6	AcOEt	200 °C	2 h	78%

^aSe emplearon disolventes grado reactivo. ^bLa temperatura registrada corresponde al baño de aceite. ^cRendimiento obtenido después de la purificación.

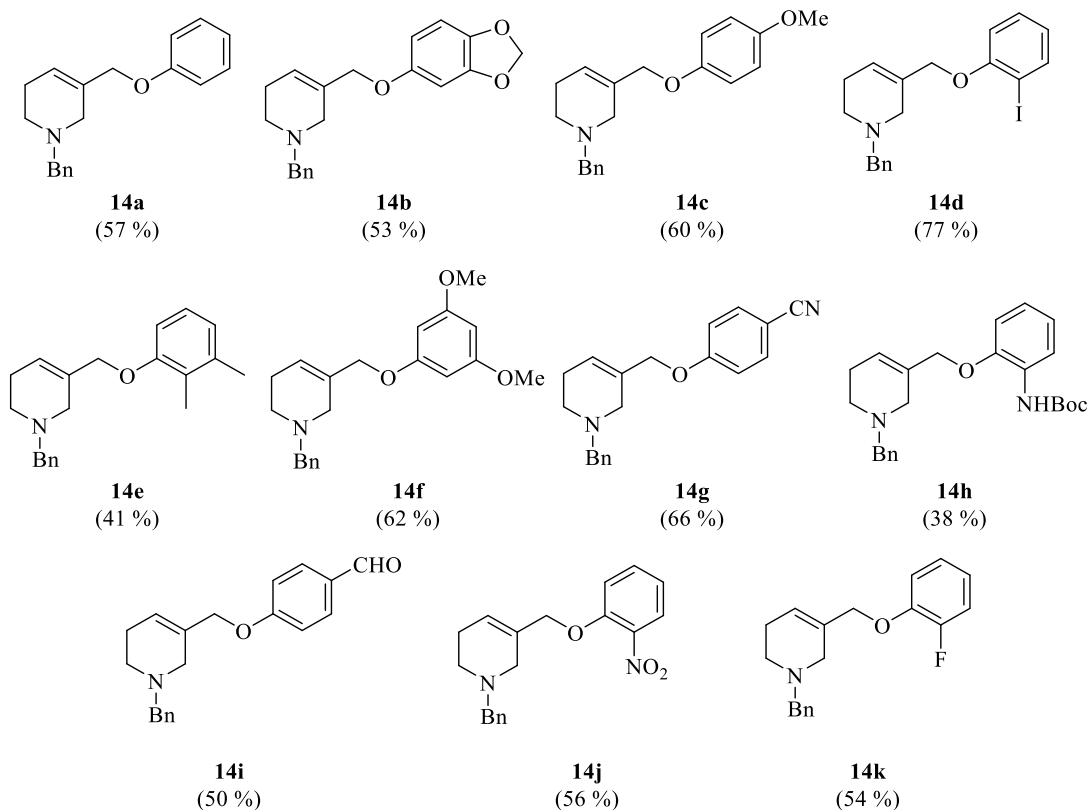
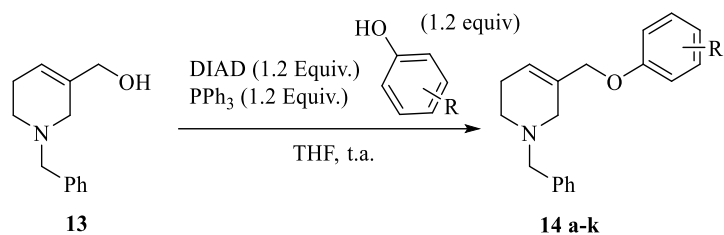
El someter el compuesto **14b** a calentamiento a temperaturas inferiores de 190 °C y empleando ACN como disolvente resultó en la prolongación del tiempo de reacción y la disminución del rendimiento de **15b** (*Tabla 2, ensayo 1*). Por otra parte, al replicar las condiciones de disolvente y temperatura empleadas en *mw* pudimos observar la formación de **15b** en un menor rendimiento, en comparación al obtenido por *mw*, pero aun aceptable (*Tabla 2, ensayo 2*). Aunque las condiciones con ACN eran aceptables seguimos buscando otros disolventes. Encontramos que al usar CH₂Cl₂ el rendimiento de **15b** se desploma hasta un 24% (*Tabla 2, ensayo 3*), mientras que al usar THF el rendimiento aumenta a un 53% (*Tabla 2, ensayo 4*). Al emplear AcOEt como disolvente y calentar a 190 °C, la formación de **15b** se llega a dar en un 69% de rendimiento (*Tabla 2, ensayo 5*). Con el uso de AcOEt como disolvente y el aumento de la temperatura a 200 °C se observó la disminución de la cantidad de subproductos y un aumento significativo en el rendimiento de **15b** (78%) después de 2h de reacción (*Tabla 2, ensayo 6*).

La mejora en el rendimiento del producto **15b** al emplear disolventes con mayor punto de ebullición (ACN y AcOEt) puede deberse a que estos poseen una temperatura crítica elevada. Al aumentar la temperatura de la solución de **14b** a 200 °C ésta sobrepasa el punto de ebullición de los disolventes utilizados acercándose a la temperatura crítica en donde no existe una fase líquida o una fase vapor definida afectando la solubilidad del sustrato en el medio y por tanto su reactividad.

Tabla 3. Características de los Disolventes

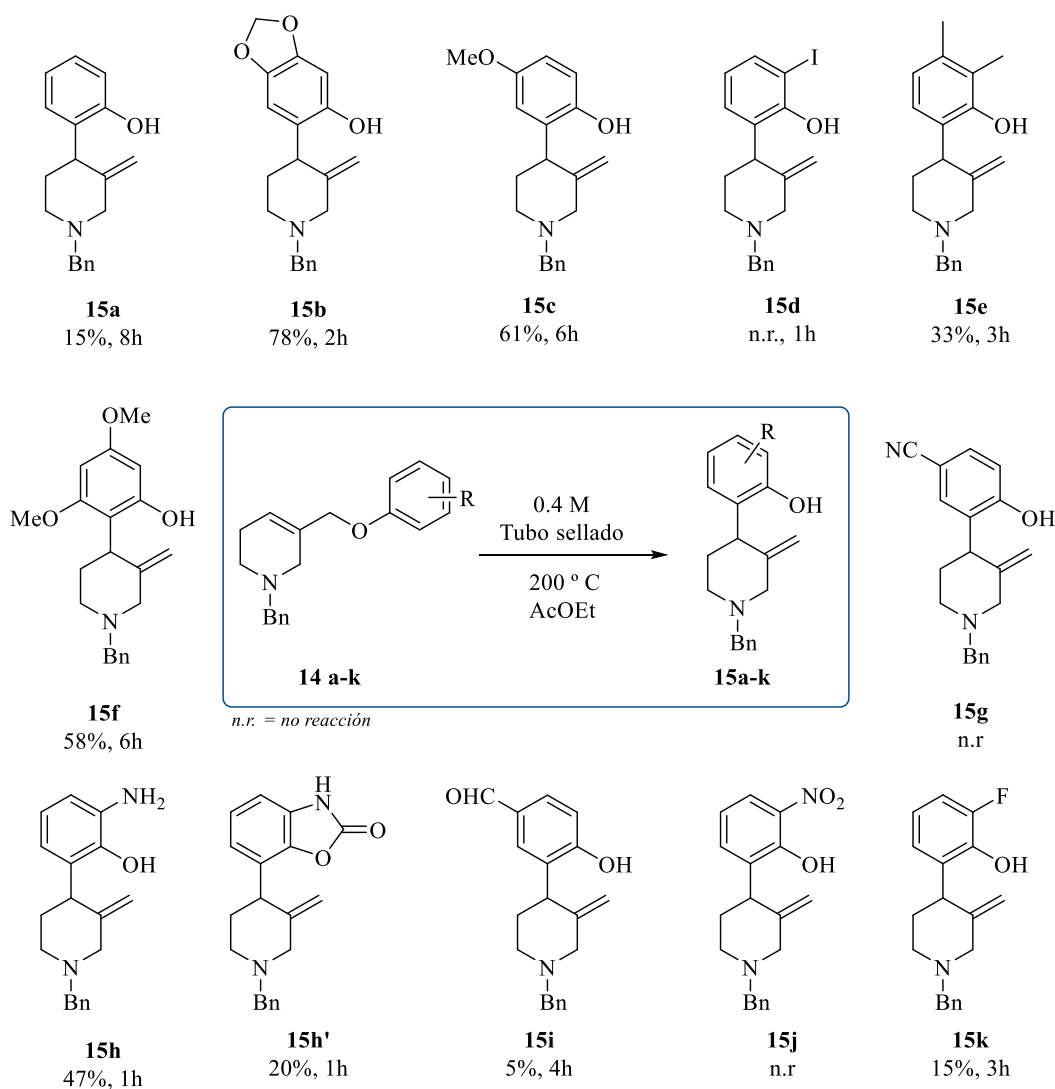
Disolvente	Temperatura de Ebullición (°C)	Temperatura Crítica (°C)
CH ₂ Cl ₂	40.0	236.7
THF	64.0	267.0
AcOEt	77.0	250.0
CH ₃ CN	82.0	272.3

Prosiguiendo con nuestros objetivos, una vez encontradas las condiciones óptimas para efectuar el arreglo de Claisen, procedimos a explorar el alcance de la reacción sobre alilariléteres diversamente sustituidos. Para este fin, llevamos a cabo la síntesis de las tetrahidropiridinas **14a-k** a partir de **13** bajo las mismas condiciones de reacción de Mitsunobu que se utilizaron para el derivado del sesamol, logrando obtener a los derivados **14a-k** en rendimientos aceptables (*Esquema 10*).



Esquema 10. Obtención de los alilariléters **14a-k**.

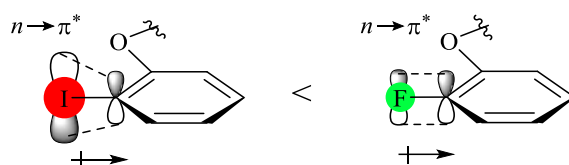
Posteriormente sometimos a los alilariléters **14a-k** al protocolo establecido de arreglo de Claisen, empleando AcOEt en un tubo sellado a 200 °C. La formación de las 4-arilpiperidinas **15** se lograron en rendimientos moderados a buenos (*Esquema 11*).



Esquema 11. Síntesis de 4-aryl piperidinas via un arreglo de Claisen.

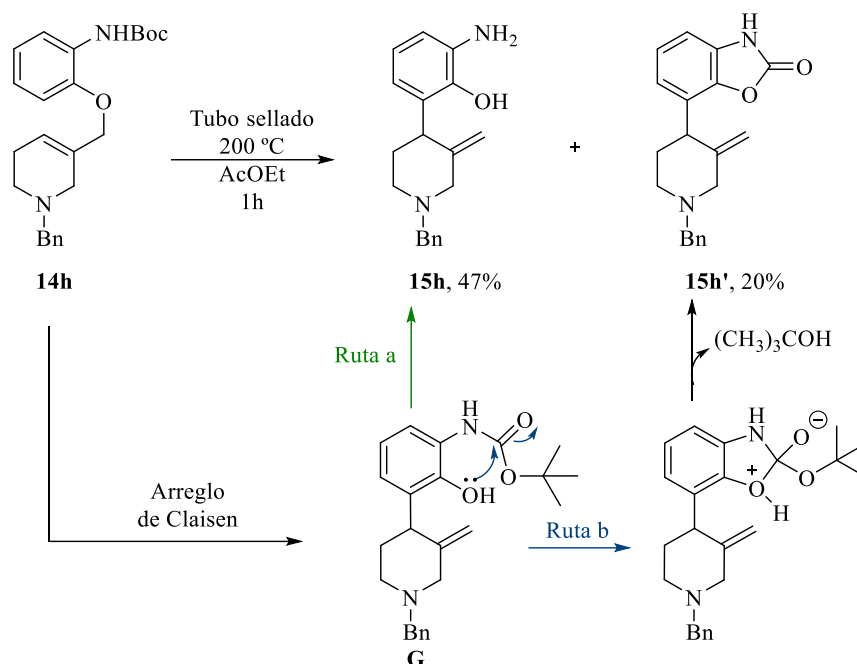
El alcance de este protocolo permitió la incorporación de diversos grupos arilo al *N*-heterociclo. Con base en los resultados obtenidos se observó que es posible llevar a cabo el arreglo de Claisen en este tipo de sistemas aun cuando no existe algún sustituyente en el arilo (**15a**). Asimismo, los alilariléteres con grupos activadores (-OR, -NHR, -CH₃) en el anillo aromático presentaron buenos rendimientos en comparación a aquellos que tienen sustituyentes desactivadores (CN, CHO, NO₂), con los cuales no se observa la formación del producto de arreglo (**15g** y **15j**) o se observan trazas del producto como es el caso de **15i**.

No obstante, cuando el arilo presenta átomos de halógeno en la posición *orto* (**14d** y **14k**), el arreglo únicamente procede cuando el halógeno presente es un átomo de flúor. Este fenómeno posiblemente se deba las diferencias en el tamaño y la electronegatividad entre los halógenos presentes. Al ser el yodo, un átomo de mayor tamaño, la distancia entre los núcleos del enlace C-I es grande y el solapamiento de los orbitales moleculares es menos efectivo que en el enlace C-F, el cual tiene un radio atómico menor (similar al del C) y al ser más electronegativo que el yodo, este presenta un acortamiento del enlace C-F que le permite una superposición efectiva de sus orbitales moleculares y de esta manera la deslocalización de su par electrónico en el arilo (*Esquema 12*)



Esquema 12. Influencia de los átomos de halógeno en la deslocalización electrónica de arilos.

Al someter al alilariléter **14h** bajo las condiciones de reacción de Claisen logramos obtener dos productos de reacción; la 4-arilpiperidina **15h** y la benzoxazolinona **15h'** en rendimientos aceptables. La obtención de ambos productos inexcusablemente proviene de la formación del intermediario de reacción **G**, procedente del arreglo de Claisen. La remoción del grupo protector *Boc* en **G** se produce a causa de la labilidad térmica del mismo accediendo a la estructura de **15h** como producto mayoritario de reacción (*Esquema 13, Ruta a*). Sin embargo, una pequeña fracción del intermediario **G** es capaz de llevar a cabo una ciclación intramolecular al reaccionar el hidroxilo con el carbonilo del éster en el grupo *Boc*, la posterior eliminación del fragmento terbutóxido genera la formación del anillo de oxazolidona presente en **15h'** (*Esquema 13, Ruta b*).



Esquema 13. Obtención de los compuestos **15h** y **15h'**.

El protocolo de arreglo de Claisen desarrollado en este trabajo representa una valiosa aportación sintética en virtud de que permite la incorporación de grupos fenólicos diversamente sustituidos a sistemas cíclicos importantes como son las piridinas en el desarrollo de fármacos. Por tanto, nos propusimos aplicar esta estrategia en la síntesis del Flavopiridol, un cromocalcoide que posee importante actividad biológica contra enzimas involucradas en el desarrollo celular y que son consideradas dianas importantes en el desarrollo de fármacos anticancerígenos (*Figura 6*).

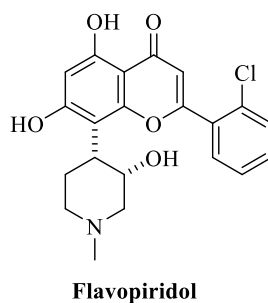
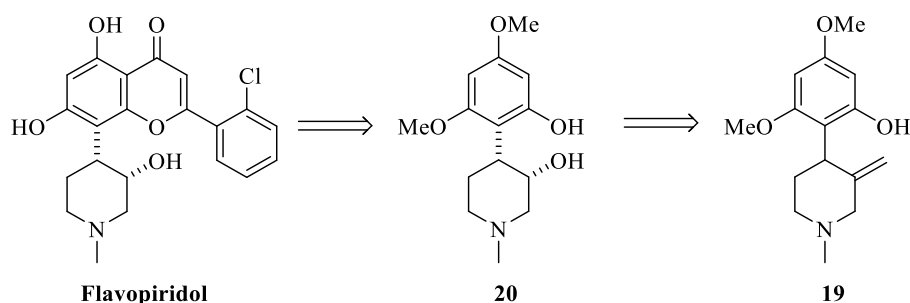


Figura 6. Estructura química del alcaloide Flavopiridol.

Síntesis del Flavopiridol

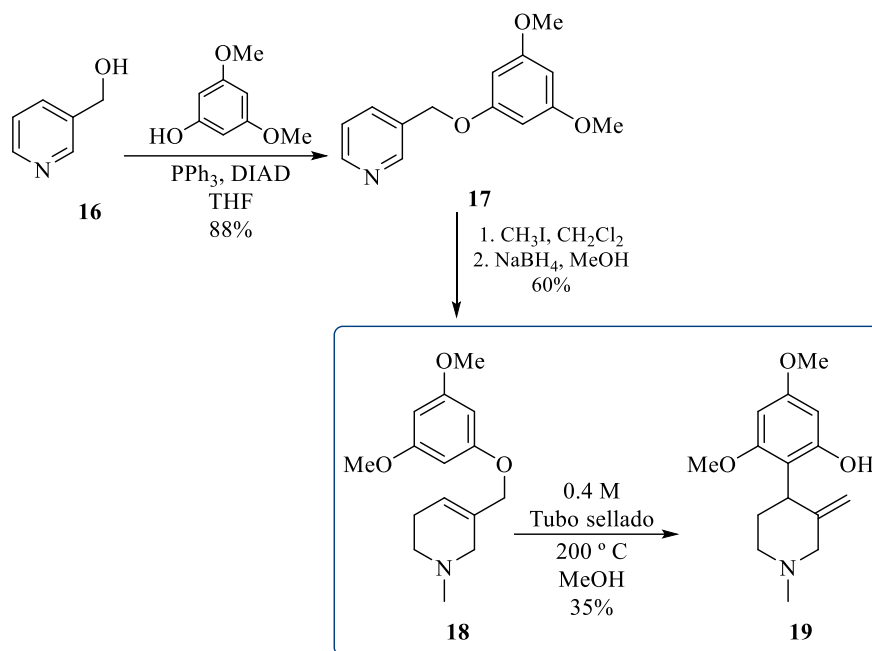
El protocolo desarrollado para la C4-arilación de piperidinas vía un arreglo de Claisen se aplicó en la preparación del precursor clave **19** a partir del cual visualizamos la ruptura oxidativa del doble enlace para acceder a la 3-hidroxipiperidina **20**, un intermediario avanzado reportado en la síntesis del Flavopiridol (Esquema 14).



Esquema 14. Intermediarios clave en la síntesis formal del Flavopiridol.

La síntesis de la 4-arilpiperidina **19** fue posible de conseguir al efectuar el arreglo de Claisen del alilariléter **18**. Haciendo una ligera modificación del protocolo establecido al emplear MeOH como disolvente (derivado de la poca solubilidad de **19** en AcOEt), logramos acceder a **19** en un 35% de rendimiento (*Esquema 15*). Por otra parte, la síntesis de alilariléter **18** se realizó mediante la reducción de la sal de piridinio derivada de la *N*-alquilación con yoduro de metilo de la piridina **17**, misma que se preparó a partir de la reacción de Mitsunobu entre el 3-5 dimetoxifenol y el 3-piridinmetanol **16** (*Esquema 15*).

La estructura de la piridina **19** se corroboró por RMN de ^1H y ^{13}C , en donde observamos la aparición de las señales simples correspondientes a los hidrógenos vinílicos H_7 en 4.64 y 4.91 ppm, así como las señales en carbono pertenecientes al doble enlace a 110.8 ppm y 143.1 ppm respectivamente. Por otra parte, destacamos la señal correspondiente al H_4 (4.00 ppm) que fue desplazada a frecuencias bajas en RMN debido a la incorporación del grupo arilo en dicha posición C_4 (35.0 ppm). Asimismo, observamos las señales características pertenecientes a grupos metilos en la estructura de **19** (*Figura 7*).



Esquema 15. Síntesis de la 4- arilpiperidina **19**.

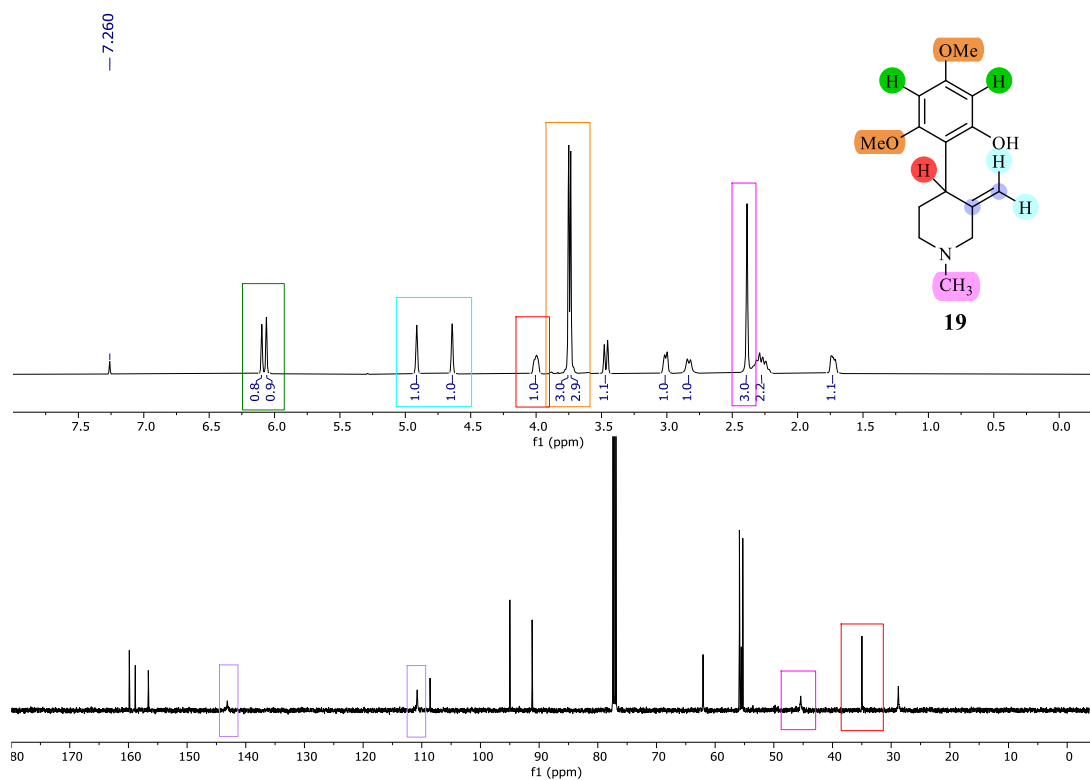


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) y ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del compuesto **19**.

Posteriormente nos propusimos encontrar las condiciones óptimas de reacción para efectuar la ruptura oxidativa del doble enlace presente en **19**. Para este fin, procedimos a realizar pruebas de oxidación utilizando como sustrato de estudio a la aril-piperidina **20** (Tabla 4). Desafortunadamente, al emplear ozono como agente oxidante no logramos aislar a la cetona **21** (Tabla 4, ensayo 1), en su lugar al monitorear la reacción por TLC observamos la formación de un producto muy polar en la placa. Debido a que existe la posibilidad que el átomo de nitrógeno sea oxidado bajo las condiciones de ozonólisis, procedimos a formar al clorhidrato de **20** previo al burbujeo con O₃. Sin embargo, tampoco se observó la formación de la piperidona **21**, solo recuperamos materia prima (Tabla 4, ensayo 2). Ante estos resultados decidimos llevar a cabo la dihidroxilación del doble enlace en **20** empleando las condiciones reportadas por Arumugam con NaIO₄/LiBr,²⁰ no obstante, no logramos observar la formación del diol **22** (Tabla 4, ensayo 3). Sin embargo, inesperadamente al dihidroxilar a **20** empleando tetraóxido de osmio en cantidades catalíticas (0.1 equiv) y NMO (6 equiv) observamos la formación de la lactama **23** en un bajo rendimiento (Tabla 4, ensayo 4).

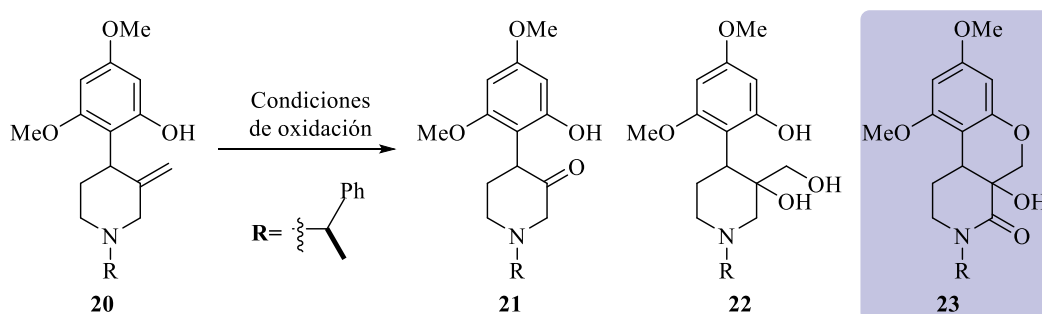
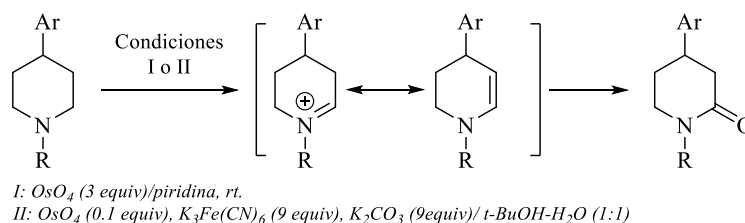


Tabla 4. Estudio de las condiciones de oxidación.

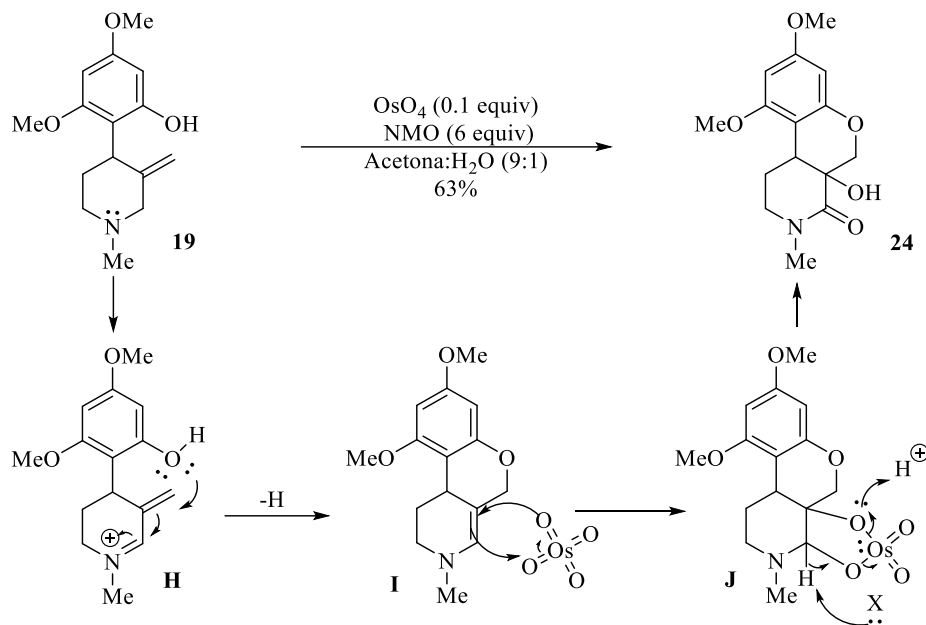
Exp.	Condiciones	Rendimiento (%)
1	1. O ₃ /CH ₂ Cl ₂ ó MeOH/ -60 °C a 0°C 2. S(CH ₃) ₂	-
2	1. HCl/ CH ₂ Cl ₂ / t.a. 2. O ₃ , /CH ₂ Cl ₂ / -60 °C a 0°C 3. S(CH ₃) ₂	-
3	1. LiBr/ NaIO ₄ / reflujo	-
4	1. OsO ₄ , NMO/ acetona: H ₂ O/ t.a.	23 (6%)

La obtención de δ -lactamas a partir de la oxidación con OsO_4 de 4-arilpiperidinas fue reportada por Hiroshi y colaboradores en el año 2009, en dicho reporte la propuesta mecanística sugiere la coordinación del átomo de nitrógeno con el osmio para la generación de un ion iminio que evoluciona a una enamina funcionalizando así las posiciones α y β del N -heterociclo (*Esquema 16*).²¹



Esquema 16. Oxidación con OsO_4 de 4-arilpiperidinas.

Interesados por la formación de **23** replicamos las condiciones de oxidación en nuestro sustrato de interés **19** observando que el aislamiento de la lactama **24** en un 63% de rendimiento (*Esquema 17*). Acorde con lo reportado por Hiroshi, la formación del ion iminio **H** y la presencia del hidroxilo libre en el arilo permite la ciclación intramolecular generando a la enamina **I**, la cual continúa reaccionando en el medio generando el osmato cíclico **J** que posteriormente mediante la eliminación del hidrogeno α genera la hidrólisis del osmato y la formación de la hidroxilactama **24** (*Esquema 17*).



Esquema 17. Formación de la lactama **24**.

La estructura de **24** se corroboró por RMN de ^1H y ^{13}C , al observar la desaparición de las señales correspondientes al doble enlace y la aparición de las señales correspondientes al grupo metileno (H_7 , 4.08 ppm y C_7 , 68.2 ppm). Asimismo, la aparición de un carbono a 171.1 ppm concuerda con el desplazamiento químico característico los de grupos carbonilos ($\text{C}=\text{O}$) de lactamas (*Figura 8*).

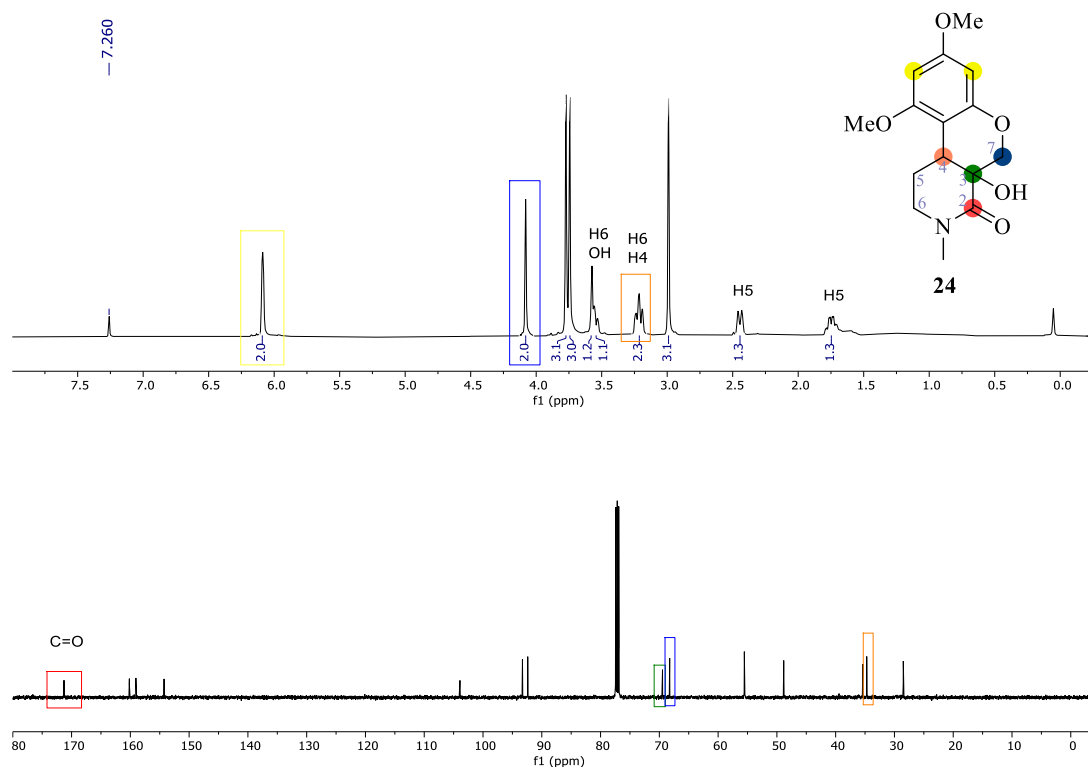


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) y ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) del compuesto **24**.

Los análisis de dos dimensiones nos permitieron corroborar la posición del grupo carbonilo en C_2 (171.1 ppm) al observar por HMBC sus interacciones heteronucleares a tres enlaces con los hidrógenos de los metilenos; H_7 (4.08 ppm) y H_6 (3.21 y 3.53 ppm), así como con los hidrógenos del grupo metilo unido al nitrógeno (2.99 ppm). Por otra parte, el acoplamiento de H_7 con los carbonos C_8 (154.3 ppm), C_4 (34.7 ppm), y C_3 (69.5 ppm) nos confirman la conectividad de la estructura de **24** (*Figura 9*).

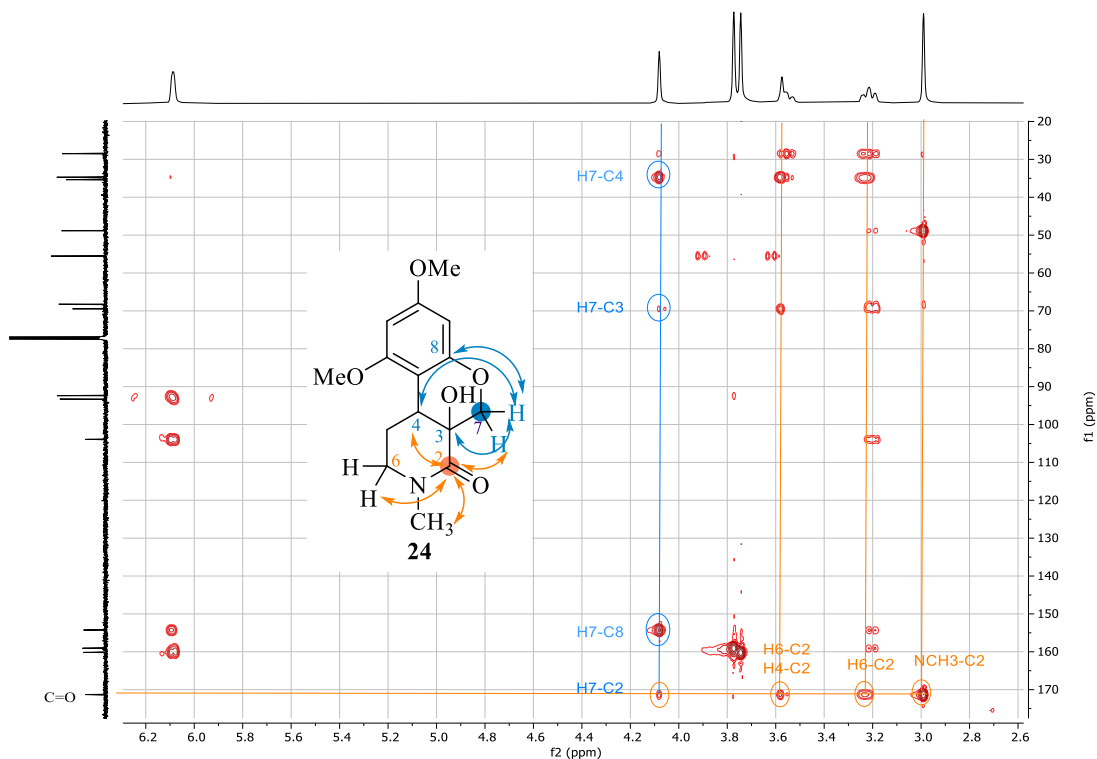
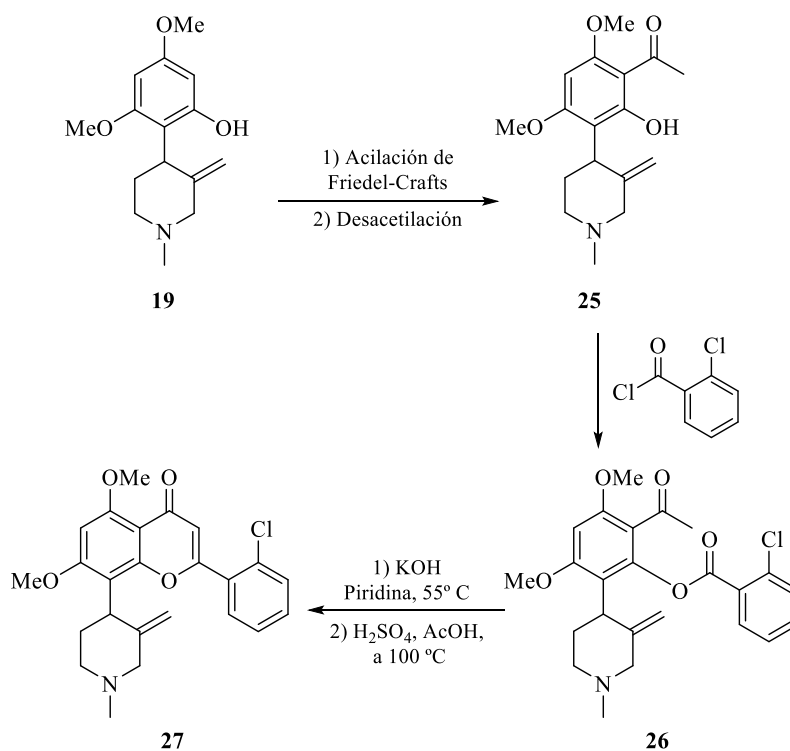


Figura 9. Espectro de HMBC en $CDCl_3$ (500MHz) del compuesto **24**.

Con base en la obtención de la lactama **24** optamos por continuar con la construcción del anillo de flavona para la obtención de **27** (*Esquema 18*). De esta manera, al formar parte el oxígeno del anillo de flavona este no será capaz de promover reacciones intramoleculares no deseadas.

La síntesis de la flavona **27** se llevó a cabo con base en las condiciones establecidas por Teleha y colaboradores.⁸ La 4-arilpiperidina **19** se sometió a una reacción de acilación de Friedel-Crafts con anhídrido acético y BF_3 , seguido de una desacetilación con KOH para la obtención de **25**. A continuación, la acilación del hidroxilo libre en **25** con cloruro 2-clorobenzoilo nos permitió acceder al benzoato **26** en un 60% de rendimiento global a partir de **19**. El benzoato aislado **26** se hizo reaccionar con KOH para generar una isomerización que concluye en la condensación aldólica en medio ácido con $H_2SO_4/ AcOH$ que nos permitió obtener a la flavona **27** en un 56% de rendimiento (*Esquema 18*).



Esquema 18. Síntesis de la flavona 10.

La estructura de la flavona **27** se corroboró por RMN de ¹H, en el cual observamos la incorporación de señales correspondientes al sustituyente arilo en la posición 2 de anillo de flavona entre 7.30-7.60 ppm (*Figura 10*). Asimismo, denotamos las señales representativas de la flavona, como son: los hidrógenos vinílicos a 4.32 y 4.83 ppm, la señal del H₄ en 4.10 ppm, el grupo metilo unido al nitrógeno (2.38 ppm) y los simples pertenecientes a los grupos OMe a 3.92 y 4.02 ppm respectivamente (*Figura 10*).

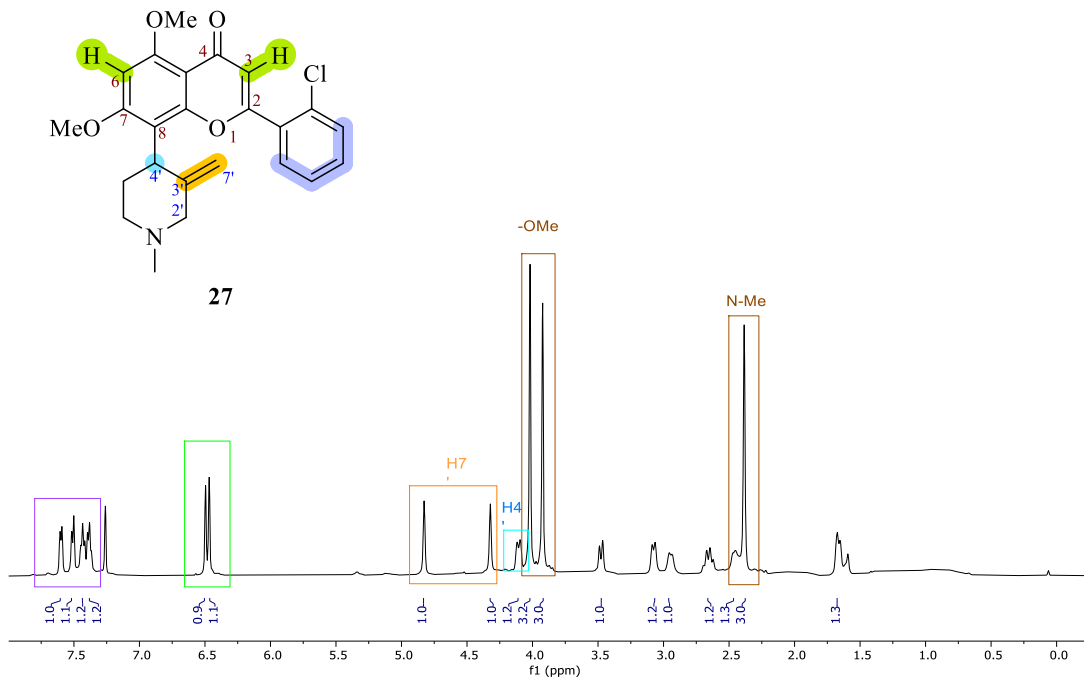


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (CDCl_3 , 500MHz) de la flavona **27**.

CONCLUSIONES

En este trabajo:

Desarrollamos una nueva aproximación sintética de 4-arilpiperidinas a partir de alilariléteres diversamente sustituidos mediante un arreglo aromático de Claisen.

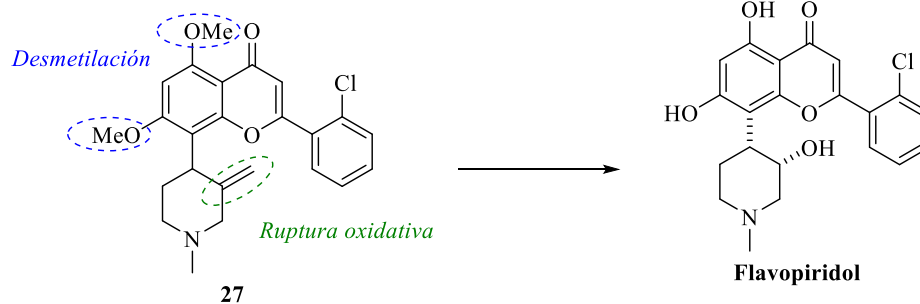
Exploramos el alcance de este protocolo de arilación al sintetizar diferentes ejemplos de 4-arilpiperidinas.

Observamos el efecto que poseen los sustituyentes en la regioselectividad y la efectividad de la reacción de C-4 arilación.

Aplicamos el protocolo de C4-arilación en la síntesis de la flavona **27** un precursor avanzado en la síntesis formal del alcaloide Flavopiridol un importante anticancerígeno.

PERSPECTIVAS

Actualmente nos encontramos trabajando en la ruptura oxidativa del doble enlace presente en la flavona **27**. Al efectuarlo la desmetilación de los oxígenos de la flavona nos permitirá la obtención del Flavopiridol.



PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

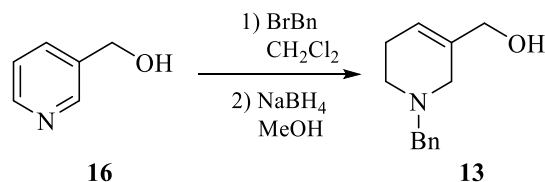
Los reactivos empleados se adquirieron de Sigma Aldrich y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se llevaron a cabo al interior de campanas de extracción en una atmósfera de argón empleando disolventes secos en condiciones anhidras, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones de Claisen se llevaron a cabo en un tubo sellado calentado en un baño de aceite a 200 °C, regulando la temperatura con un termómetro digital de contacto.

Las reacciones realizadas se monitorearon mediante cromatografía en capa fina (TLC), haciendo uso de reveladores de yodo, *p*-anisaldehído y luz UV, con el uso de disolventes grado técnico destilados. Las purificaciones de los productos se llevaron a cabo mediante cromatografía en columna utilizando SiO₂ (230-400 Mesh).

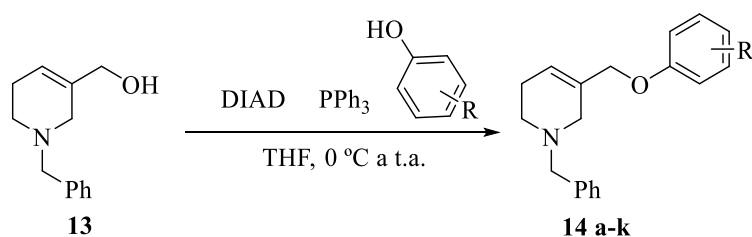
Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker-500 (500 MHz) utilizando TMS (0.000 ppm) y CDCl₃ (7.260 ppm) como referencia interna para ¹H (según sea indicado). Asimismo, se emplea CDCl₃ (77,16 ppm) como referencia para ¹³C. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz (Hz). Los patrones de multiplicidad se designan con las siguientes abreviaturas: s = simple, d = doble, t = triple, q = cuádruple, m = múltiple, br = señal amplia, dd = doble de dobles, td = triple de dobles, dt = doble de triples.

Las técnicas de espectrometría de masas empleadas consisten en: espectrometría de masas de alta resolución de ionización electrónica (HRMS-EI), espectrometría de masas de alta resolución por bombardeo con átomos rápidos (HRMS-FAB), espectro de masas de alta resolución: de ionización por electro-pulverización (HRMS-ESI).

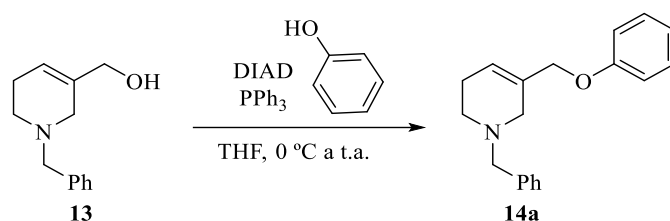
Preparación de la (1-Bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metanol (13):



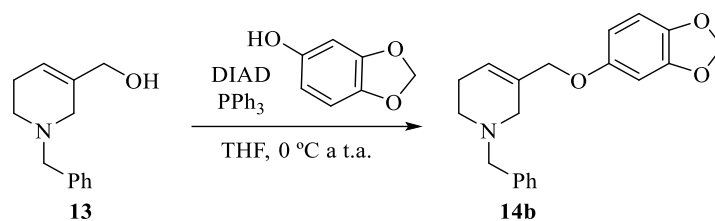
La tetrahidropiridina **16** se prepara con base en el procedimiento reportado por *Winkler y colaboradores*.²² A una solución de la piridina-3-metanol **16** (8.0 g, 73.30 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (27.0 mL) se le añade gota a gota bromuro de bencilo (9.1 mL, 76.97 mmol) y se deja en agitación durante toda la noche. Una vez consumida la materia prima el disolvente es evaporado mediante presión reducida, el crudo de reacción es disuelto en MeOH (80.0 mL) y enfriado con un baño de hielo a 0 °C. Posteriormente se lleva a cabo la adición de NaBH_4 (6.10 g, 161.27 mmol) en pequeñas porciones durante 15 min. La reacción se lleva a temperatura ambiente y se mantiene la agitación durante 24 h. Finalizado el tiempo de reacción el disolvente es removido mediante presión reducida y el crudo tratado con una solución 1N de NaOH. Seguido de esto, se llevan a cabo extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL), la fase orgánica es separada, tratada con Na_2SO_4 y concentrada para su purificación por columna cromatográfica. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con AcOEt aislando a **13** como un aceite amarillo en un 95% de rendimiento. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.11 (br, 2H), 2.50 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.93 (aparente s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 5.53 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.30 (m, 4H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 25.4, 49.6, 52.8, 62.9, 64.7, 120.4, 127.2, 128.2, 129.6, 136.5, 137.2.

Procedimiento General para la reacción de Mitsunobu.

Una solución de la tetrahidropiridina **13** (50.0 mg, 0.25 mmol), trifenilfosfina (0.08 g, 0.30 mmol) y el correspondiente fenol (0.30 mmol) en 5.0 mL de THF anhidro se prepara bajo una atmosfera de argón. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C empleando un baño de hielo y se adiciona gota a gota el azodicarboxilato de diisopropilo (0.06 mL, 0.30 mmol). Posteriormente la mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente y se monitorea por placa cromatográfica. Una vez consumida la materia prima el disolvente es removido mediante presión reducida y el residuo se trata con una solución 1N de NaOH. La fase resultante se extrae con AcOEt (3 x 10 mL), seguido de esto la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se concentra para su purificación por columna cromatográfica.

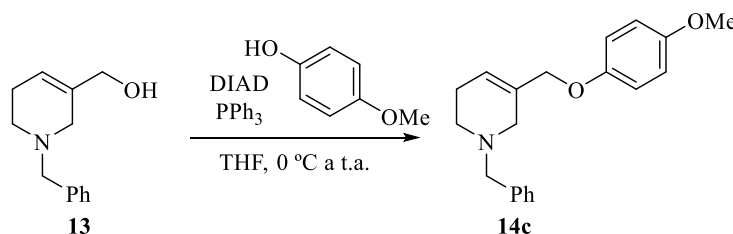


1-Bencil-5-(fenoximetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (14a): Siguiendo el procedimiento general de la reacción de Mitsunobu a partir de la reacción de **13** (0.05 g, 0.25 mmol) con fenol (0.03 g, 0.30 mmol) se obtiene a **14a** en un 57% de rendimiento. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (6:1) aislando a **14a** como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.21 (br, 2H), 2.56 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.07 (aparente q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.87 (aparente m, 1H), 6.90 (m, 3H), 7.25 (m, 3H), 7.32 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 25.9, 49.4, 53.6, 62.8, 70.8, 114.8, 120.9, 124.1, 127.2, 128.4, 129.3, 129.5, 132.7, 138.3, 158.9. HRMS-EI *m/z*: [M]⁺ calculado para C₁₉H₂₁NO 279.1623; encontrado 279.1627.

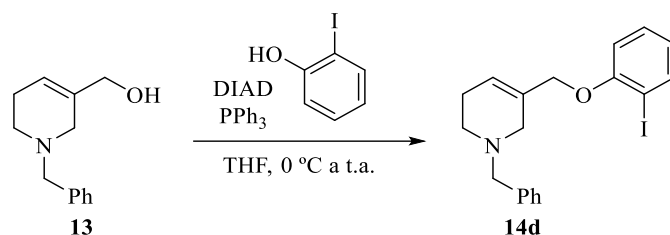


5-((Benzo[*d*][1,3]dioxol-5-iloxi) metil)-1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (14b):

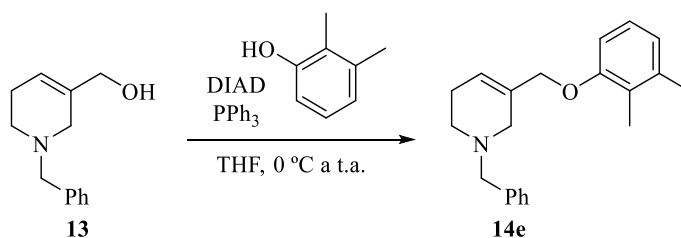
Siguiendo el protocolo general de la reacción de Mitsunobu, 0.04 g de **14b** (53%) se obtuvieron como un aceite café a partir de la reacción de **13** (0.05 g, 0.25 mmol) y sesamol (0.041 g, 0.30 mmol). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (5:1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.20 (br, 2H), 2.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 5.84 (br, H), 5.89 (s, 2H), 6.30 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 25.9, 49.4, 53.5, 62.8, 71.9, 98.4, 101.2, 106.1, 108.0, 124.2, 127.2, 128.4, 129.3, 132.7, 138.3, 141.8, 148.3, 154.4. HRMS-EI *m/z*: [M]⁺ calculado para C₂₀H₂₁NO₃ 323.1521; encontrado 323.1513.



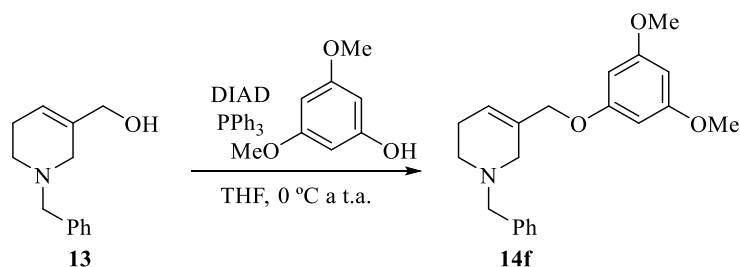
1-Bencil-5-((4-metoxifenoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (14c): Siguiendo el protocolo general, 0.05 g de **14c** (60%) se obtuvieron a partir de la reacción de **13** (0.05 g, 0.25 mmol) y 4-metoxifenol (0.04 g, 0.30 mmol). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (6:1) para obtener a **14c** como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.19 (br, 2H), 2.55 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 5.85 (s, 1H), 6.81 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 25.9, 49.4, 53.6, 55.8, 62.8, 71.6, 114.7, 115.8, 124.0, 127.2, 128.4, 129.3, 132.9, 138.4, 153.1, 154.0. HRMS-FAB *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₄NO₂ 310.1807; encontrado 310.1808.



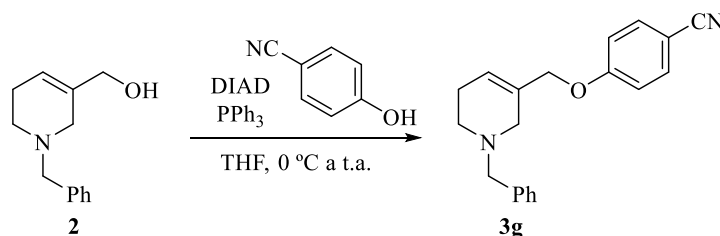
1-Bencil-5-((2-iodofenoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (14d): Siguiendo el protocolo, 80.0 mg de **14d** (60%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de la reacción de **13** (0.05 g, 0.25 mmol) y 66.0 mg de iodofenol (0.30 mmol). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (6:1). **14d:** ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.23 (br, 2H), 2.60 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 25.9, 49.6, 53.4, 62.9, 71.8, 86.9, 112.5, 122.7, 123.9, 127.2, 128.4, 129.4, 129.5, 132.1, 138.3, 139.5, 157.3. HRMS-EI *m/z*: [M]⁺ calculado para C₁₉H₂₀INO 405.0590; encontrado 405.0593.



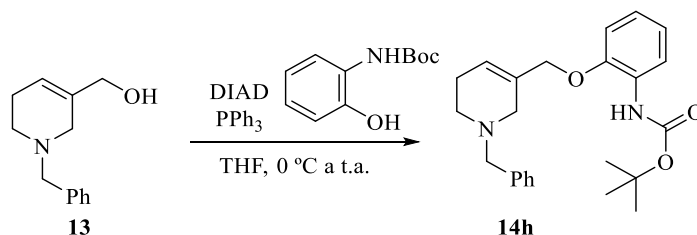
1-Bencil-5-((2,3-dimetilfenoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (14e): Siguiendo el protocolo, 0.16 g de **14e** (41%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **13** (0.26 g, 1.27 mmol) y 0.19 g de 2,3-dimetilfenol (1.52 mmol). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (6:1). **14e:** ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.10 (s, 3H), 2.22 (br, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (aparente t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.35 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 11.8, 20.2, 25.8, 49.6, 53.4, 62.9, 71.0, 109.1, 122.4, 123.3, 125.4, 125.8, 127.2, 128.4, 129.3, 133.0, 138.0, 138.2, 156.7. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₆NO 308.2014; encontrado 308.2018.



1-Bencil-5-((3,5-dimetoxifenoxi) metil)-1,2,3,6- tetrahidropiridina (14f): Siguiendo el protocolo, 0.29 g de **14f** (62%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **13** (0.28 g, 1.38 mmol) y 0.26 g de 3,5-dimetoxifenol (1.66 mmol). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (6:1). **14f**: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.20 (br, 2H), 2.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.74 (s, 6H), 4.33 (s, 2H), 5.87 (s, 1H), 6.08 (s, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.36 (m, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 25.9, 49.3, 53.6, 55.4, 62.8, 70.9, 93.2, 93.7, 124.3, 127.2, 128.3, 129.3, 132.5, 138.3, 160.8, 161.5. HRMS-FAB *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₁H₂₆NO₃ 340.1913; encontrado 340.1889.

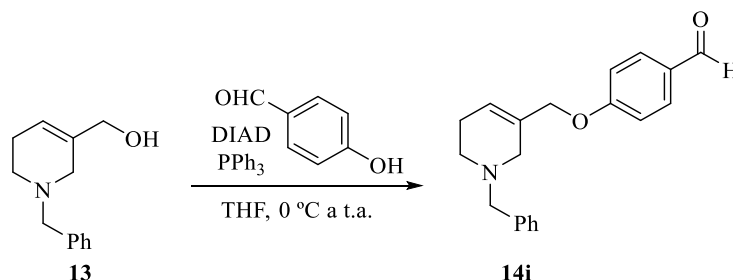


4-((1-Bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metoxi)benzonitrilo (14g): Siguiendo el protocolo general, 0.22 g de **14g** (66%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de la reacción de **13** (0.22 g, 1.38 mmol) y 0.15 g de 4-cianofenol (1.30 mmol). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (6:1). **3g**: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.22 (br, 2H), 2.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.03 (br, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.88 (br, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 25.9, 49.3, 53.3, 62.7, 71.1, 104.1, 115.5, 119.3, 125.2, 127.2, 128.4, 129.2, 131.6, 134.0, 138.1, 162.1. HRMS-EI *m/z*: [M]⁺ calculado para C₂₀H₂₀N₂O 304.1576; encontrado 304.1580.

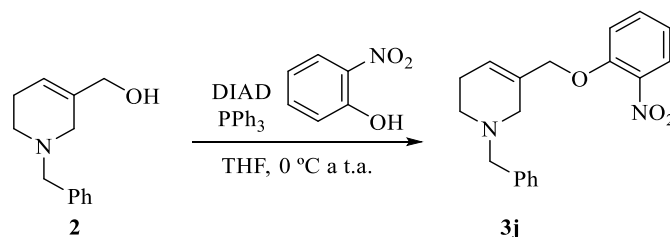


tert-Butil(2-((1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metoxi)fenil)carbamato (14h):

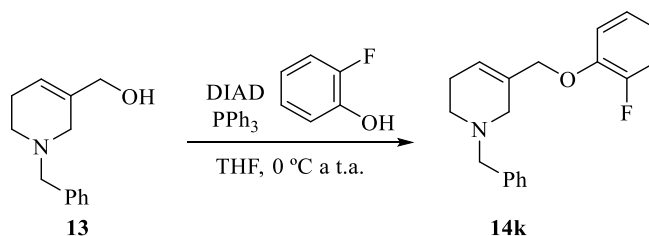
Seguendo el protocolo, 0.15 g de **14h** (38%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de la reacción de **13** (0.21 g, 1.03 mmol) y 0.26 g de *N*-Boc-2-aminofenol (1.24 mmol). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (6:1). **14h**: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.54 (s, 9H), 2.22 (br, 2H), 2.57 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 5.87 (br, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 7.05 (br, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.32 (m, 4H) 8.08 (br, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 25.8, 28.5, 49.2, 53.5, 62.8, 71.4, 80.4, 111.4, 118.2, 121.3, 122.3, 124.7, 127.3, 128.3, 128.4, 129.3, 132.2, 138.0, 146.7, 152.9. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₄H₃₁N₂O₃ 395.2335; encontrado 395.2331.



4-((1-Bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)metoxi)benzaldehido (14i): Seguendo el protocolo, 0.04 g de **14i** (50%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **13** (0.05 g, 0.25 mmol) y 36.6 mg de 4-hidroxibenzaldehido (0.30 mmol). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (6:1). **14i**: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.23 (br, 2H), 2.58 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.91 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 9.88 (s, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 25.9, 49.4, 53.4, 62.8, 71.1, 115.1, 125.1, 127.3, 128.4, 129.3, 130.1, 131.8, 132.1, 138.2, 164.0, 191.0. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₂₀H₂₂NO₂ 308.1651; encontrado 308.1648.

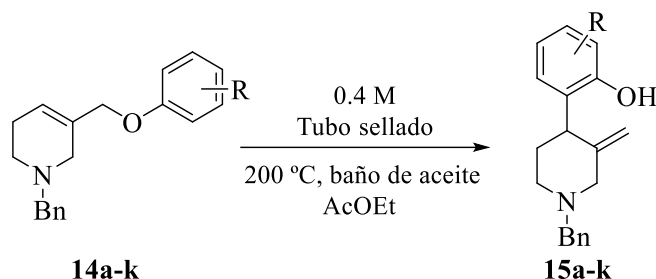


1-Bencil-5-((2-nitrofenoxi) metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (14j): Siguiendo el protocolo general, 0.23 g de **14j** (56%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **13** (0.26 g, 1.27 mmol) y 0.21 g (1.52 mmol) de 2-nitrofenol. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (4:1). **14j**: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.22 (br, 2H), 2.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.49 (td, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 25.8, 49.3, 53.2, 62.7, 72.1, 114.8, 120.4, 124.9, 125.7, 127.2, 128.4, 129.3, 131.3, 134.1, 138.1, 139.9, 152.1. HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₁N₂O₃ 325.1552; encontrado 325.1545.

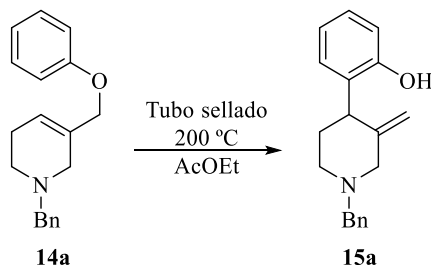


1-Bencil-5-((2-fluorofenoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (14k): Siguiendo el protocolo, 0.08 g de **14k** (54%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **13** (0.49 mmol) y 65.9 mg (0.59 mmol) de 2-fluorofenol. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (6:1) **14k**: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.20 (br, 2H), 2.56 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.88 (br, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.94 (td, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.33 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ : 25.8, 49.3, 53.4, 62.7, 72.3, 115.8 (d, $J = 1.9$ Hz), 116.3 (d, $J = 18.4$ Hz), 121.4 (d, $J = 6.8$ Hz), 124.2 (d, $J = 4.0$ Hz), 124.6, 127.2, 128.3, 129.3, 132.3, 138.2, 146.8 (d, $J = 10.5$ Hz), 153.0 (d, $J = 244.1$ Hz). HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ calculado para C₁₉H₂₁FNO 298.1607; encontrado 298.1598.

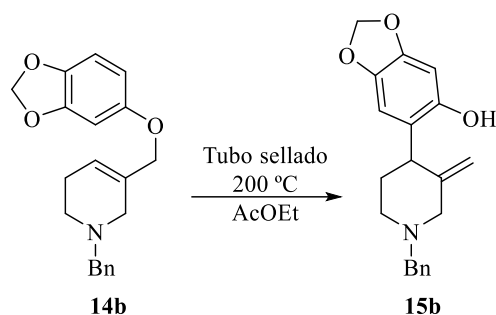
Procedimiento general para la C-4 arilación de piperidinas via un arreglo de Claisen.



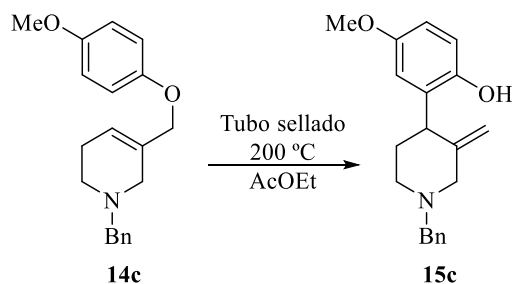
En un tubo sellado se coloca una solución 0.4 M de los correspondientes alilariléteres **14 a-k** (preparados previamente mediante el protocolo de reacción de Mitsunobu) en AcOEt grado reactivo. La solución de **15 a-k** se calienta a 200 °C en un baño de aceite con mediana agitación. La mezcla de reacción es monitoreada por TLC, una vez observado el mayor consumo de materia prima la mezcla es enfriada y concentrada mediante presión reducida para su purificación por columna cromatográfica.



2-(1-Bencil-3-metilenpiperidin-4-il)fenol (15a): Siguiendo el protocolo general, **14a** (0.04 g, 0.14 mmol) se empleó para obtener 6.0 mg de **15a** (15 %) después de 8h de reacción. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (4:1) obteniendo a **15a** como un aceite amarillo y recuperando materia prima (50%). **15a**: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.89 (m, 1H), 2.14 (qd, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.10 (aparente d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.61 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.67 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (aparente t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.35 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 30.7, 43.1, 53.3, 60.4, 62.7, 110.8, 116.8, 120.9, 127.5, 128.1, 128.1, 128.5, 129.4, 129.6, 137.3, 145.3, 154.0. HRMS-EI *m/z*: [M]⁺ calculada para C₁₉H₂₁NO 279.1623; encontrada 279.1616.

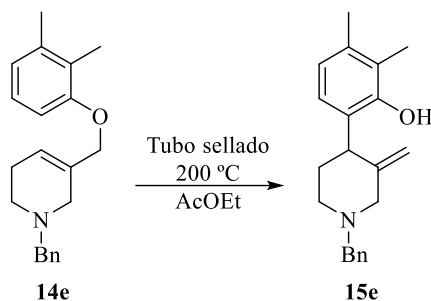


6-(1-Bencil-3-metilenpiperidin-4-il)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ol (15b): Siguiendo el protocolo general para el arreglo de Claisen, 0.03 g de **15b** (78%) se obtuvieron como un aceite café después de 2h de calentamiento, a partir de **14b** (0.04 g, 0.12 mmol). El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (5:1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.81 (m, 1H), 2.04 (qd, *J* = 12.3, 4.1 Hz, 1H), 2.30 (aparente t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.09 (aparente d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 5.88 (m, 2H), 6.41 (br, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.34 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 31.1, 42.3, 53.6, 60.6, 62.8, 99.1, 101.0, 108.4, 110.5, 120.2, 127.4, 128.4, 129.6, 137.2, 141.3, 145.6, 146.5, 148.6. HRMS-EI *m/z*: [M]⁺ calculado para C₂₀H₂₁NO₃ 323.1521; encontrado 323.1516.

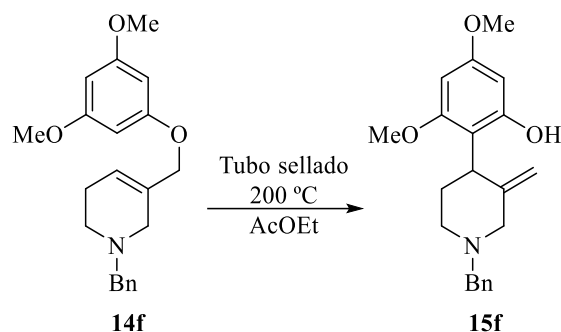


2-(1-Bencil-3-metilenpiperidin-4-il)-4-metoxifenol (15c): Siguiendo el protocolo general, 0.03 g de **15c** (61%) se obtuvieron a partir de **14c** (0.05 g, 0.16 mmol) después de 6h de reacción. El crudo se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (5:1) aislando a **15c** como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.85 (m, 1H), 2.11 (qd, *J* = 12.3, 4.0 Hz, 1H), 2.31 (td, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.09 (aparente d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 13.0

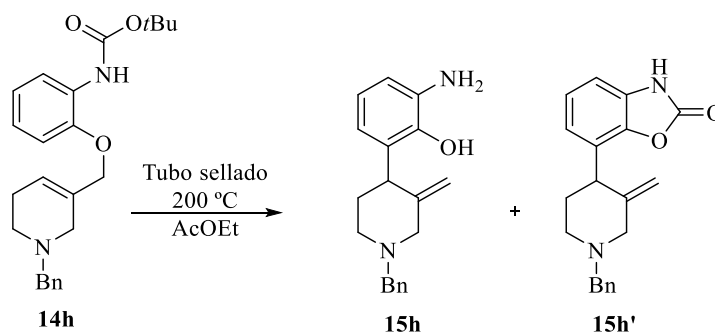
Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 4.42 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.67-6.71 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 4H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 31.0, 43.3, 53.5, 55.8, 60.7, 62.9, 110.4, 112.8, 114.9, 117.4, 127.4, 128.4, 129.4, 129.5, 137.7, 145.6, 147.9, 153.9.



6-(1-Bencil-3-metilenpiperidin-4-il)-2,3-dimetilfenol (15e): Siguiendo el protocolo, 0.01 g de **15e** (33%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **14e** (0.09 g, 0.29 mmol) después de 3h de calentamiento. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO_2 y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (5:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.86 (m, 1H), 2.13 (dd, $J = 12.8, 4.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.31 (aparente dd, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 1H), 2.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.08 (aparente d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.64 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.50 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 4H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 12.0, 20.2, 30.9, 43.9, 53.6, 60.5, 62.8, 110.7, 122.2, 123.9, 125.1, 125.8, 127.3, 128.4, 129.4, 136.6, 137.8, 145.5, 151.9.



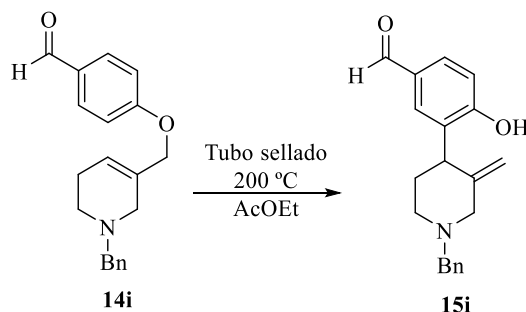
2-(1-Bencil-3-metilenpiperidin-4-il)-3,5-dimetoxifenol (15f): Siguiendo el protocolo, 0.03 g de **15f** (58%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **14f** (0.05 g, 0.15 mmol) después de 6h de reacción. El crudo se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (5:1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.77 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 2.27 (td, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.54 (aparente dd, *J* = 12.5, 2.0 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.09 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 6.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 29.5, 35.1, 52.6, 55.4, 55.9, 59.7, 62.6, 91.6, 95.2, 109.5, 110.5, 127.5, 128.5, 129.5, 137.3, 144.8, 156.4, 158.7, 159.9.



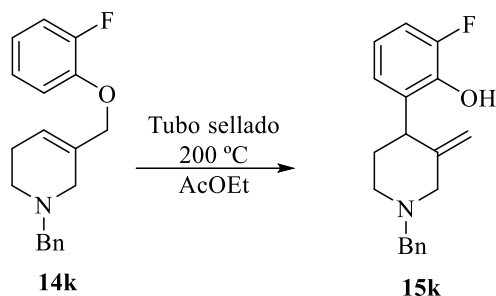
2-Amino-6-(1-bencil-3-metilenpiperidin-4-il)fenol (15): Siguiendo el protocolo, 16.0 mg de **15h** (47%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **14h** (34.0 mg, 0.12 mmol) después de 1h de calentamiento. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (5:1). **15h**: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.90 (m, 1H), 2.16 (qd, *J* = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 2.32 (td, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.39 (aparente dd, *J* = 11.1, 5.8 Hz, 1H), 3.52 (d, *J*

= 12.0 Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.74 (aparente t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 4H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 30.3, 44.3, 52.9, 60.0, 62.6, 111.0, 115.3, 119.7, 121.0, 127.5, 128.3, 128.5, 129.5, 135.9, 137.2, 142.3, 145.0. HRMS-EI m/z : $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ 294.1732; encontrado 294.1732.

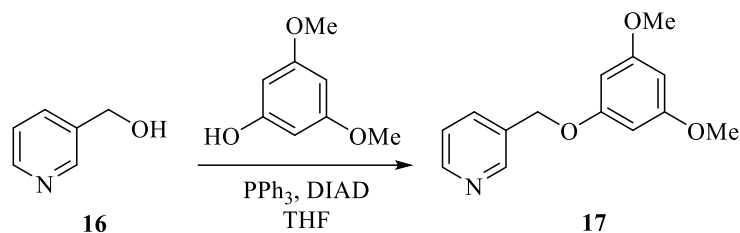
7-(1-Bencil-3-metilenpiperidin-4-il)benzo[*d*]oxazol-2(3H)-ona (15h'): Siguiendo el protocolo, 7.0 mg de **15h'** (20%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **14h'** (34.0 mg, 0.12 mmol) después de 1h de reacción. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.87 (m, 1H), 2.22 (qd, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 1H), 2.38 (td, $J = 11.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.47 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.65 (m, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (aparente t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J = 16.0, 7.5$ Hz, 4H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 31.3, 41.9, 53.5, 60.8, 62.7, 108.2, 110.7, 122.5, 124.1, 125.3, 127.4, 128.4, 129.5, 129.6, 129.6, 137.6, 142.4, 155.7. HRMS-EI m/z : $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ 320.1525; encontrado 320.1523.



3-(1-Bencil-3-metilenpiperidin-4-il)-4-hidroxibenzaldehido (15i): Siguiendo el protocolo, 2.0 mg de **15i** (5.0%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **14i** (36.0 mg, 0.12 mmol) después de 4h de reacción. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de SiO_2 y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (5:1). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.02 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.38 (td, $J = 11.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 3.63 (aparente d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 4H), 7.67-7.70 (m, 2H), 9.83 (s, 1H).

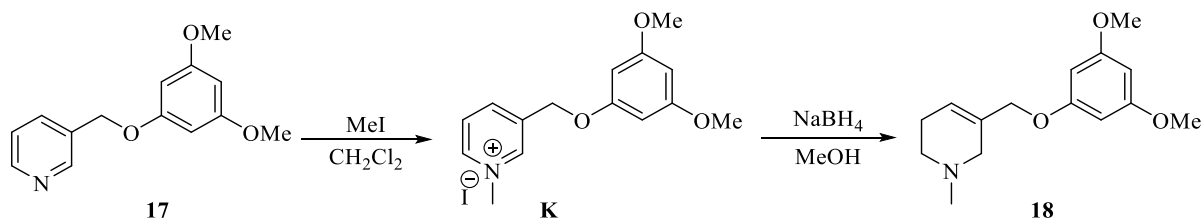


2-(1-Bencil-3-methilenpiperidin-4-il)-6-fluorofenol (15k): Siguiendo el protocolo, 8.0 mg de **15k** (15%) se obtuvieron como un aceite amarillo a partir de **14k** (53.0 mg, 0.18 mmol) después de 3h de reacción. El crudo se purificó por columna cromatográfica de SiO₂ y eluido con un sistema Hexano/AcOEt (5:1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.83 (m, 1H), 2.13 (qd, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.90 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.81 (aparente td, *J* = 7.9, 5.2 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.35 (dt, *J* = 14.5, 7.5 Hz, 4H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 31.0, 41.5, 53.3, 60.6, 62.6, 110.4, 113.7 (d, *J* = 18.4 Hz), 119.9 (d, *J* = 7.3 Hz), 124.5 (d, *J* = 3.1 Hz), 127.5, 128.4, 128.5, 128.9, 129.7, 131.0, 142.1 (d, *J* = 13.6 Hz), 151.6 (d, *J* = 235.6 Hz).

Síntesis del Flavopiridol

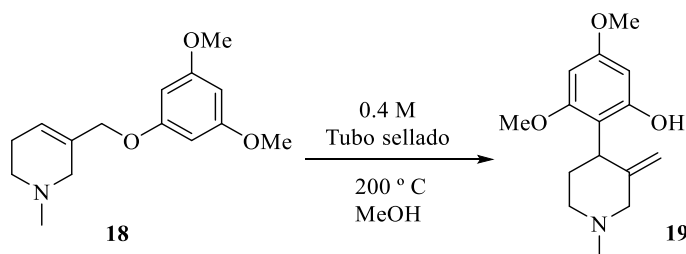
3-((3,5-Dimetoxifenoxi)metil)piridina (17): A una solución de 3-piridinmetanol **16** (5.0 g, 45.82 mmol), trifenilfosfina (14.42 g, 54.98 mmol) y 3,5-dimetoxifenol (8.48 g, 54.98 mmol) en THF anhidro (92.0 mL) a 0 °C se le añade DIAD (10.83 mL, 54.98 mmol). La mezcla de reacción es agitada durante 15 minutos a 0 °C, seguido de esto se lleva a temperatura ambiente y se monitorea por TLC. Una vez consumida la materia prima el disolvente se remueve mediante presión reducida, el residuo de reacción es tratado con una solución 1N de NaOH y la mezcla resultante es extraída empleando AcOEt (3x20 mL). Posteriormente, la fase orgánica se trata con Na₂SO₄ y concentrada a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica con SiO₂ con un sistema AcOEt/Hexano (4:1) para obtener a **17** como un aceite amarillo en un 88% de rendimiento.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 3.77 (s, 6H), 5.07 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.0, 5.0 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.61 (dd, *J* = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 55.5, 67.3, 93.8, 94.4, 124.3, 133.7, 137.1, 147.2, 147.7, 160.1, 161.7.

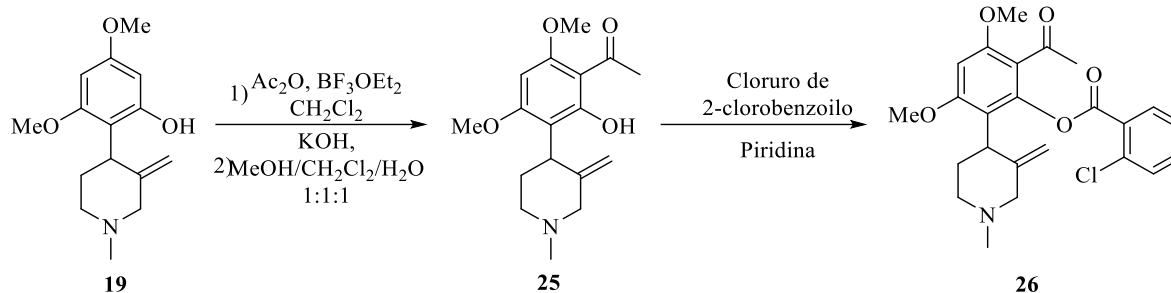


5-((3,5-Dimetoxifenoxi)metil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (18): A una solución de la piridina **17** (1.95 g, 7.95 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) se le añade gota a gota yodometano (0.64 mL, 10.34 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se mantiene en agitación durante toda la noche observando la formación de la sal de piridinio **K** como un sólido blanco el cual se filtra y lava con CH₂Cl₂. Posteriormente, se prepara una

suspensión de la sal **K** (1.60 g, 4.29 mmol) en MeOH grado reactivo (30 mL). La suspensión se enfría a una temperatura de 0 °C y se le adiciona en porciones NaBH₄(0.36g 9.44 mmol) durante 15 minutos. Una vez completada la adición la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante toda la noche. Finalizada la reacción, el metanol se evapora mediante presión reducida y el residuo se trata con una solución 1 N de NaOH (15 mL). La fase acuosa es extraída con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL), la fase orgánica es separada, secada con Na₂SO₄ y concentrada para su purificación. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica de SiO₂ con un sistema and AcOEt/ Acetona/ Hexano (1:1:3) obteniendo 0.68 g (60%) de **18** como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.25 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.51 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.99 (br, 2H), 3.75 (s, 6H), 4.36 (s, 2H), 5.85 (br, 1H), 6.07 (s, 1H), 6.86 (br, 2H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 26.1, 46.0, 51.8, 55.3, 55.4, 70.9, 93.1, 93.6, 123.8, 132.5, 160.8, 161.5. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ calculado para C₁₅H₂₂NO₃ 264.15997; encontrado 264.1600.

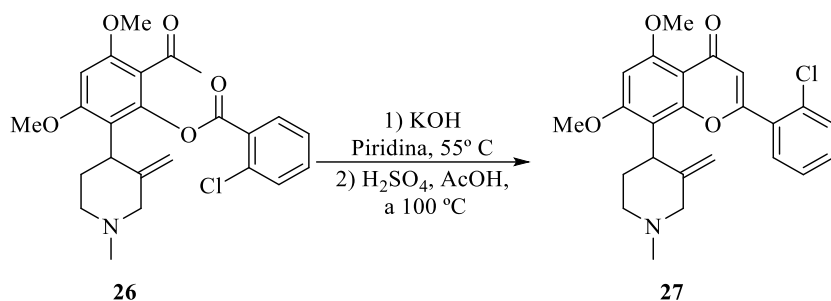


3,5-Dimetoxi-2-(1-metil-3-metilenpiperidin-4-il)fenol (19): En un tubo sellado se coloca una solución 0.4 M del alilariléter **18** (0.20g, 0.76 mmol) en MeOH (grado reactivo). La solución es agitada y calentada a 200 °C empleando un baño de aceite durante 3 h. Terminado ese tiempo la mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente y concentrada mediante presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna con un sistema AcOEt/MeOH (10:0.5) obteniendo 0.07 g (35%) de **19** como un aceite amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.72 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 4.0 (br, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 6.10 (s, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ: 28.8, 35.0, 45.4, 55.3, 55.5, 55.9, 62.1, 91.2, 95.0, 108.6, 110.8, 143.1, 156.6, 158.8, 159.8. HRMS-EI *m/z*: [M]⁺ calculado para C₁₅H₂₁NO₃ 263.1521; encontrado 263.1516.



2-Acetil-3,5-dimetoxi-6-(1-metil-3-metilenpiperidin-4-il)fenil 2-clorobenzoato (26): A una solución de BF_3OEt_2 (0.66 mL, 5.32 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL) enfriada a 0°C , bajo una atmósfera de argón se le añade gota a gota AcOH (0.52 mL, 5.32 mmol). La mezcla de reacción es agitada durante 5 min y seguido de esto se añade una solución de **19** (0.10 g, .38 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6 mL). La mezcla formada se lleva a temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante toda la noche. Posteriormente, la reacción se trata con una solución saturada de Na_2CO_3 (5 mL) y extraída con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La fase orgánica se trata con Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para la siguiente etapa. El crudo de reacción sin purificar se disuelve en 4 mL de un sistema 1:1:1 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$), seguido de esto la solución es enfriada con un baño de hielo y se le adiciona KOH (53.3 mg, 0.95 mmol). Luego de la adición, la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y es agitada durante 2h. Terminado el tiempo de reacción, el disolvente es evaporado y se adiciona 3 mL de H_2O . La fase acuosa es extraída con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL), la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y concentrada mediante presión reducida obteniendo a **25** como un aceite amarillo. Seguido de esto el crudo de reacción sin purificar de **25** (0.08 g, 0.28 mmol) se disuelve en piridina (2.8 mL) y se lleva a una temperatura de 0°C bajo una atmósfera de argón. Luego, se añade gota a gota el cloruro de 2-clorobenzoilo (0.11 mL, 0.84 mmol) a la mezcla de reacción manteniendo la agitación durante toda la noche. Finalmente, la reacción se trata con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 , la fase acuosa se extrae utilizando CH_2Cl_2 (3 x 5 mL), se lava con H_2O ($\times 1$) y Brine ($\times 1$). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida para su purificación. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica con un sistema AcOEt/MeOH (10:0.5) obteniendo 0.07 g (60%) de **26** como un aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.72 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.98 (br, 1H), 3.12 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 13.0$

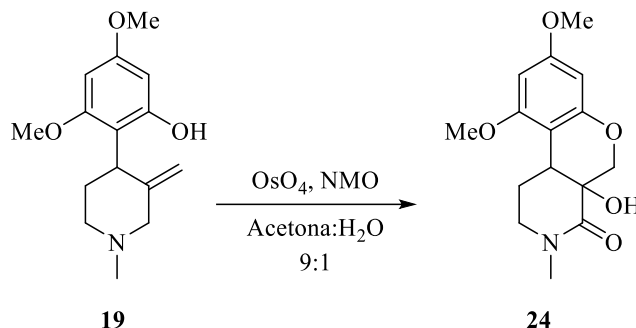
Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 4.47 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.46 (br, 2H), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 27.4, 32.1, 38.5, 43.9, 55.4, 55.8, 56.0, 61.5, 93.8, 112.0, 115.3, 117.1, 127.1, 129.7, 131.0, 132.0, 133.1, 133.6, 138.4, 147.5, 158.2, 161.1, 164.0, 200.2.



2-(2-Clorofenil)-5,7-dimetoxi-8-(1-metil-3-metilenpiperidin-4-il)-4H-cromen-4-ona

(27): A una solución del benzoato **26** (0.17 g, 0.38 mol) en piridina (0.7 mL) se le adiciona KOH pulverizado (0.05 g, 0.95 mmol) y se calienta a 55°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción que se torna de color negro es enfriada con un baño de hielo y tratada con una mezcla acida de H_2O (3 mL) y HCl concentrado (0.50 mL). La mezcla formada se agita durante 30 min y posteriormente basificada a un pH de 9 con una solución acuosa saturada de Na_2CO_3 . Posteriormente, la fase acuosa se extrae empleando CH_2Cl_2 (3×7 mL), la fase orgánica fue lavada con H_2O (x1) y Brine (x1), secada con Na_2SO_4 y concentrada mediante presión reducida. Obteniéndose un aceite amarillo el cual es sometido a la siguiente etapa de reacción sin purificar. El crudo de reacción se disuelve en una mezcla acida de compuesta por H_2SO_4 (0.05 mL) y AcOH glacial (5.20 mL) y se somete a calentamiento a una temperatura de 100°C durante 1.5 h. Terminado este tiempo la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se neutraliza mediante la adición de Na_2CO_3 hasta un pH de 9. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (3×7 mL), la fase orgánica se colecta, secada con Na_2SO_4 y concentrada a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante columna cromatográfica en un sistema AcOEt/MeOH (10:0.5) obteniendo 0.09 g (56%) of **27** como un aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.66 (aparente d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.46 (br, 1H), 2.66 (aparente q, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.95 (br, 1H), 3.08 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.11 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.43 (aparente t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H),

7.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 28.2, 37.7, 44.3, 55.8, 56.5, 62.1, 92.4, 109.1, 109.5, 113.8, 127.3, 131.0, 131.7, 131.8, 132.9, 157.0, 160.2, 160.2, 162.5, 178.0.



4a-Hidroxi-8,10-dimetoxi-3-metil-1,2,3,4a,5,10b-hexahidro-4H-chromeno[3,4-c]

piridin-4-on (24): A una solución de la 4-arylpiridina **19** (20.0 mg, 0.08 mmol) y NMO (56.0 mg, 0.48 mmol) en un sistema acetona: H_2O (9:1, 2.5 mL) a 0 °C se le añade una solución 0.1M de OsO_4 en *t*-BuOH (0.08 mL, 0.008 mmol) en cantidades catalíticas. Seguido de esto la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se deja en agitación durante toda la noche. Una vez consumida la materia prima el disolvente se evapora mediante presión reducida y el crudo obtenido se trata con una solución saturada de Na_2CO_3 (2 mL). La mezcla resultante se extrae empleando CH_2Cl_2 (3 x 5 mL), la fase orgánica se trata con Na_2SO_4 y se concentra para su purificación. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica con un sistema AcOEt /Hexano (1:4) obteniendo 14 mg (63%) de **24** como un aceite amarillo. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (aparente qd, $J = 13.2, 5.1$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H), 3.21 (aparente t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.57 (br, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.08 (br, 2H), 6.09 (br, 2H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ : 28.5, 34.7, 35.4, 48.8, 55.5, 55.5, 68.2, 69.5, 92.4, 93.3, 103.9, 154.3, 159.1, 160.2, 171.3. HRMS-FAB m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ 294.1341; encontrado 294.1336.

REFERENCIAS

- ¹ Antermite, D.; Affron, D. P.; Bull, J. A. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3948–3952.
- ² Kerru, N.; Gummidi, L.; Maddila, S.; Gangu, K. K.; Jonnalagadda, S. B. *Molecules* **2020**, *25*, 1909.
- ³ Njardarson, J. T.; Smith, D. T.; Vitaku, E. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- ⁴ Harriman, G. C. B.; Shao, J.; Luly, J. R. *Tetrahedron Letters* **2000**, *42*, 8853–8856.
- ⁵ Khadem, S.; Marles, R. J. *Molecules* **2012**, *17*, 191-206.
- ⁶ Ahn, Y. M. et al. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 702–713.
- ⁷ Jain, S. K.; Bharate, S. B.; Vishwakarma, R. A. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **2012**, *12*, 632-649.
- ⁸ Naik, R. G.; Kattige, S. L.; Bhat, S. V.; Alreja, B.; de Souza, N. J.; Rupp, R. H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2081-2086.
- ⁹ Tabaka, A. C.; Murthi, K. K.; Pal, K.; Teleha, C. A. *Organic Process Research & Development* **1999**, *3*, 256–259.
- ¹⁰ Kim, K. S.; Sack, J. S.; Tokarski, J. S.; Qian, L.; Chao, S. T.; Leith, L.; Kelly, Y. F.; Misra, R. N.; Hunt, J. T.; Kimball, S. D.; Humphreys, W. G.; Wautlet, B. S.; Mulheron, J. G.; Webster, K. R. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4126-34.
- ¹¹ Murthi, K. K & et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2000, *10*, 1037-1041.
- ¹² a) Boice, G. N. et al *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11367–11374. b) Corley, E. G.; Murry, J. A.; Savarin C.; Holko, J.; Boice, G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5120-5123.
- ¹³ Topczewski, J., Cabrera, P., Saper, N.; Sandford, M. S. *Nature*. **2016**, *531*, 220–224.
- ¹⁴ Clemens, D.H.; McElvain, S.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3915–3923.
- ¹⁵ Ito, H.; Taguchi, T. *The Claisen Rearrangement: Methods and Applications: Aliphatic and Aromatic Claisen Rearrangement*; Ed. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2007**; pp. 86-116.
- ¹⁶ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part A. Structure and Mechanism*; Ed. Springer, **2007**; pp. 934-935.
- ¹⁷ Rapoport, H.; Cooper, G. K.; Gless, R. D.; Plattner, J. J. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 303-311.

-
- ¹⁸ a) Adusumilli, S.; Sankuratri, N.; Paturu K. *Tetrahedron*. **1995**, *51*, 1809-1816. b) Luc, G.; Vroni, H.; Titus, J. *Tetrahedron*. **1998**, *54*, 11899-11906.
- ¹⁹ a) White, W. N.; Slater, C. D. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3631–3638; b) Gozzo, F. C.; Fernandes, S. A.; Rodrigues, D. C.; Eberlin, M. N.; Marsaioli, A. J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5493-5499.
- ²⁰ Lourdasamy, E.; Tanveer-Mahammad, A. S.; Arumugan, S. *Organic Letters* **2005**, *7*, 5071-5074.
- ²¹ Fujii, H.; Ogawa, R.; Jinbo, E.; Tsumura, S.; Nemoto, T.; Nagase, H. *Synlett* **2009**, *14*, 2341–2345.
- ²² Winkler J. D.; Axten, J.; Hammach, A. H.; Kwak, Y.S.; Lengwelier, U. Lucero, M.J.; Hoku, K. N. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7045-7056.