



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**ESTRATEGIAS SINTÉTICAS PARA LA PREPARACIÓN DE  
ALCALOIDES ESPIROCÍCLICOS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA**

**PRESENTA:**

**MÓNICA MARIELA CARRILLO LÓPEZ**



**Ciudad Universitaria, Cd. Mx.,**

**Junio de 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:**                   **Profesor:** José Manuel Méndez Stivalet

**VOCAL:**                           **Profesor:** José Federico del Río Portilla

**SECRETARIO:**               **Profesor:** Alejandro Cordero Vargas

**1er. SUPLENTE:**           **Profesor:** Daniel Méndez Iturbide

**2° SUPLENTE:**               **Profesor:** Aldo Arellano Hernández

**LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: INSTITUTO DE QUÍMICA UNAM,  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 2-2.**

**ASESOR**

**Dr. Alejandro Cordero Vargas**

**SUPERVISOR TÉCNICO**

**M. en C. Eduardo Peralta Hernández**

**SUSTENTANTE (S):**

**Mónica Mariela Carrillo López**

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la mejor educación, por las personas que me permitió conocer y porque siempre será un honor ser parte de esta institución.

Al instituto de Química, por la oportunidad de realizar dentro de sus instalaciones mi trabajo de tesis, así como a toda la infraestructura a la que he tenido acceso, las cuales facilitaron la culminación de este proyecto.

A las técnicas de RMN Q. María de los Ángeles Peña González y a la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar por su apoyo en los diferentes análisis espectroscópicos de RMN

A la Facultad de Química, por todo la educación que me brindó, por todos y cada uno de los profesores que la conforman y que hicieron de este camino un experiencia única.

Al Jurado, por las aportaciones hechas a este trabajo, y porque tuve la fortuna de ser su alumna y aprender un poco más.

A DGAPA-UNAM (proyecto número IN202915) por la beca otorgada.

A CONACyT (proyecto número 219925) por financiamiento para el laboratorio.

***“Festina Lente”***

# ÍNDICE

Abreviaturas y acrónimos .....	5
I. Introducción.....	6
II. Antecedentes.....	7
i) Alcaloides y su importancia .....	7
ii) Alcaloides espirocíclicos y azaespirocíclicos.....	8
a) Condensaciones aldólicas .....	9
b) Procesos basados en metales de transición .....	9
c) Reacciones de Diels-Alder .....	10
iii) Síntesis de espirociclos.....	11
a) Ciclación electrofílica de un alqueno sobre un intermediario acilnitroso (Kibayashi).....	12
b) Formación intramolecular de enamina (Forsyth).....	13
c) Ciclación de tipo aza-Michael (Zhao).....	13
d) Metátesis de cierre de ciclo (RCM, Wright) .....	14
e) Ciclación vía radicales libres .....	15
iv) Haliclorina .....	15
a) Síntesis asimétrica de la (+)-haliclorina (Danishefsky).....	16
b) Síntesis total de (±)-haliclorina (Heathcock).....	19
v) Radicales libres .....	20
a) Transposiciones radicalarias (transferencias intramoleculares 1,5 de hidrógeno).....	20
III. Objetivos .....	23
i) Objetivo general.....	23
ii) Objetivos particulares .....	23
IV. Resultados .....	24
a) Primera aproximación .....	24
a) Discusión de resultados de la 1ª ruta.....	24
b) Segunda aproximación .....	31
c) Discusión de resultados de la 2ª ruta.....	32
V. Conclusiones.....	37
VI. Parte experimental .....	38
VII. Anexo I.....	51
VIII. Referencias .....	57

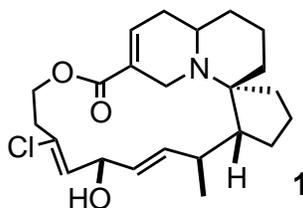
## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

$^{13}\text{C}$ RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
$^1\text{H}$ RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
AcOEt	Acetato de etilo
atm	Atmósferas
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butil-litio
CBr <sub>4</sub>	Tetrabromuro de carbono
CCF	Cromatografía en Capa Fina
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DIPA	Diisopropilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
Et <sub>3</sub> N	Trietilamina
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
MeOH	Metanol
mg	Miligramos
ml	Mililitros
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio
°C	Grados Celsius
PCC	Clorocromato de piridinio
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
S <sub>N</sub> 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilano
TBSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsilano
THF	Tetrahidrofurano
Δ	Calentamiento

## I. INTRODUCCIÓN

Los espirociclos son moléculas que han sido conocidas desde hace más de cincuenta años<sup>1</sup>; este tipo de compuestos se ha convertido en un objetivo muy importante para los químicos sintéticos, debido a sus variadas actividades biológicas,<sup>2</sup> aunado al reto que representa su síntesis.

Algunos ejemplos en donde los espirociclos se encuentran formando la estructura central en un alcaloide es la haliclorina (Figura 1), compuesto proveniente de la esponja marina llamada *Halichondria Okadai Kadota*, la cual presenta propiedades biológicas importantes, pudiendo prevenir o aminorar los efectos de enfermedades como la arteroesclerosis, así como una potente actividad antiinflamatoria. La haliclorina también ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de enfermedades cardíacas, específicamente la coronaria<sup>3</sup>



**Figura 1.** Haliclorina.

Para la síntesis de espirociclos se han desarrollado distintas metodologías como son: reacciones aldólicas, procesos basados en metales de transición, reacciones de Diels Alder y ciclaciones vía radicales libres, entre otros.

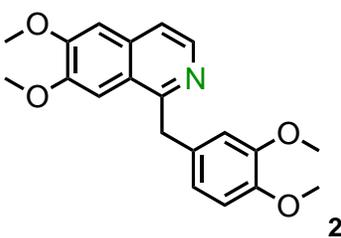
En este trabajo se presenta el desarrollo de una ruta sintética en la cual se implementaron reacciones iónicas como herramienta para la síntesis de un sustrato en el cual fuera posible llevar a cabo una reacción 1,5 de transferencia de hidrógeno para así generar un azaespirociclo.

## II. ANTECEDENTES

### i) ALCALOIDES Y SU IMPORTANCIA

Alcaloide es un término antiguo para el álcali vegetal que cubre una amplia gama de componentes de algunas plantas; éstos comprenden la clase más grande de productos vegetales y fueron las primeras sustancias químicas aisladas de esta fuente.

Los alcaloides se definen como productos vegetales y animales básicos de origen natural, que poseen un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico con actividades farmacológicas marcadas.<sup>4</sup> Un ejemplo clásico es la papaverina, un alcaloide aislado del opio y utilizado como antiespasmódico y vasodilatador (Figura 2).

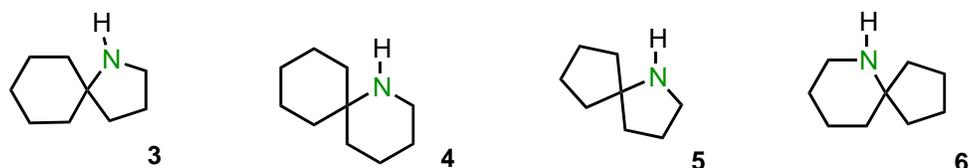


**Figura 2.** Alcaloide papaverina.

Históricamente, los extractos provenientes de plantas y animales eran la fuente de prácticamente todos los preparados medicinales. A través de los años y de los avances en el campo de la química y la medicina, los alcaloides se han convertido en objeto de estudio para ensayos clínicos, así como para la generación de rutas sintéticas para su obtención o la obtención de análogos, gracias a las actividades citotóxicas que presentan como agentes anticancerosos y antimicrobianos<sup>5</sup>.

Existen diferentes clasificaciones de los alcaloides, basadas en su biosíntesis, su origen, sus propiedades farmacológicas o su estructura. Dentro de esta última categoría, podemos resaltar a los alcaloides espirocíclicos, que contienen en su núcleo un anillo de 1-azaespiro[4.5]decano (**3**), 1-azaespiro[5.5]undecano (**4**), 1-azaespiro[4.4]nonano (**5**) y 6-azaespiro[4.5]decano (**6**), que han sido aislados de

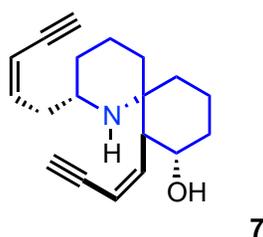
una amplia gama de fuentes biológicas, que van desde plantas, ranas hasta esponjas marinas.<sup>6</sup>



**Esquema 1.** Esqueletos básicos de distintos azaespirociclos.

## ii) ALCALOIDES ESPIROCÍCLICOS y AZAESPIROCICLICOS

Este tipo de compuestos han atraído la atención por el tipo de estructura que presentan<sup>7</sup> al tener un carbono cuaternario uniendo dos ciclos, lo que permite tener entre otras características una rigidez y rotación restringida favoreciendo un exceso enantiomérico en reacciones asimétricas,<sup>6</sup> así como la inhibición de la adhesión de células cancerosas durante el proceso de metástasis.<sup>3</sup> Un ejemplo de un alcaloide espirocíclico con propiedades citotóxicas es la (-)-histrionicotoxina, mostrada en la figura 3.



**Figura 3.** (-)- Histrionicotoxina, alcaloide espirocíclico que bloquea los receptores de acetilcolina.

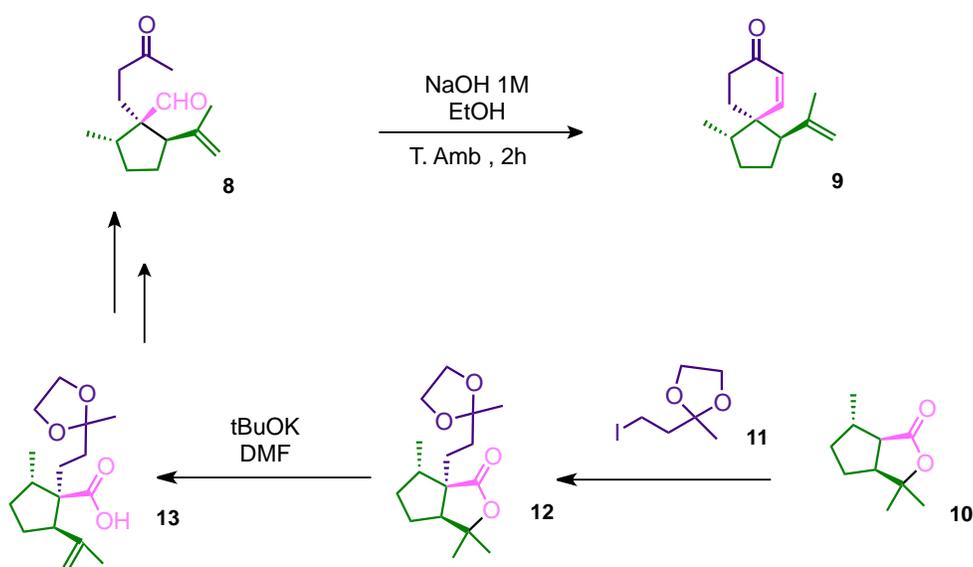
La síntesis de moléculas que contienen en su centro un espirociclo se pueden remontar a 1980, cuando Baeyer propuso el nombre de espirociclo para compuestos

bicíclicos teniendo dos anillos con un átomo de carbono en común<sup>8</sup>. Desde entonces se han implementado varias metodologías para su obtención.

A continuación, se exponen algunos ejemplos seleccionados con la finalidad de mostrar la variedad de métodos desarrollados para este fin.

### a) Condensaciones Aldólicas

Esta reacción fue utilizada para llegar a un intermediario para la síntesis total de la acorenona<sup>9</sup> (Esquema 2). Como puede observarse, la generación previa del centro cuaternario es crucial y se realiza mediante la alquilación de la lactona **10**, generando el compuesto **12**, que por medio de una eliminación da como resultado el ácido **13**, el cual mediante una serie de reacciones fue transformado en el aldehído **8**. Este último se empleó como materia prima para llevar a cabo la condensación aldólica intramolecular que permitió la formación del espirociclo **9**.



**Esquema 2.** Reacción aldólica utilizada por Mori y colaboradores.

### b) Procesos basados en metales de transición

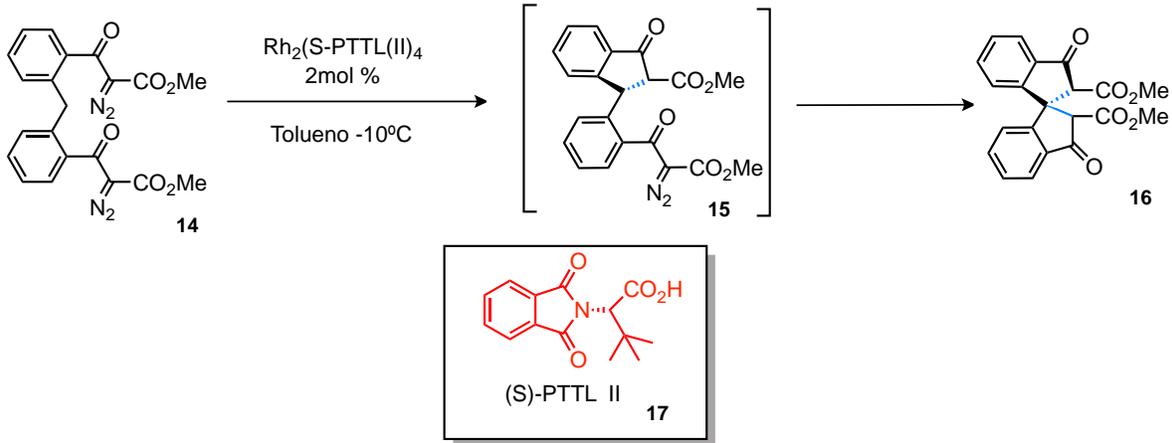
Las reacciones mediadas por metales de transición también han sido empleadas para este fin. Como se observa en el esquema 2, Hashimoto llevó a cabo una doble

?

?

á Pbg áz á r e í f Q, G Ag é R e g ű p b Q p é F f í R G P ű P Á G í é P P á R g e z ű b P é G Á G b G b é, á z R g , b p b p í é z b g é b z é z ű P b Q, ű C é q g é, á e P é Q G f p b Q a j é z ű Á G e Q

□  
□



□□□□□□□□

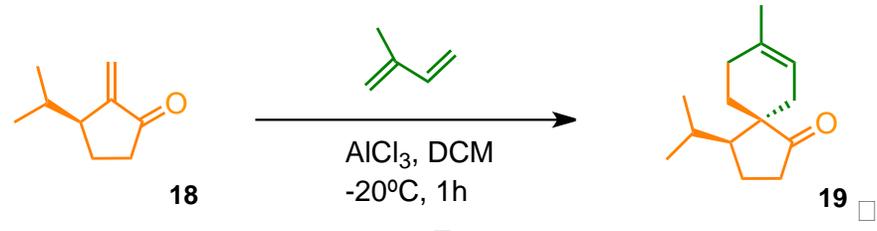
□ 506ec S □□□□ r (z ű P a p b P P a j , á Q P g R g e p é R f g ű é P y á f ű S, f Q x f g e p f g P b z □ □□□□□ □

□  
□

**b □□ R e S b t n ó e 5 r e □□ t e y 5 □□ y e . □□**

□ P e □ b é, á z z j G □ G ű F e p é R e g ű, g b é g b Q, b z ű ű □ b P P a j , (, Q ű □□ p b □□ í é z b g é □ b P b g f P b Q, ű C é S j G □, é r e G e p é R f g z J, á f p b □ b E a P □ G ű F e z p f a P R g z f □ f í f □ p a z f □□ P Á G í é □□□□□ □

□



□ 506ec S □□□□ e b é, á z p b □□ a Q □□ b g G ű F e p é R f g ű é E e p é S, f Q x f g e p f g P b z □ □□□□□ □

□

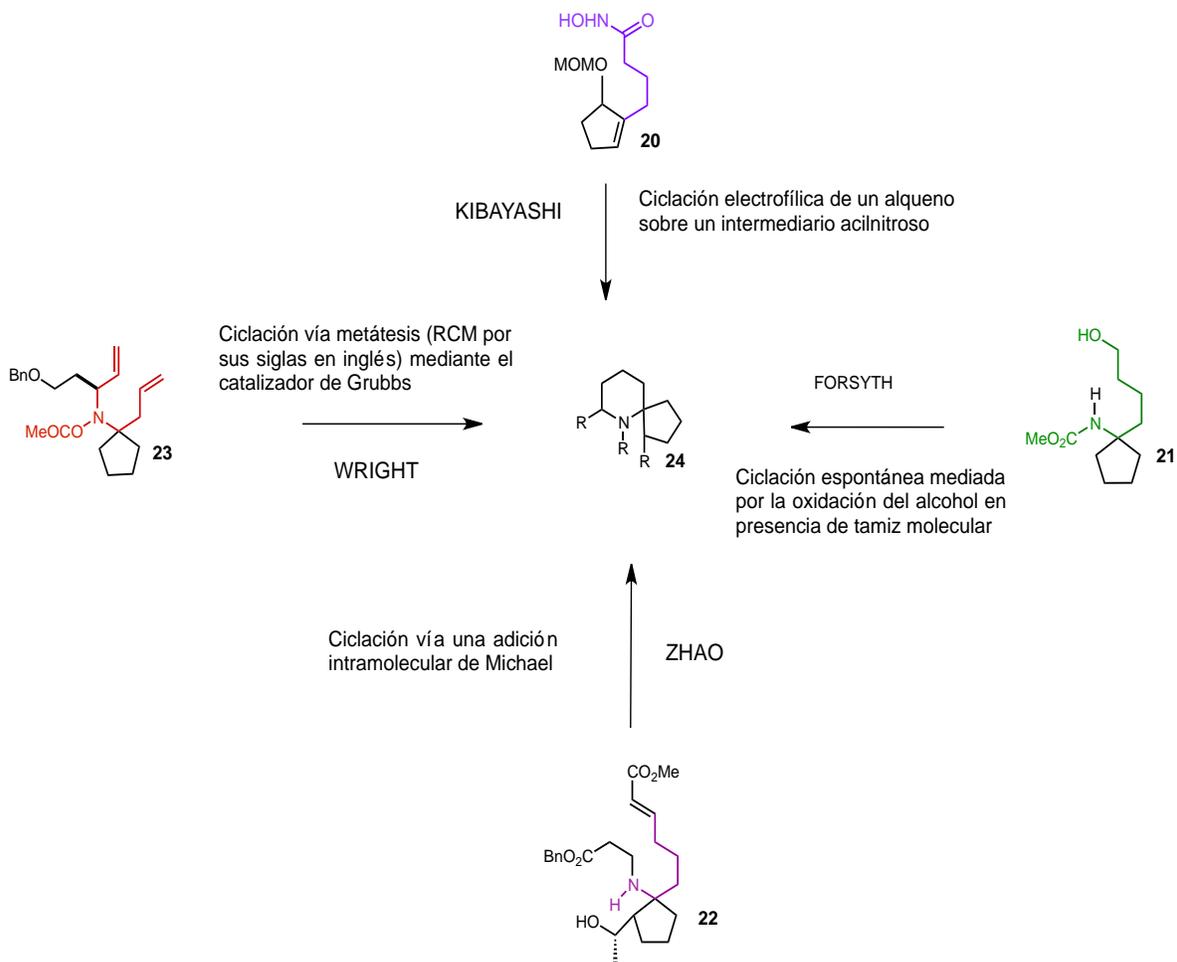
□ P ű P P f z P 20 é Q z f P b b í R Q P Á G □ P b y é z □ p b P é g f Q p f R e g é Q P z ű P a p b □ b P P a j , á Q P P á b í x e g f □□, f z P ű G, á z z p b b P ű G ű G e P p b P ű ű R ű b z □ P Á G □ P b □

?

incorpora un átomo de nitrógeno, representa un gran reto sintético y la necesidad de desarrollar nuevas rutas.

### **iii) Síntesis de Espirociclos**

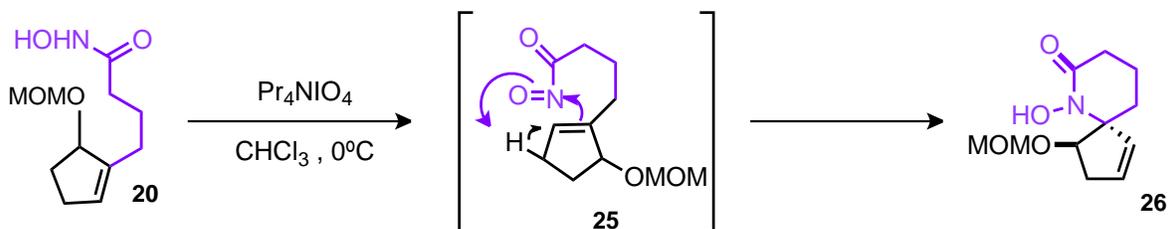
En el esquema 5 se presenta un pequeño resumen de algunas de las estrategias desarrolladas para la construcción de azaespirociclos, las cuales se discutirán brevemente a continuación.



**Esquema 5.** Diferentes métodos para la síntesis del aza-espirociclo.

### a) Ciclación electrofílica de un alqueno sobre un intermediario acilnitroso (Kibayashi)

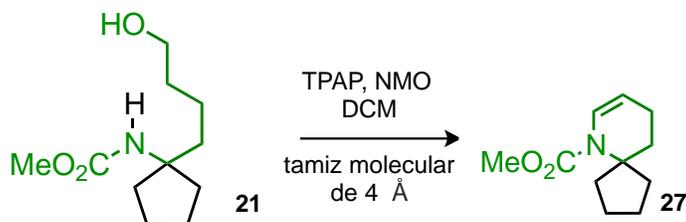
En el estudio que llevaron a cabo Kibayashi y colaboradores,<sup>12</sup> la formación del aza-espirociclo (**26**) se realizó a través de una reacción pericíclica de tipo eno, entre un alqueno y un intermediario acilnitroso (**25**) con un rendimiento del 82% (Esquema 6). El intermediario clave **25** se preparó por oxidación de del ácido hidroxámico con peryodato de tetrapropilamonio (Pr<sub>4</sub>NIO<sub>4</sub>).



**Esquema 6.** Obtención del centro aza espirocíclico por Kibayashi y colaboradores.

### b) Formación intramolecular de enamina (Forsyth)

Forsyth y colaboradores implementaron una condensación intramolecular entre un carbamato y un aldehído.<sup>13</sup> A partir del compuesto **21**, se realizó una oxidación del alcohol primario con perrutenato de tetrapropilamonio (TPAP) y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) en presencia de tamiz molecular (Esquema 7). De esta manera, el aldehído generado lleva a cabo una condensación con el átomo de nitrógeno del carbamato, formando la correspondiente enamina (**27**).



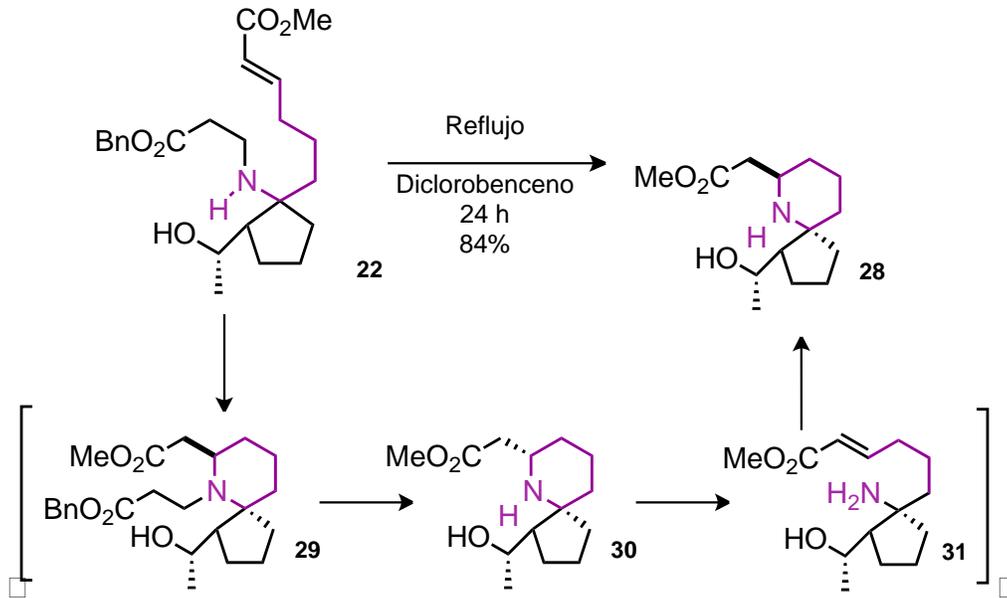
**Esquema 7.** Obtención del aza espirociclo mediante una ciclación espontánea.

### c) Ciclación de tipo aza-Michael (Zhao).

En la ruta sintética propuesta por Zhao y colaboradores,<sup>14</sup> la obtención del aza espirociclo se llevó a cabo mediante una adición intramolecular de tipo aza-Michael del compuesto **22**. La estereoquímica de la cadena lateral de éster **30** está favorecida termodinámicamente, de modo que la adición reversible de Michael (**31** a **29**) proporciona el diastereoisómero deseado (Esquema 8).

?

?



XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

506ec S (zrP a pb QÉ FÉ b PR f , á, Q í R g t y é f S, f G x f g é p f g b P

□

□

□

r (□□ ed e5t5 r e bte. . e r e b t b y n □ R □□ M. ti ad □□

□

Q D f p f G r f é p f R f g c g á y ñ S, f G x f g é p f g b P □ b P ñ x é P é p f b z G z é , á, Q , á z z C é

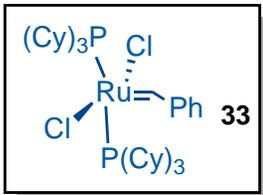
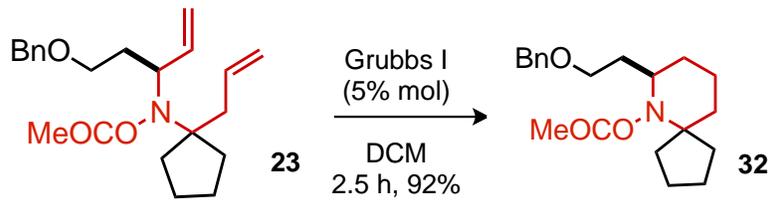
í b ñ ñ P a p b , á b g b p b , á Q e □ a R f g P G P á Q P b z á z q O P R é g e Q j f g é , á z z p b G z

é z a Q p b P a í á b í x g P R g í b p á p b Q é r é G é p f g b □ g x P p b □ T q b z b g é , á z □□□□□□

f x r b z a z p f P b b Q P R f , á, Q □□□□ b z G □□□□ p b g z p á á z í f □□ P Á G í é □□□□□

□

□



XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

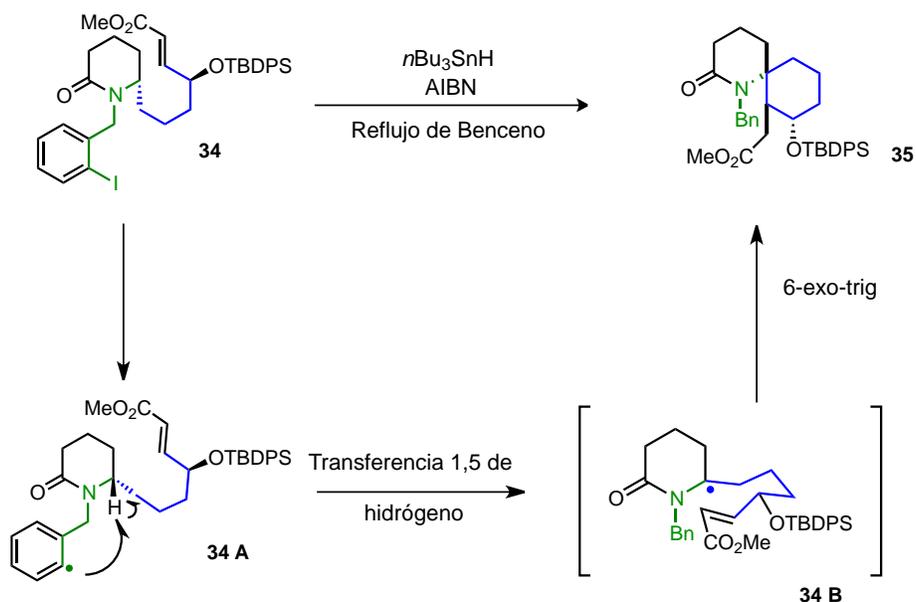
506ec S (zrP a pb QÉ FÉ b PR f , á, Q í b p á z r b b Q é r é G é p f g b □ g x P □

□

?

### e) Ciclación vía radicales libres

El siguiente es un ejemplo de una cascada que involucra la generación inicial de un radical aromático muy inestable **34A**, que lleva a cabo una transferencia 1,5 de hidrógeno (1,5 H-T), dando lugar al intermediario **34B**. Posteriormente, este radical realiza una ciclación 6-*exo-trig* para dar lugar al compuesto aza espirocíclico **35** (Esquema 10).<sup>16</sup>



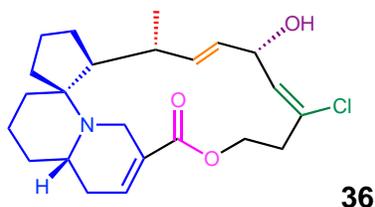
**Esquema 10.** Ciclaciones utilizadas por Sato y colaboradores en 2016.

Este tipo de aza- espirociclos han sido el objetivo de diversas estrategias de síntesis, ya que se encuentran dentro de alcaloides que poseen actividad farmacológica muy importante. Un ejemplo de estos alcaloides es la haliclorina, cuyas características se mencionarán a continuación.

### iv) HALICLORINA

Como parte de una extensa búsqueda de compuestos biológicamente activos en organismos marinos, se recolectó un gran lote de la esponja negra *Halichondria Okadai Kadota* en aguas japonesas.<sup>3</sup> A partir de ésta, se aisló el alcaloide llamado

(+)-haliclorina (**36**), que está conformado por centro espiroquinazolínico (en azul) en donde está contenido un aza-espirociclo con una cadena que va del ciclopentano del aza espirociclo hasta el heterociclo. Esta estructura está además decorada por otros grupos funcionales como un éster (rosa), un alcohol (morado), alqueno (naranja) y un haloalqueno (verde). Finalmente, cinco centros estereogénicos completan esta compleja estructura (Figura 4).



**Figura 4.** (+)-Haliclorina.

Este alcaloide ha atraído la atención de la comunidad científica por las propiedades biológicas que ya se mencionaron anteriormente. Además, en el ámbito sintético ha representado un reto y se ha determinado que el objetivo principal es la construcción del centro de espiroquinazolina.<sup>17</sup>

La síntesis de este alcaloide ha sido reportada en dos ocasiones, la primera vez por Danishefsky y colaboradores,<sup>18,19,20</sup> siendo ésta una síntesis asimétrica. Más tarde, Heathcock y su equipo de trabajo reportaron la síntesis total de ( $\pm$ )-haliclorina<sup>3</sup>. A continuación, se hará un resumen de ambas síntesis haciendo enfoque en los pasos clave de cada ruta sintética.

#### **a) Síntesis asimétrica de la (+)-haliclorina (Danishefsky)**

El éxito de la ruta desarrollada por Danishefsky (Esquema 11) fue el implementar un inductor quiral que durante el desarrollo de dicha ruta permitió la obtención estereoselectiva de la (+)-haliclorina.

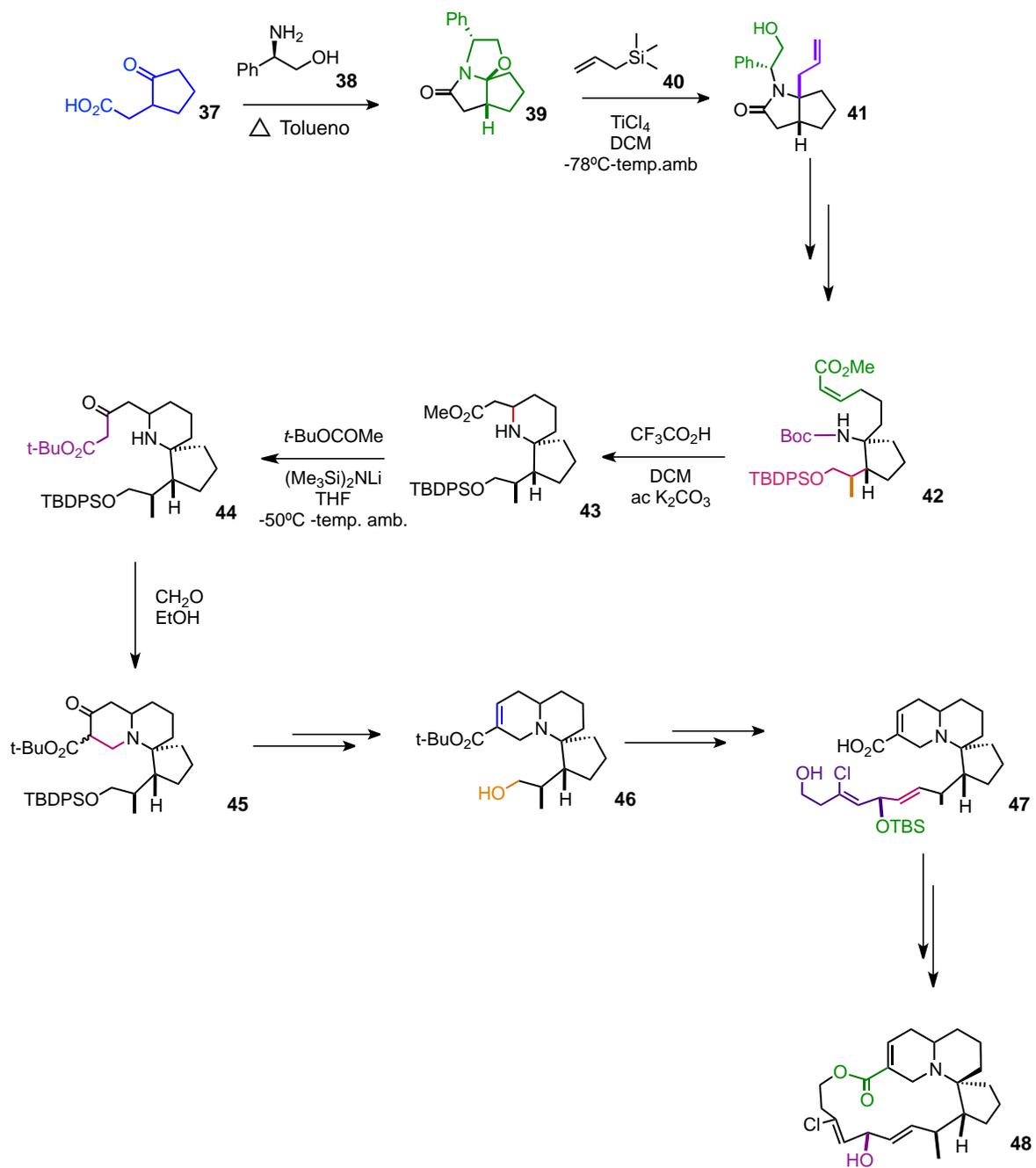
El primer objetivo de la síntesis fue la obtención de la lactama de Meyers **39** a partir de la condensación del  $\gamma$ -ceto ácido **37** con D-(-)-fenilglicinol **38**, utilizado como

inductor quiral. Posteriormente, se obtuvo la lactama bicíclica **41** mediante la adición diastereoselectiva de alliltrimetilsilano en presencia de un ácido de Lewis.

Por medio de una serie de pasos, que incluyeron la remoción del inductor quiral, una metilación estereoselectiva de la lactama bicíclica (naranja), la apertura del anillo lactámico y una homologación de la cadena alílica (verde) con (Z)-3-yodoacrilato de metilo, se obtuvo el compuesto **42**.

En una de las etapas clave de la síntesis, el espirociclo **43** fue obtenido por medio de una reacción intramolecular de tipo aza-Michael (rojo), consecuencia de la desprotección del nitrógeno. A continuación, mediante una condensación de Claisen (morado) se obtuvo el  $\beta$ -cetoéster **44**, el cual fue transformado en el centro espiroquirazolínico **45** a través de una reacción de Mannich. A partir de **45** se llevó a cabo la formación de la insaturación (azul) mediante un complejo de zirconio, para continuar con la desprotección selectiva (naranja) con ácido fluorhídrico del grupo TBDPS y así obtener el alcohol **46**, que fue el punto de partida para la elongación de la cadena y la obtención de **47**.

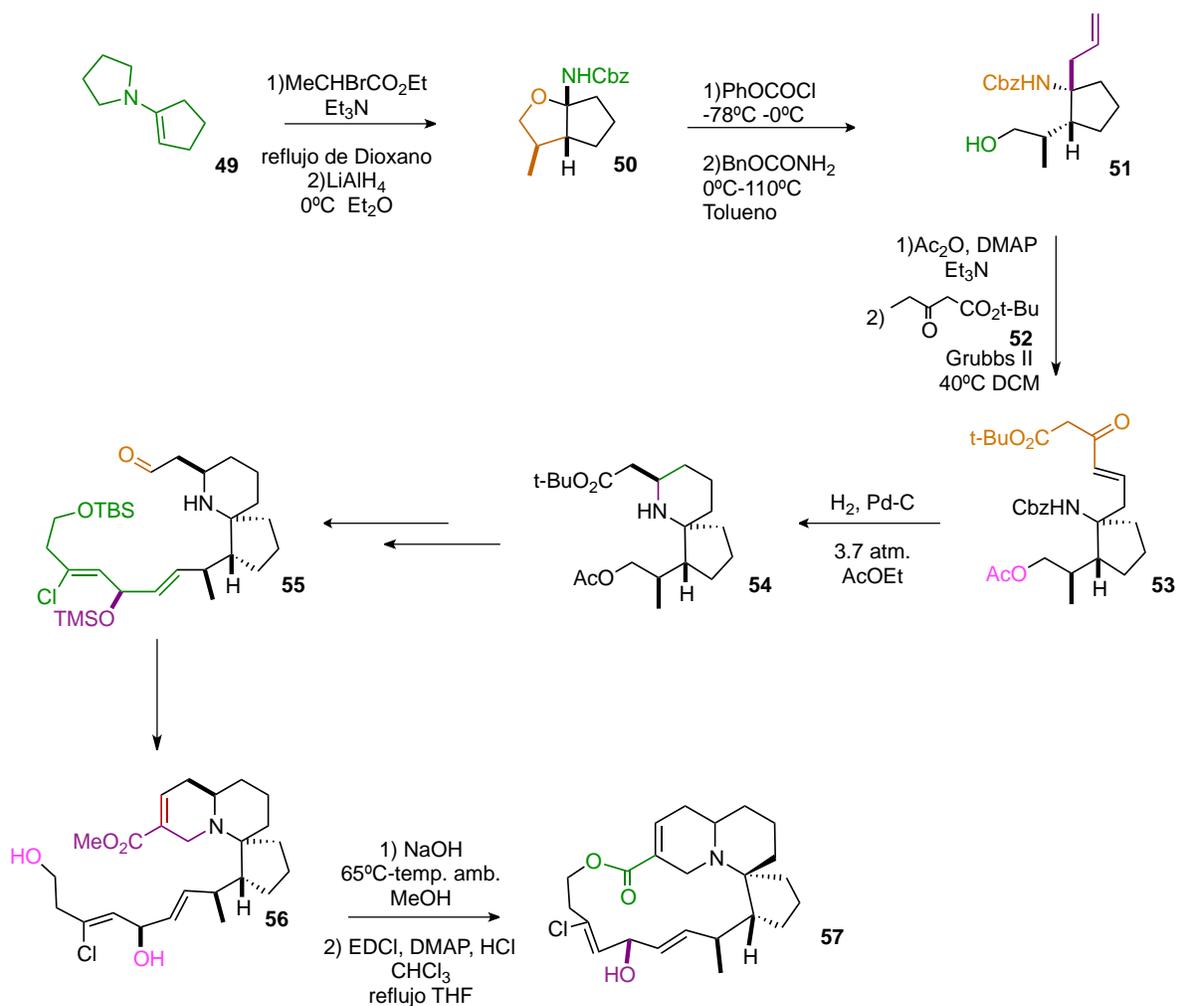
Finalmente, a partir del compuesto **47** se llevó a cabo una macrolactonización (verde) y la desprotección del grupo hidroxilo (morado) para obtener finalmente la (+)-haliclorina **48**.



**Esquema 11.** Resumen de la síntesis de la (+)-haliclorina de Danishefsky.

## b) Síntesis total de (±)-haliclorina (Heathcock)

Para esta síntesis, se comenzó con la pirrolidina **49** que, por medio de una sustitución, una reducción del éster (naranja) y una condensación con carbamato de bencilo (BnOCONH<sub>2</sub>) generó el sistema bicíclico **50**, el cual mediante una alilación (morado) fue transformado en el alcohol **51**. El alargamiento de la cadena se llevó a cabo utilizando una reacción de metátesis cruzada, para dar lugar a la cetona insaturada **53**, la cual sirvió como aceptor de Michael para generar el espirociclo **54**. Este último fue transformado en el compuesto **55**, el cual fue finalmente sometido a las condiciones de macrolactonización indicadas para llegar al producto final **57**.



Esquema 12. Síntesis desarrollada por Heathcock.

Debido a que una de las reacciones clave que se habían planteado originalmente en este trabajo involucraba especies radicalarias, a continuación se hará un muy breve repaso de este tipo de transformaciones, específicamente de las reacciones de transferencia de hidrógeno.

#### **v) Radicales Libres**

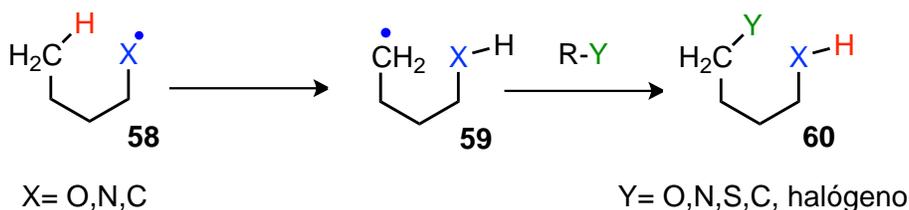
Un radical es una especie que posee uno o más electrones desapareados, localizados sobre un átomo o grupo de átomos.<sup>21</sup> Aunque estas especies son deficientes en electrones, no se les considera especies cargadas, por lo que su reactividad es diferente a la de los cationes y aniones.<sup>22</sup>

En síntesis orgánica, las reacciones vía radicales libres representan una valiosa herramienta para la introducción de grupos funcionales en átomos de carbono no activados.<sup>23</sup> Actualmente esto ha llevado a la utilización de estas reacciones para la síntesis de moléculas complejas como los productos naturales. Un aspecto adicional que contribuye al desarrollo de las reacciones vía radicales libres aplicados a la síntesis, es la posibilidad de llevar a cabo transposiciones de centros radicalarios que pueden ser específicas y éstas no tienen contraparte en las reacciones iónicas.<sup>23</sup> Una herramienta muy utilizada en síntesis vía radicales libres son las transposiciones radicalarias.

#### **a) Transposiciones radicalarias (transferencias intramoleculares 1,5 de hidrógeno)**

El término de transposición radicalaria se aplica a la abstracción intramolecular de un átomo (generalmente hidrógeno) o grupo de átomos, por un centro radicalario, generando un reposicionamiento del lugar del electrón desapareado. Lo anterior puede llevar a la funcionalización en posiciones remotas (no activadas) o de aquellas cuya modificación selectiva sea difícil.<sup>24</sup>

Desde un punto de vista sintético, las transferencias intramoleculares 1,5 de hidrógeno son utilizadas generalmente para llevar a cabo una funcionalización de la cadena a cinco enlaces de distancia reemplazando un enlace C-H por uno C-heteroátomo,<sup>23</sup> como se observa en el esquema 13.

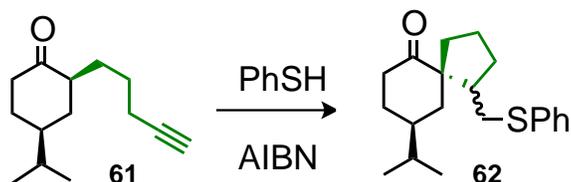


**Esquema 13.** Transferencia intramolecular 1,5 de hidrógeno.

En la mayoría de los casos, las abstracciones ocurren a 5 o 6 enlaces de distancia, ya que así se permite un acomodo estereoelectrónicamente preferente en el enlace X----H----C generando un enlace diedro de aproximadamente 180° (siendo por lo general 150°-160°).<sup>24</sup>

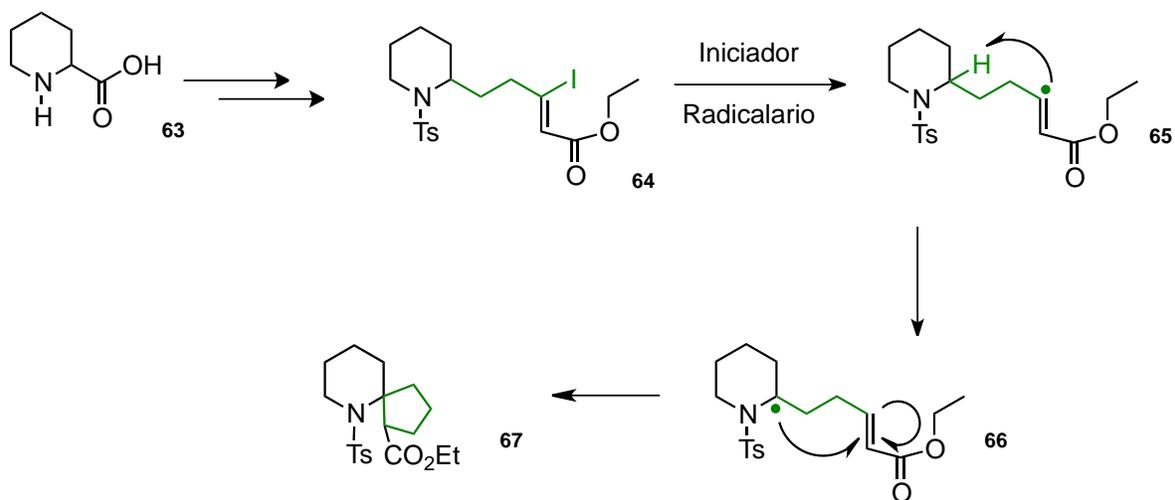
Además de la distancia mencionada, otro factor importante para que se lleven a cabo estas transformaciones es el entálpico, es decir si el radical original es inestable (O•, N•, C•-vinílico, C•-aromático) y puede formar un radical más estable en un sitio que se encuentre a los enlaces apropiados, la reacción será más favorable.<sup>25</sup>

Aunque estas reacciones pueden ocurrir de manera accidental, al estudiarlas se comprobó que si la estructura y la reactividad del sustrato se elegían cuidadosamente, además de acoplarlas a procesos rápidos e irreversibles como adiciones o fragmentaciones,<sup>25</sup> estas transformaciones podían ser de gran utilidad en síntesis orgánica. Es por esto que una de las aplicaciones de la reacción de transferencia de hidrógeno a 5 enlaces de distancia es para la síntesis de centros espirocíclicos, que con los sustituyentes adecuados puede llevar a la construcción de alcaloides con dicha estructura.<sup>26</sup> Un ejemplo de este tipo de reacciones es el utilizado por Renaud y colaboradores<sup>26</sup> para generar un intermediario clave para la síntesis de eritrodieno (Esquema 14).



**Esquema 14.** Transferencia 1,5 de hidrógeno y ciclación 5-*exo-trig*.

En base a la importancia farmacológica de los alcaloides espirocíclicos y a la escasa existencia de estrategias radicalarias para este fin, en este trabajo se propuso la síntesis de un intermediario clave, a partir de ácido pipercolínico **63** el cual mediante su reducción, oxidación y homologación, se sintetizara el yodoalqueno **64**, para la obtención del espirociclo **67**, mediante una reacción 1,5 de transferencia de hidrógeno (**66**), seguida de una ciclación 5-*exo-trig* (**67**) (Esquema 15).



**Esquema 15.** Secuencia radicalaria propuesta para generar aza-espirociclos.

### III. OBJETIVOS

#### i) **Objetivo General**

Desarrollar una estrategia para la preparación de azaespirociclos basada en reacciones radicalarias.

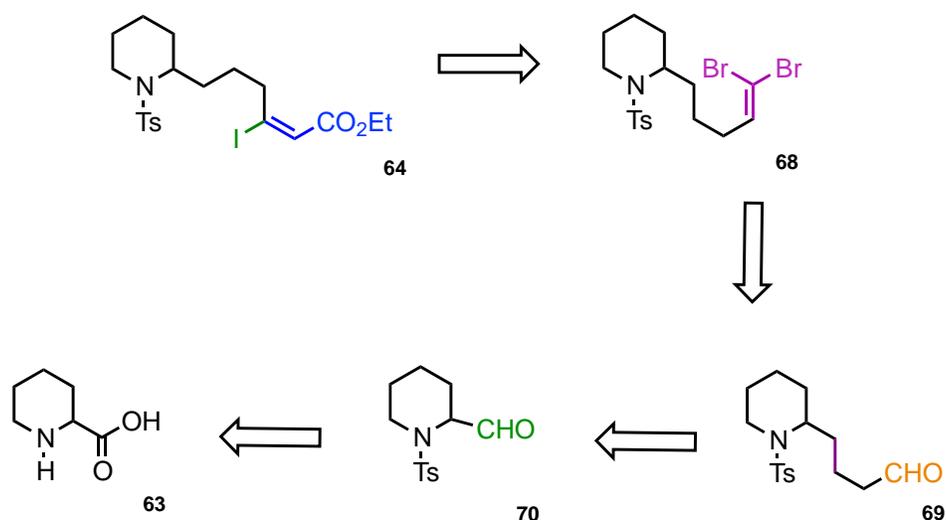
#### ii) **Objetivos Particulares**

- a) Sintetizar el precursor radicalario **65**, para llevar a cabo una secuencia radicalaria que permita preparar el azaspirociclo correspondiente.
  
- b) Explorar diferentes aproximaciones para la síntesis del precursor deseado.

## IV. Resultados

### a) Primera aproximación

El objetivo de la ruta planteada en el esquema 16 es el yodoéster **64**, el cual se prepararía por halogenación del alquino insaturado (no mostrado), que a su vez provendría de la eliminación a la que sería sometido el alqueno dibromado **68**. El compuesto **68** sería formado a través de una reacción de Corey-Fuchs llevada a cabo con el aldehído **69**. Éste provendría de la oxidación del alcohol correspondiente, que se generaría a través de una homologación del aldehído **70**. Finalmente, este aldehído se prepararía a través de la protección y la reducción del ácido pipercolínico **63**.

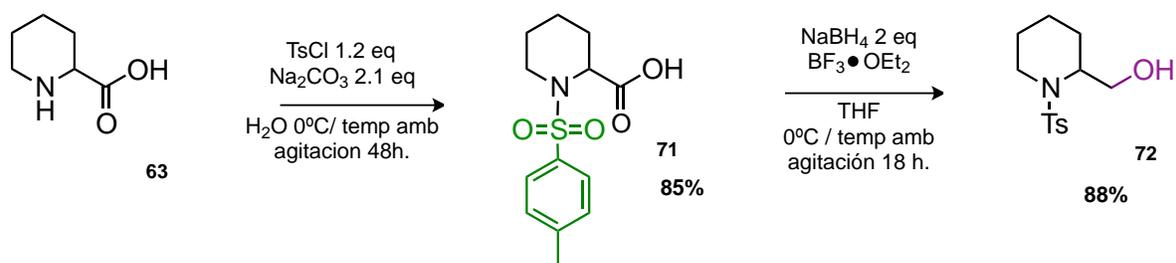


**Esquema 16.** Esquema retrosintético de la 1ª ruta desarrollada

### a) Discusión de resultados de la 1ª ruta

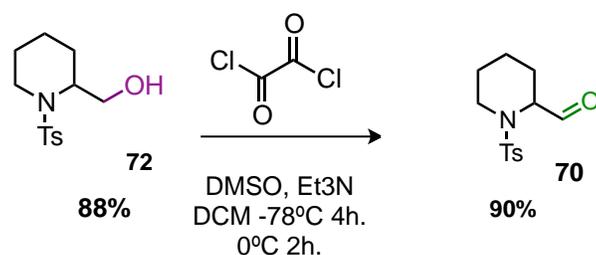
Las primeras reacciones realizadas se enfocaron en la obtención del aldehído **70**. Se inició con la tosilación del grupo amino y la reducción del ácido carboxílico, empleando procedimientos descritos en la literatura.<sup>27</sup> Ambas reacciones

procedieron sin inconvenientes y con buenos rendimientos, por lo que no requirieron ser optimizados (Esquema 17).



**Esquema 17.** Protección de Amina y Reducción de ácido

Para la oxidación del alcohol **72** se eligió una reacción de Swern<sup>28</sup> (Esquema 18) por ser en condiciones suaves y no generar residuos de cromo. Al llevar a cabo la reacción se hicieron unos ajustes para mejorar el rendimiento (Tabla 1), ya que mediante ccf se observaba un remanente de materia prima, lo cual fue comprobado por RMN de <sup>1</sup>H. Para la optimización de esta reacción se modificaron los equivalentes de cloruro de oxalilo (2 eq.), al igual que los de trietilamina (8 eq.) y de DMSO (8 eq.). De esta manera, el aldehído esperado se obtuvo en 90% de rendimiento (experimento B).

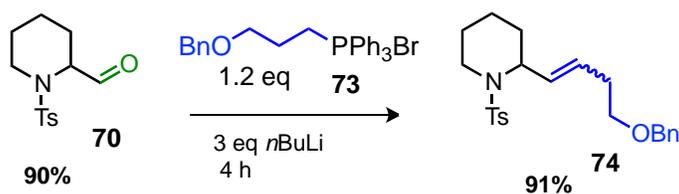


**Esquema 18.** Oxidación de Swern

**Tabla 1.**

Experimento	MP (eq)	Cloruro de Oxalilo (eq)	DMSO (eq)	Et <sub>3</sub> N (eq)	Disolvente	Temp. °C	Tiempo de Rxn (h)	Rendimiento (%)
A	1	1.5	3	7.5	DCM	-78	6	79
B	1	2	4	8	DCM	-78	6	90

La homologación de la cadena se llevó a cabo mediante una reacción de Wittig con la sal de fosfonio **73** (Esquema 19),<sup>29</sup> para la cual se efectuaron algunas pruebas hasta lograr un buen rendimiento (Tabla 2). La modificación hecha para esta reacción fue utilizar 3 equivalentes de *n*BuLi para así favorecer la formación del iluro y aumentar el rendimiento (experimento C). Con las condiciones optimizadas, se obtuvo el alqueno **74** como una mezcla de isómeros *E* / *Z* en una relación 6.6:1.

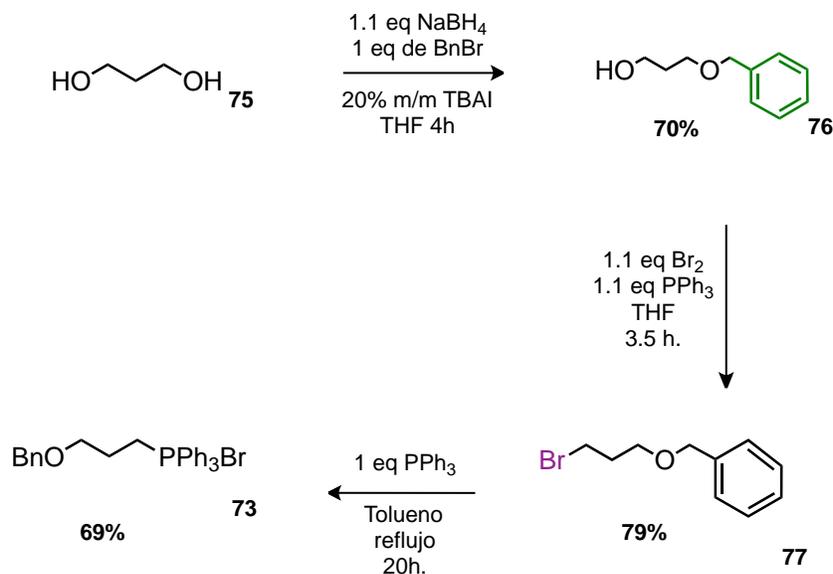


**Esquema 19.** Reacción de Wittig

**Tabla 2.**

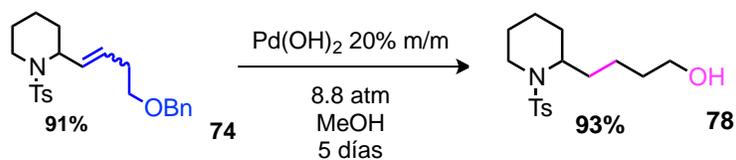
Experimento	MP (eq)	Sal de Wittig (eq)	<i>n</i> BuLi (eq)	Disolvente	Temp °C	Tiempo de Rxn (h)	Rendimiento (%)
<b>A</b>	1	1.2	1.25	THF	-78	4	58
<b>B</b>	1	1.2	2.25	THF	-78	4	79
<b>C</b>	1	1.2	3	THF	-78	4	91

La sal de Wittig utilizada para esta reacción se sintetizó<sup>30</sup> de acuerdo al esquema 20. Como se observa, a partir de la monoprotección del 1,3-propanodiol con bromuro de bencilo, se generó un sustrato (**76**) para llevar a cabo una bromación mediante la reacción de Appel (**77**), seguida de una  $S_N2$  para la formación de la sal de fosfonio correspondiente (**73**).



**Esquema 20.** Obtención de la sal de Wittig 74.

Para la obtención del alcohol elongado (**78**) se implementó una hidrogenación y una hidrogenólisis (Esquema 21). Como primer ensayo se utilizó  $\text{H}_2$  y Pd/C al 20% m/m como catalizador, a temperatura ambiente y de presión atmosférica. Sin embargo, no se observó cambio alguno después de 1 día (experimento A), por lo que se procedió a realizar la reacción en un reactor a 8.8 atm de presión y cambiar el catalizador por  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ . Además, fue necesario activar el hidróxido de paladio en la estufa un día antes. También, se varió el tiempo de reacción, encontrando que la conversión era total y con 93% de rendimiento después de 5 días (Tabla 3, experimento E). El cambio en las condiciones tan drásticas en cuanto a presión se debió a que se debe de producir una hidrogenólisis, la cual requiere normalmente condiciones más drásticas que la hidrogenación.

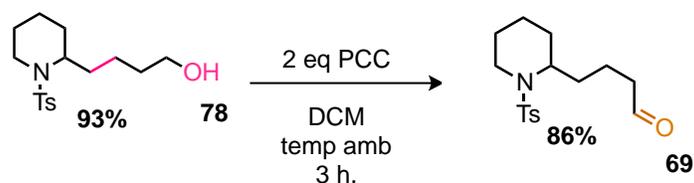


**Esquema 21.** Hidrogenación e hidrogenólisis

**Tabla 3.**

Experimento	MP (eq)	Catalizador 20% m/m	Disolvente	Presión	Temp °C	Tiempo de Rxn (días)	Rendimiento (%)
A	1	Pd/C	MeOH	Amb	Amb	1	-
B	1	Pd(OH) <sub>2</sub>	MeOH	8.8	Amb	1	60
C	1	Pd(OH) <sub>2</sub>	MeOH	8.8	Amb	2	75
D	1	Pd(OH) <sub>2</sub>	MeOH	8.8	Amb	4	87
E	1	Pd(OH) <sub>2</sub>	MeOH	8.8	Amb	5	93

La oxidación del alcohol elongado **78** se llevó a cabo de dos maneras (tablas 4 y 5): mediante oxidación de Swern y con PCC, obteniendo un mayor rendimiento en la segunda. Al realizar la oxidación de Swern, se observó la aparición de varios subproductos y, en consecuencia, un bajo rendimiento (Esquema 22).



**Esquema 22.** Oxidación por PCC

**Tabla 4.**

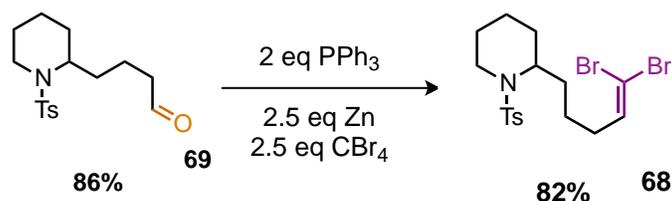
Exp	MP (eq)	Cloruro de Oxalilo (eq)	DMSO (eq)	Et <sub>3</sub> N (eq)	Disolvente	Temp. °C	Tiempo de Rxn (h)	Rendimiento (%)
A	1	1.5	3	7.5	DCM	-78	5	74

**Tabla 5.**

Experimento	MP (eq)	PCC (eq)	Disolvente	Temp °C	Tiempo de Rxn (h)	Rendimiento (%)
B	1	2	DCM	Amb	3	86

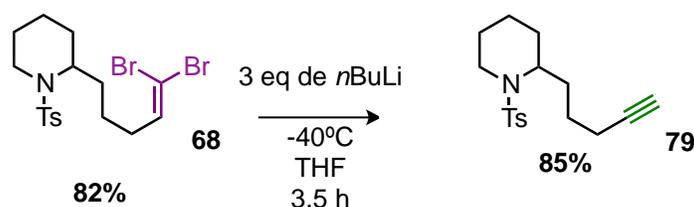
La obtención del aldehído **69** supone un punto crucial en esta ruta, ya que es el precursor para la reacción de Corey-Fuchs.<sup>31</sup>

Esta transformación se realizó utilizando tetrabromuro de carbono y trifetilfosfina en DCM, obteniendo el alqueno **68** en 82% de rendimiento (Esquema 23).



### Esquema 23. Reacción de Corey-Fuchs

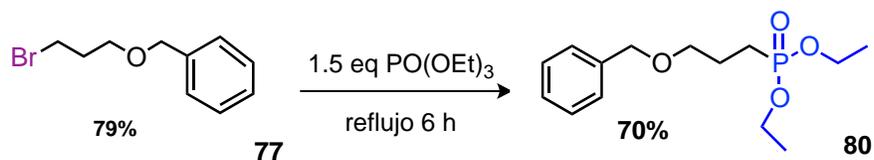
Con el alqueno dibromado se pretendía homologar la cadena en un solo paso (one-pot) para obtener el éster  $\alpha$ - $\beta$  insaturado<sup>31</sup>, generando un acetiluro, sin embargo, para tener la certeza de la formación de éste, la reacción se detuvo después de la formación del alquino terminal. Esta reacción dio en un buen rendimiento y fue muy limpia, observando la aparición de un solo producto que correspondió al alquino esperado **79** (Esquema 24).



### Esquema 24. Formación de alquino

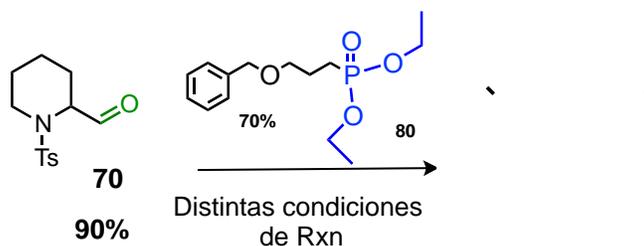
En este punto, es importante mencionar que aunque la ruta se encontraba en una etapa avanzada, no fue posible continuar, ya que para la reacción de Wittig se encontraron dificultades para escalar la reacción, reacciones incompletas y un bajo rendimiento. Aunado a esto, la obtención de la sal **73** no se logró optimizar, ya que el tratamiento de esta reacción era laborioso y el producto es higroscópico, lo cual complicaba su manejo. Los problemas mencionados dificultaron en exceso la preparación de una cantidad adecuada de **74** y a la postre del alquino **79** que permitieran continuar la ruta. Debido a lo anterior, la reacción de Wittig se intentó

sustituir por una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons, en donde el fosfonato utilizado como materia prima fue sintetizado mediante la reacción de Arbuzov (Esquema 25)



**Esquema 25.** Síntesis del fosfonato **81**.

Desafortunadamente, al llevar a cabo la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons (Esquema 26) no se obtuvo ningún resultado positivo. Se probaron distintas condiciones de reacción (Tabla 6), pero ninguna resultó ser la adecuada para que la reacción se llevara a cabo. Se utilizaron dos bases distintas para la formación del iluro, pero en ningún caso la reacción se llevó a cabo. En principio se utilizó *n*BuLi como base para generar el iluro, a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , aumentándola hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , para después adicionar el aldehído a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Sin embargo, no se observó la desaparición de materia prima (experimento A). Igualmente, la reacción se intentó a  $0^{\circ}\text{C}$  desde el inicio de la misma para favorecer la formación del iluro, con el mismo resultado desfavorable (experimento B). Como tercer intento se optó por cambiar de base, utilizando LDA en las mismas condiciones iniciales, pero una vez más, no se observó el consumo de la materia prima (experimentos C-D).



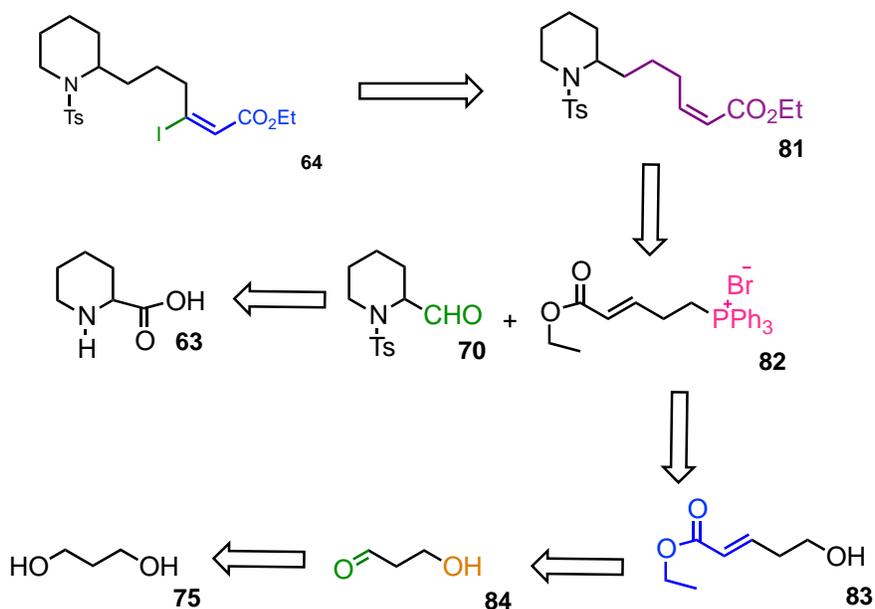
**Esquema 26.** Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.

**Tabla 6.**

Experimento	MP (eq)	Fosfonato (eq)	Base (eq)	Disolvente	Temp (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>A</b>	1	1.2	<i>n</i> BuLi (1.5)	THF	-78 /0/ -78	3	-
<b>B</b>	1	1.2	<i>n</i> BuLi (1.5)	THF	0	3	-
<b>C</b>	1	1.2	LDA (1.5)	THF	0	3	-
<b>D</b>	1	1.2	LDA (1.5)	THF	78 /0/ -78	3	-

b) Segunda aproximación

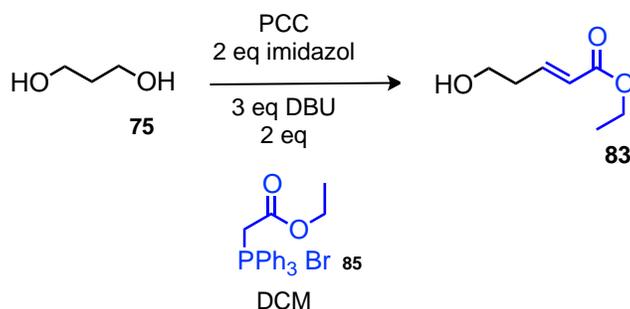
Para la segunda ruta diseñada (Esquema 27) se propuso que el producto final **64** podría provenir del éster insaturado **81** por medio de una secuencia de bromación-eliminación. A su vez, el éster **81** provendría de la hidrogenación selectiva de un dieno, resultado de una reacción del aldehído **70** con la sal de Wittig **82**. El aldehído **70** provendría del ácido pipercolínico **63**. Por otro lado, la sal de Wittig **82** se prepararía a partir del alcohol **83** mediante su conversión al correspondiente bromuro y sustitución con PPh<sub>3</sub>. Finalmente el alcohol **83** sería el producto de la olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons del aldehído **84**, proveniente de la monooxidación del propanodiol **75** comercial.



**Esquema 27.** Retrosíntesis para la 2<sup>a</sup> aproximación al compuesto **65**.

c) Discusión de resultados de la 2<sup>a</sup> ruta.

El desarrollo de la segunda ruta inició con la intención de obtener directamente un éster  $\alpha$ - $\beta$  insaturado<sup>32</sup> que pudiera ser unido directamente al aldehído **70** mediante una olefinación de Wittig (Esquema 28). Esta reacción consistía de dos pasos: la formación del aldehído seguida de una olefinación. Siguiendo el reporte de Phillips y colaboradores,<sup>32</sup> se intentó la oxidación y la olefinación de HWE en la misma reacción. Sin embargo, los rendimientos fueron bajos (Tabla 7) ya que la oxidación que se lleva a cabo no es selectiva, provocando que probablemente se formara el dialdehído y en consecuencia el dímero correspondiente. La monooxidación trató de ser controlada con los equivalentes agregados de PCC; sin embargo, el producto esperado se obtuvo en bajos rendimientos (17-20%).

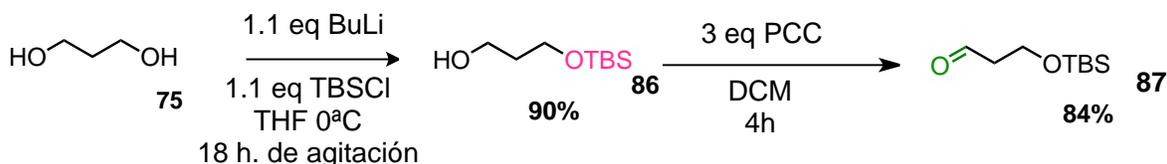


**Esquema 28.** Obtención del éster  $\alpha$ - $\beta$  insaturado en un solo paso.

**Tabla 7.**

Experimento	PCC (eq)	Imidazol (eq)	DBU (eq)	Sal de Fosfonio (eq)	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo de Rxn (h)	Rendimiento (%)
A	1	2	3	2	DCM	Amb	4	17
B	1.5	2	3	2	DCM	Amb	4	20

Ante este resultado, se decidió realizar la monoprotección del diol, para su posterior oxidación y así llevar a cabo la reacción de HWE. La reacción de monoprotección<sup>33</sup> procedió con un muy buen rendimiento (90%), sin necesidad de ajustar condiciones (Esquema 29). Para la siguiente etapa se llevó a cabo una oxidación de Swern (Tabla 8), pero el rendimiento fue bajo (34%), observándose la formación de varios subproductos. Alternativamente, la oxidación con PCC generó el aldehído **87** en 84% de rendimiento (Tabla 9).



**Esquema 29.** Monoprotección y oxidación.

**Tabla 8.**

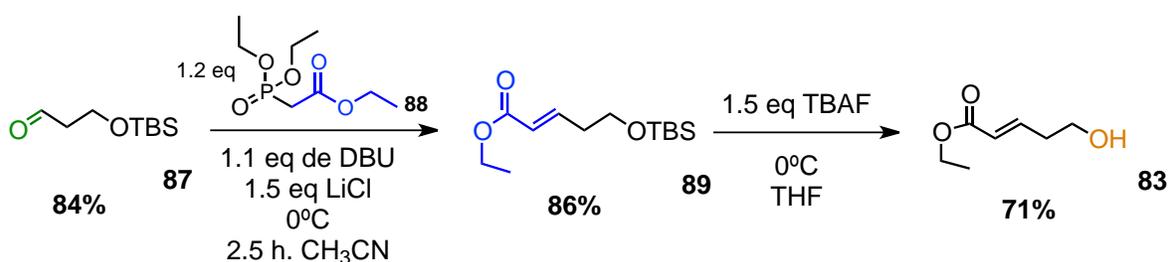
Experimento	MP (eq)	Cloruro de oxalilo (eq)	DMSO (eq)	Et <sub>3</sub> N (eq)	Disolvente	Temp. °C	Tiempo de Rxn (h)	Rendimiento (%)
A	1	2	3.5	8	DCM	-78	4	34

<b>B</b>	1	1.5	3.2	5	DCM	-78	4	40
----------	---	-----	-----	---	-----	-----	---	----

**Tabla 9.**

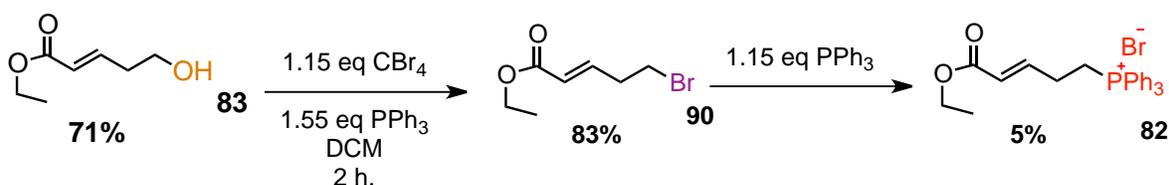
Experimento	MP (eq)	PCC (eq)	Disolvente	Temp °C	Tiempo de Rxn (h)	Rendimiento (%)
<b>C</b>	1	3	DCM	Amb	4	84

Con el aldehído **87** en mano, se procedió a hacer la reacción de HWE,<sup>34</sup> la cual procedió sin contratiempos, obteniendo el alcohol **83** después de la desprotección del grupo TBS con fluoruro de tetrabutilamonio (Esquema 30).



**Esquema 30.** Reacción de HWE seguida de la desprotección.

Con el alcohol **83** se llevó a cabo una reacción de Appel para obtener el compuesto bromado en un buen rendimiento (83%). El siguiente paso consistía en la formación de la sal de fosfonio **82** (Esquema 31); desafortunadamente, en este paso se evaluaron distintas condiciones (Tabla 10) y solamente bajo un reflujo de tolueno durante 72h (experimento B) se pudo observar la formación de la sal, que se logró caracterizar por RMN, pero en un rendimiento muy bajo (5%) por lo que no se pudo continuar la ruta planeada. Es importante mencionar que durante el monitoreo de las reacciones nunca se observó el consumo total de materia prima.

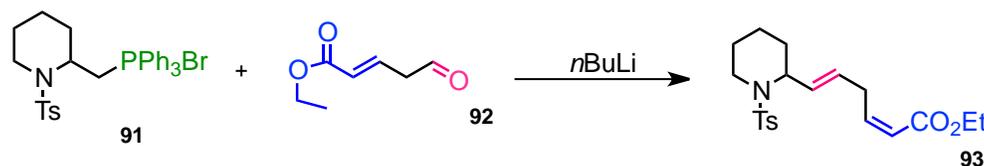


**Esquema 31.** Reacción de Appel y formación de la sal de fosfonio **82**.

Tabla 10.

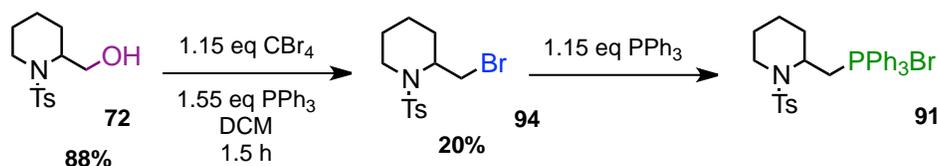
Experimento	MP (eq)	PPh <sub>3</sub> (eq)	Disolvente	Temp (°C)	Tiempo de Rxn (h)	Rendimiento (%)
A	1	1.15	Tolueno	Reflujo	18	-
B	1	1.15	Tolueno	Reflujo	72	5
C	1	1.15	Acetonitrilo	Reflujo	20	-
D	1	1.15	Acetonitrilo	Reflujo	72	-

Ante los problemas ya mencionados, se pensó en invertir la reactividad de los sustratos, preparando la sal de fosfonio a partir del alcohol **72** y el aldehído **92** a partir del alcohol **83** como se muestra en el esquema 32.



Esquema 32. Reactividad de sustratos invertida.

Para llevar a cabo la formación de la sal de fosfonio **93** (Esquema 33) se procedió a la bromación del alcohol **72**, la cual se logró en bajo rendimiento (20%). A pesar de esto, se llevaron a cabo distintas pruebas para la formación de la sal de fosfonio **91**, sin tener éxito. Se varió el disolvente, temperatura y el tiempo de reacción, pero no se observó el consumo de materia prima.



Esquema 33. Formación de la sal de fosfonio **91**.

Tabla 11.

Experimento	MP (eq)	PPh <sub>3</sub> (eq)	Disolvente	Temp (°C)	Tiempo de Rxn (h)	Rendimiento (%)
A	1	1.15	Tolueno	Reflujo	20	-
B	1	1.15	Acetonitrilo	Reflujo	20	-
C	1	1.15	Acetonitrilo	Reflujo	48	-
D	1	1.15	DCM	Reflujo	48	-

Con los resultados obtenidos en las dos rutas desarrolladas, se observa que la primera ruta, aun cuando se hicieron varias modificaciones para un mejor rendimiento y se llegó a un paso del intermediario deseado, es la más directa hacia la síntesis del yodoéster, ya que presenta mejores rendimientos y condiciones de reacción más suaves, aunque es necesario optimizar la obtención de la sal de fosfonio **73**, para poder escalar la reacción de Wittig correspondiente y preparar una cantidad adecuada de los intermediarios sintéticos avanzados.

## V. CONCLUSIONES

✚ Se desarrollaron dos estrategias hacia la síntesis del compuesto **65**. La primera síntesis, que involucra una estrategia lineal, permitió la obtención del alquino **80** en un rendimiento global de 34%. Aunque no se logró llegar al producto deseado, se logró sintetizar un intermediario avanzado que permitirá la síntesis del precursor radicalario **65**.

✚ La segunda aproximación, más convergente, no permitió llegar al producto de olefinación deseado **95**, obteniendo el compuesto bromado **90** en un rendimiento global de 38%, sin embargo, si se logra optimizar el paso de olefinación, se podrá acceder a la estructura deseada en una ruta más corta.

## VI. PARTE EXPERIMENTAL

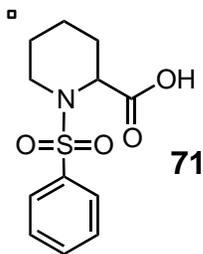
Todas las reacciones que se llevaron a cabo fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas de gel de sílice (ALUGRAM Sil G/UV254). Para el revelado se utilizó luz ultravioleta (lámpara de radiación UV) y/o utilizando reveladores como anisaldehído, molibdato de Amonio o permanganato de potasio. La purificación de los compuestos se llevaron a cabo mediante cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 (0.040-0.063mm; malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria.

Los disolventes utilizados fueron secados por destilación bajo atmósfera de argón, en el caso de THF y Tolueno se utilizó sodio como agente desecante y benzofenona como indicador, para DCM, DIPA y Acetonitrilo se utilizó hidruro de calcio como agente desecante.

Todos los reactivos químicos utilizados fueron obtenidos de Aldrich.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón RMN-<sup>1</sup>H fueron realizados en el equipo Eclipse de 300 y 400 MHz Jeol al igual que los espectros de RMN-<sup>13</sup>C 75 y 100 MHz. Las muestras fueron disueltas en cloroformo deuterado (CDCl<sub>3</sub>) y se usó tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hercios (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN-<sup>1</sup>H se utilizó la siguiente terminología.

s, singulete  
d, doblete  
dd, doble de dobles  
ddd, doble de doble de dobles  
t, triplete  
dt, doble de triples  
c, cuarteto  
m, multiplete



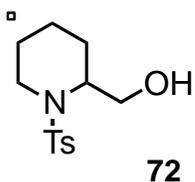
### Ácido 2-(1-tosil)piperidincarboxílico (71).

A una solución del compuesto **63** (2 g, 15.4 mmol) en 18 mL de agua a 0°C se agregaron 3.4 g (32.3 mmol) de carbonato de sodio, seguidos de 3.5 g (18.4 mmol) de TsCl en 3 porciones durante una hora. Posteriormente, la reacción se dejó subir a temperatura ambiente y se dejó agitando por dos días. La reacción se extrajo con AcOEt para quitar el exceso de cloruro de tosilo y la fase acuosa se acidificó con HCl 1M hasta llegar a pH=2. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt y salmuera, las fases orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose 3.8 g de un líquido viscoso blanco en un 85% de rendimiento. El compuesto se obtuvo lo suficientemente puro para continuar con la siguiente reacción.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.79-4.74 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.20 (td, *J* = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.45-1.29 (m, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 176.6, 143.5, 137.1, 129.6 (2C), 127.3 (2C), 54.9, 42.7, 27.6, 24.6, 21.6, 20.2.

HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>S [M+H<sup>+</sup>]: 284.09565, encontrada: 284.09628.



### N-tosilpiperidin-2-metanol (72).

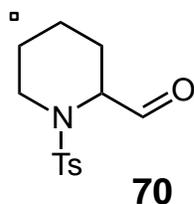
Una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (1 g, 24 mmol) en 23 mL de THF bajo atmósfera inerte se enfrió a 0°C; a continuación, se añadieron lentamente (durante 1 h) 4 mL (31.3 mmol) de BF<sub>3</sub>•Et<sub>2</sub>O. A esta suspensión se adicionó lentamente una solución de **71** (3.6 g, 12 mmol) en 15 mL de THF vía cánula y la mezcla resultante se dejó agitando por 18 h. Durante la reacción se tuvo cuidado ya que se desprende H<sub>2</sub>. Cuando la materia prima se consumió por completo, se adicionó metanol (gota a gota) hasta el cese de la efervescencia. Posteriormente, se agregaron 5 mL de HCl (10%) y la agitación se continuó por 1 h a 60°C. El pH se ajustó a 7 con NaOH 1N, el disolvente se evaporó

a presión reducida y el residuo se extrajo con AcOEt y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (silica gel, hexano/AcOEt 7:3), obteniendo 3.03 g un líquido viscoso blanco en un 88% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.2, 8.8, Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.2, 5.5 Hz, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 14.2, 12.6, 2.7 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.92 (sa, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.53-1.31 (m, 4H), 1.30 -1.18 (m, 1H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 143.4, 138.2, 129.9 (2C), 127.1 (2C), 60.9, 54.9, 41.5, 25, 24.3, 21.6, 19.4.

HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S [M+H<sup>+</sup>]: 270.11639, encontrada: 270.11504.



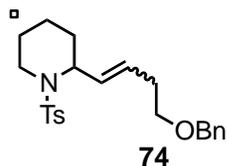
#### **N-tosilpiperidin-2-metanaldehido (70).**

A una solución de cloruro de oxalilo (1.3 mL, 14.8 mmol) en 21 mL de DCM a -78°C y bajo atmósfera inerte, se agregaron lentamente 1.6 mL (29 mmol) de DMSO. La solución resultante se dejó agitando durante 45 minutos para posteriormente agregar una solución del alcohol **72** (2 g, 7.4 mmol) en 24 mL de DCM lentamente vía cánula. La reacción se dejó agitando por 4 h a esa temperatura. A continuación, se adicionó Et<sub>3</sub>N (8.3 mL, 59.4 mmol), la temperatura se subió a 0°C y se continuó la agitación hasta el consumo total de la materia prima (usualmente 2 horas, monitoreado por CCF). La reacción se detuvo mediante la adición de agua cuidadosamente hasta observar el cese de la efervescencia. Se hicieron 4 extracciones con DCM y salmuera, las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (silica gel, hexano/AcOEt 7:3), obteniendo 1.8 g de un líquido viscoso color naranja en un 90% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.55 (t, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.37 (dt, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 12.8, 9.4, 3.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.01 (dq, *J* = 13.3, 4.8 Hz, 1H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.49-1.33 (m, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 199.8, 143.9, 135.8, 129.9 (2C), 127.6 (2C), 62.8, 44.7, 24.3, 24.2, 21.6, 20.6.

HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 268.10074, encontrada: 268.10075.



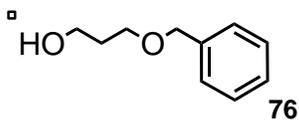
#### 4-benciloxi-1-butenil-N-tosilpiperidina (74).

A una solución de la sal de fosfonio **73** (0.290 g, 0.603 mmol) en 3 mL de THF a  $-78^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera inerte se adicionaron lentamente 0.5 mL (1.2 mmol) de *n*BuLi (solución 2.5M en hexanos). La mezcla resultante se dejó agitando durante 15 minutos a esa temperatura y enseguida se elevó la temperatura a  $0^\circ\text{C}$ . Después de 30 minutos, la reacción se enfrió nuevamente a  $-78^\circ\text{C}$  y se hizo la adición, vía cánula, de una solución del aldehído **70** (0.1 g, 0.4 mmol) en 4.5 mL de THF. La solución resultante se dejó agitando por una hora a esa temperatura, posteriormente se llevó a  $-50^\circ\text{C}$  y la agitación se continuó por tres horas más. Al término de la reacción, se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio y se realizó una extracción con salmuera y AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía en columna (silica gel, hexano/AcOEt 9:1), para aislar 0.136 g (91%) de un líquido transparente.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.62 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.34-7.31 (m, 5H), 7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.56-5.50 (m, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 4.85-4.80 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 2H), 2.93 (td,  $J = 12.3, 3.1$  Hz, 1H), 2.42 (dq,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.78-1.45 (m, 6H)

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 142.9, 138.5, 137.1, 129.3 (2C), 128.5 (2C), 128.2, 127.8 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127, 73, 69.6, 50.7, 41.8, 31.6, 28.2, 25.3, 21.6, 19.2.

HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 400.19464, encontrada: 400.19594.

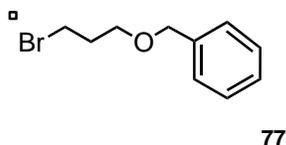


### 3-(Benciloxi)-1-propanol (76).

A una suspensión de hidruro de sodio (2.9 g, 72.6 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en 130 mL de THF a 0°C bajo atmosfera inerte se agregaron lentamente 5 g (66 mmol) de propanodiol (**75**), seguidos de bromuro de bencilo (7.8 mL, 66.0 mmol) durante una hora. Posteriormente se agregó yoduro de tetrabutilamonio (TBAI, 20% m/m, 2.8 g), la reacción se llevó a temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 4 h. Para finalizar la reacción, se agregaron 15 mL de bisulfito de sodio, el disolvente se evaporó y se realizó una extracción con salmuera y AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel y un sistema hexano/acetato de etilo 85:15 como eluyente, para obtener 7.65 g del compuesto **76** como un líquido incoloro en 70% de rendimiento.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.37-7.26 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.77 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.24 (sa, 1H), 1.86 (quint, *J* = 5.6 Hz, 2H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 138.2, 128.5 (2C), 127.7 (2C), 73.3, 69.4, 61.9, 32.2. HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>]: 167.10720, encontrada: 167.10780.



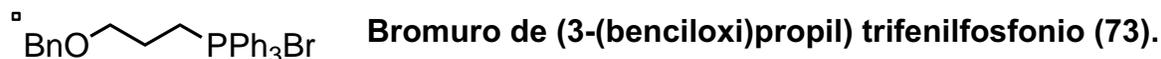
### ((3-Bromopropoxi)metil) benceno (77).

A una solución del alcohol **76** (5 g, 30 mmol), en 90 mL de THF a 0°C bajo atmosfera inerte, se agregaron 8.7 g (33 mmol) de PPh<sub>3</sub> y 1.7 mL (33 mmol) de bromo molecular (gota a gota). La mezcla resultante se dejó agitando durante 5 h. Posteriormente se adicionaron 10 mL de tiosulfato de sodio y la reacción se extrajo con AcOEt y salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para dar un residuo que fue purificado por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo, 95:05). El producto esperado se obtuvo como un líquido amarillo paja con un rendimiento de 79% (5.4 g).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.37-7.24 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.60 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.53 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.13 (ddd,  $J = 12.4, 6.6, 5.8$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138.3, 128.5 (2C), 127.7 (2C), 73.2, 67.8, 33, 30.7.

HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{BrO}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 229.02280, encontrada: 229.02178.

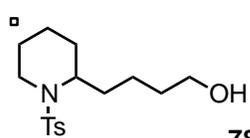


**73** Una solución de **77** (2 g, 8.7 mmol) y  $\text{PPh}_3$  (2.3 g, 8.7 mmol) en 12 mL de tolueno bajo atmósfera inerte se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El sólido formado se recrystalizó con diclorometano/dietil éter. Los cristales formados se filtraron y se secaron para obtener 3 g de producto para un 69% de rendimiento. p.f. 152-154°C (p.f. *lit.*<sup>35</sup> 153-154°C)

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.87-7.82 (m, 7H), 7.79-7.75 (m, 3H), 7.69-7.64 (m, 5H), 7.34-7.25 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.86 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 2.04-1.95 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 134.9 (d,  $^4J_{\text{C-P}} = 3.1\text{Hz}$ ) 133.8 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 9.8\text{Hz}$ ), 130.4 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 12.5\text{Hz}$ ), 128.3, 127.9, 127.6, 118.9 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 85.4\text{Hz}$ ), 73.3, 69.1 (d,  $^3J_{\text{C-P}} = 16.2\text{Hz}$ ), 23.5 (d,  $^2J_{\text{C-P}} = 3.1\text{Hz}$ ), 20, 19.7 (d,  $^1J_{\text{C-P}} = 52\text{Hz}$ ).

$^{31}\text{P}$  RMN (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25



**4-(1-Tosil-2-piperidin)-1-butanol (78).**

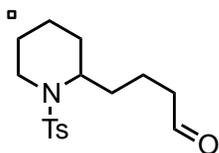
**78** En un tubo de vidrio para reactor de alta presión, se preparó una solución del alqueno **74** (0.15 g, 0.37 mmol) en 4 mL de metanol. A esta solución se adicionaron 0.1 g (20% m/m) de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ , el reactor fue purgado con  $\text{N}_2$  y posteriormente cargado con  $\text{H}_2$  hasta llegar a 8.8 atm de presión. La reacción se continuó con agitación vigorosa y bajo estas condiciones hasta el consumo total de la materia prima (5 días). La mezcla de reacción se filtró sobre celita, se lavó con AcOEt y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto

deseado (**78**) se obtuvo en 93% (0.075 g) y no fue necesaria ninguna purificación adicional.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.72 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 4.02 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.75 (dd,  $J = 14.0, 3.2$  Hz, 1H), 3.62 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.04 - 2.99 (td,  $J = 14.0, 2.8$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H), 1.50-1.32 (m, 6H), 1.28-1.12 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 142.9, 139.1, 129.7 (2C), 127.1 (2C), 62.9, 52.9, 40.7, 32.5, 29.4, 27.6, 24.4, 22.7, 21.6, 18.5.

HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 312.16334, encontrada: 312.16358.



#### 4-(1-Tosil-2-piperidin)butanal (**69**).

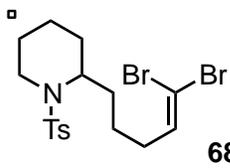
**69** A una solución del alcohol **78** (40 mg, 0.12 mmol) en 3 mL de DCM se añadieron 2 eq de PCC (55 mg, 0.25 mmol) la reacción

se dejó en agitación y a temperatura ambiente durante tres horas, al comienzo de la reacción ésta tomó un color naranja que se fue oscureciendo a medida que la materia prima se consumía, al término de este tiempo se filtro por celita con AcOEt, se evaporó el disolvente para dar 33.5 mg de un aceite color naranja claro con un rendimiento del 86%

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9.52 (s, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.03 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 15.2, 4.0$  Hz, 1H), 3.03 (td,  $J = 14.4, 3.2$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.29-2.24 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.73-1.39 (m, 8H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 202.46, 143.0, 138.9, 129.8 (2C), 127.1 (2C), 52.6, 43.4, 40.7, 29.1, 27.6, 24.3, 21.6, 19, 18.5.

HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 310.14769, encontrada: 310.14267.



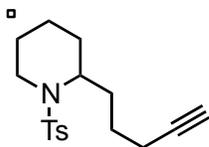
### 2-(5,5-dibromo-4-pentenil)-1-tosilpiperidina (**68**).

Una mezcla de  $\text{PPh}_3$  (0.159 g, 0.60 mmol), zinc (0.040 g, 0.60 mmol), y tetrabromuro de carbono (0.2 g, 0.60 mmol) en 5 mL de DCM a temperatura ambiente bajo atmosfera inerte (se dejó agitando por una hora, para posteriormente adicionar una solución del aldehído **79** (0.075 g, 0.24 mmol) en 2.5 mL de DCM. La mezcla resultante se dejó en agitación durante 1 h. Al término de la reacción, el disolvente se evaporó y el producto se purificó directamente por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ ) con un sistema 85:15 hexano/acetato de etilo obteniendo 0.92 g de un líquido incoloro en 82% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.71 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.06-3.97 (m, 1H), 3.77 (dd,  $J = 14.4, 3.8$  Hz, 1H), 2.97 (td,  $J = 13.6, 2.5$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12- 2.04 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 3H), 1.51-1.37 (m, 7H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 142.9, 139, 138.5, 129.8 (2C), 127.1 (2C), 100.1, 52.7, 40.7, 32.8, 29.8, 28.9, 27.7, 24.8, 24.4, 21.6.

HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{O}_2$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 465.98740 encontrada: 465.98644



### 2-(4-Pentinil)-1-tosilpiperidina (**79**).

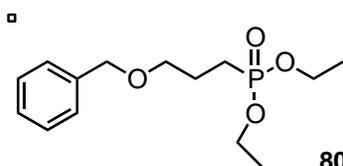
A una solución de 0.026 g (0.056 mmol) de **68** en 2 mL de THF a  $-78^\circ\text{C}$  bajo atmosfera inerte se adicionaron 0.067 mL (0.17 mmol) de  $n\text{BuLi}$  (solución 2.5M en hexanos). La temperatura se elevó a  $-40^\circ\text{C}$  y la agitación se continuó durante 3.5 horas. Al término de la reacción se adicionaron lentamente 0.5 mL de cloruro de amonio, el disolvente se evaporó y la reacción se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron. El compuesto se purificó por cromatografía en columna usando silica como fase estacionaria y un sistema 9:1 hexano/acetato de etilo como eluyente, obteniendo 0.014 g de un líquido incoloro en 85% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 4.07-3.99 (m, 1H), 3.76 (dd,  $J = 13.9, 4.6$  Hz, 1H), 3.00 (td,  $J = 14.3, 2.8$  Hz, 1H), 2.42 (s,

3H), 2.24-2.18 (m, 2H), 1.93 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 1.82-1.74 (m, 1H), 1.61-1.40 (m, 7H), 1.28-1.23 (m, 2H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 142.9, 139.1, 129.7 (2C), 127.1 (2C), 84.3, 68.6, 52.6, 40.7, 29.8, 28.6, 27.8, 25.3, 24.4, 21.6, 18.6, 18.2.

HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{S}$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 306.15277, encontrada: 306.15345.



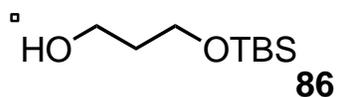
### Fosfonato de (3-(benciloxi)propil) dietilo (**80**).

0.15 mL de trietilfosfita (0.90 mmol) fueron agregados al compuesto bromado **77** (0.137 g, 0.60mmol) bajo atmosfera inerte y la reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. En el transcurso de la reacción se genera bromoetano como producto secundario, para lo cual el sistema se mantuvo abierto y la reacción se monitoreó cada 30 minutos hasta el consumo de la materia prima (CCF). La reacción se dejó enfriar y se purificó directamente por cromatografía de columna utilizando sílica gel como fase estacionaria y un sistema eluyente 7:3 hexano/acetato de etilo, para obtener 0.120 g de un líquido incoloro en un rendimiento del 70%.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.36-7.26 (m, 5H), 4.50 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 4H), 3.52 (td,  $J = 5.8, 0.9$  Hz, 2H), 1.96-1.79 (m, 4H), 1.31 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H).

$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138.43, 128.49, 127.71, 72.97, 69.9 (d,  $^3\text{J}_{\text{C-P}} = 18\text{Hz}$ ), 61.6 (d,  $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 6\text{Hz}$ ), 22.6 (d,  $^1\text{J}_{\text{C-P}} = 141\text{Hz}$ ), 23.1 (d,  $^2\text{J}_{\text{C-P}} = 5\text{Hz}$ ), 21.88, 16.6 (d,  $^3\text{J}_{\text{C-P}} = 6\text{Hz}$ ).

$^{31}\text{P}$  RMN (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 32.3



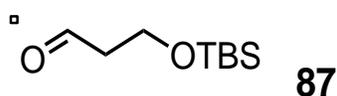
### 3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)1-propanol (**86**).

**86** A una solución de propanodiol (0.5 g, 6.53 mmol) en 15 mL de THF a 0°C bajo atmosfera inerte se adicionó 2.6 mL de *n*BuLi (solución 2.5M en hexanos) (6.53 mmol), se dejó agitando durante una hora, a continuación se adicionó vía cánula una solución de 1.06g de TBSCl (7.05 mmol) en 2 mL de THF, se dejó llegar a temperatura ambiente, y se dejó agitando durante 15 hrs. Después de concluido este tiempo se adicionó lentamente 8mL de agua y a continuación se evaporaron los disolventes, se hicieron 3 extracciones con DCM y salmuera, se juntaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se hizo una purificación por cromatografía en columna utilizando silica como fase estacionaria y un sistema 8:2 hexano/acetato de etilo como eluyente, para obtener 1.13 g de un líquido incoloro para dar un rendimiento de 90%.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.78 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.97 (sa, 1H), 1.73 (quint, *J* = 5.7 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), -0.04 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 62.6, 62, 34.4, 25.9 (3C), 18.2, -5.4 (2C).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 190.13345, encontrada: 190.13126.



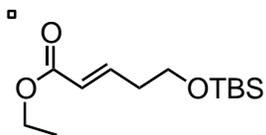
### 3-(*tert*-Butildimetilsililoxi)propanal (**87**).

**87** A una solución del alcohol **86** (0.120 g, 0.67 mmol) en 7 mL de DCM se agregaron 0.43 g (1.34 mmol) de PCC. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtró sobre celita, se lavó con AcOEt y se concentró a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo, 7:3) para dar 0.106 g (84%) de un líquido ligeramente amarillo.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 9.78 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.58 (td, *J* = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 202.1, 57.5, 46.6, 25.9 (3C), 18.3, -5.3 (2C).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 189.13108, encontrada: 189.13010.



**(E)-5-(*tert*-Butildimetilsililoxi)-2-pentenoato de etilo (89).**

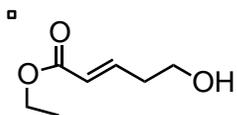
**89**

A una solución de dietilfosfonoacetato de etilo (**89**) (0.17 mL, 0.88 mmol) en 9 mL de acetonitrilo bajo atmósfera inerte, se agregaron 0.037 g (0.88 mmol) de LiCl y 0.13 mL (0.88 mmol) de DBU. La mezcla resultante se dejó agitando durante 20 minutos y posteriormente se enfrió a 0°C. Una solución del aldehído **88** (0.111 g, 0.59mmol) en 0.5 mL de acetonitrilo se adicionó vía cánula a la reacción y la agitación se mantuvo a 0 °C hasta el consumo de la materia prima. La reacción se detuvo mediante la adición de 4 mL de agua y se hicieron tres extracciones con éter etílico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto **89** se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo, 8:2) para dar 0.130 g (85%) de un líquido incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.95 (dt, *J* = 15.7, 7.1 Hz, 1H), 5.86 (dt, *J* = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.72 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.41 (dq, *J* = 6.5, 1.5 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.6, 145.9, 123.1, 61.7, 60.3, 35.8, 26 (3C), 18.4, 14.4, -5.3 (2C).

HRMS (ESI+) *m/z* calcd para C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si [M+H<sup>+</sup>]: 189.13108, encontrada: 189.13010.



**(E)-5-Hidroxi-pent-2-enoato de etilo (83).**

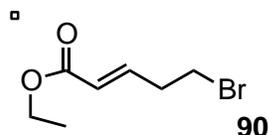
**83**

A una solución del alcohol protegido **89** (0.087 g, 0.33mmol) en 1.5 mL de THF a 0°C y bajo atmosfera inerte se adicionaron lentamente 0.5 mL (0.50 mmol) de TBAF (solución 1M en THF) y la reacción se mantuvo a la temperatura indicada durante 2 horas. Para detener la reacción, se agregó una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con éter etílico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/acetato de etilo, 7:3) para dar el compuesto **83** en 71% de rendimiento (0.034 g) como un líquido incoloro.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.95 (dt,  $J = 15.6, 7.1$  Hz, 1H), 5.90 (dt,  $J = 15.8, 1.5$  Hz, 1H), 4.17 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.76 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.46 (dq,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 2H), 1.89 (sa, 1H), 1.27 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.5, 145.3, 123.6, 61, 60.4, 35.5, 14.3.

HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 145.08647, encontrada: 146.08653.



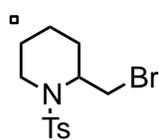
#### (E)-5-Bromopent-2-enoato de etilo (90).

Una solución del alcohol **83** (0.130 g, 0.90 mmol) y  $\text{CBr}_4$  (0.34 g, 1.04 mmol) en 3 mL de DCM bajo atmosfera inerte se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionaron 0.36 g (1.4 mmol) de  $\text{PPh}_3$  en tres porciones durante el lapso de una hora. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 1 hora a  $0^\circ\text{C}$ , transcurrido este tiempo se agregó éter dietílico. A continuación, se evaporaron los disolventes y se purificó directamente el producto obteniendo 0.155 g de un líquido amarillo claro para dar un 83% de rendimiento.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.28 (dt,  $J = 11.5, 7.0$  Hz, 1H), 5.91 (dt,  $J = 11.6, 1.7$  Hz, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.49 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 3.24 (dq,  $J = 6.8, 1.6$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 166.1, 145.9, 122.1, 60.2, 31.8, 29.8, 14.3.

HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{BrO}_3$  [ $\text{M}+\text{H}^+$ ]: 207.00207, encontrada: 207.00184.



#### 2-(Bromometil)-1-tosilpiperidina (94).

A una solución del alcohol **72** (0.154 g, 1.25 mmol) en 6 mL de DCM, bajo atmosfera inerte se agregaron 0.52 g (1.6 mmol) de  $\text{CBr}_4$ , la mezcla de reacción se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionaron 0.57 g (2.2 mmol) de  $\text{PPh}_3$  en tres porciones durante el lapso de una hora. Cuando la materia prima se consumió, se agregó dietil éter, se evaporaron los disolventes y se purificó directamente el producto por cromatografía en columna usando sílica gel como fase estacionaria y un sistema 85:15 hexano/acetato de etilo como eluyente, para obtener 0.075 g de un líquido incoloro en un 20% de rendimiento.

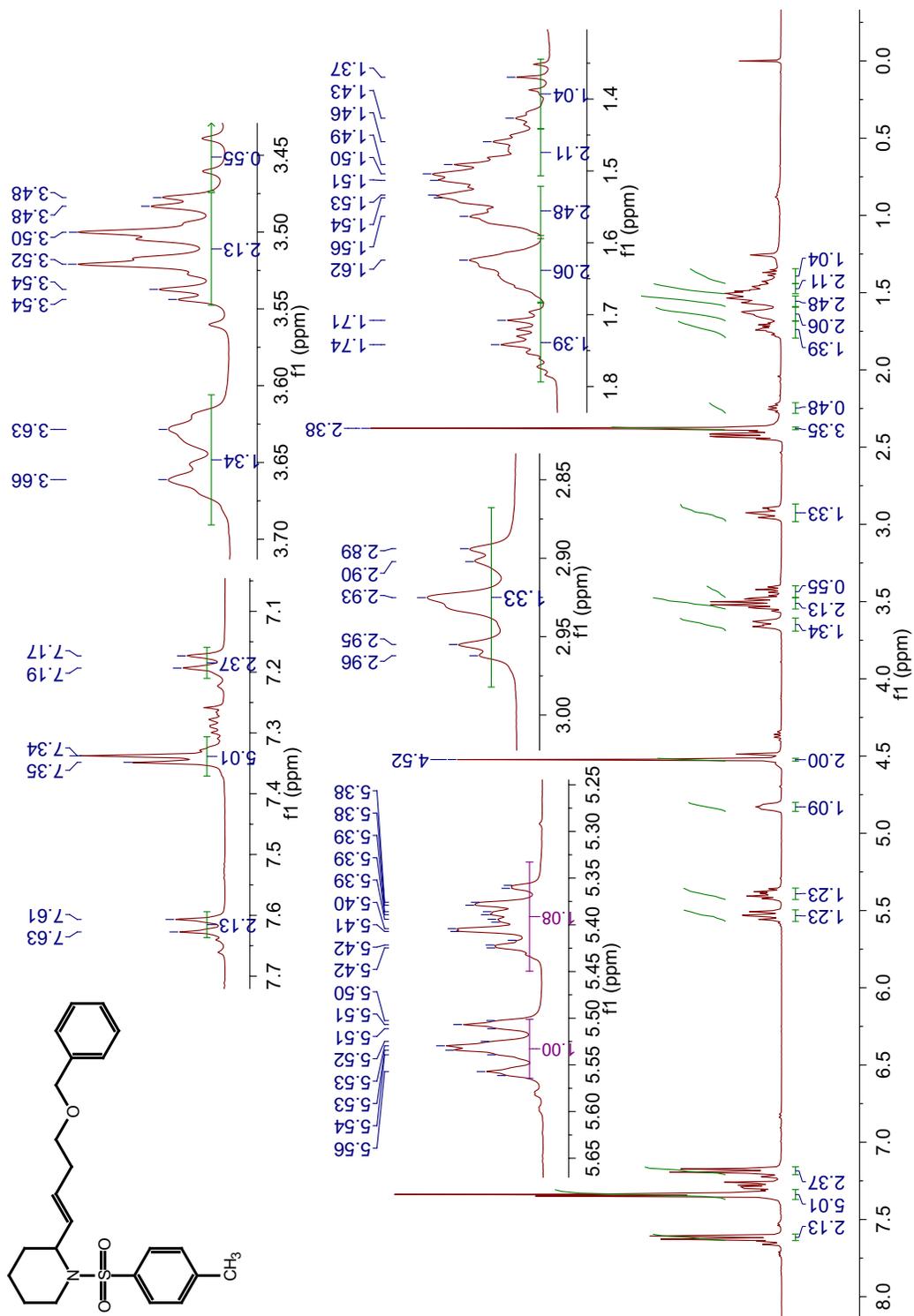
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 4.28-4.25 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 3H), 2.94 (td,  $J = 12.9, 1.8$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.60-1.42 (m, 5H).

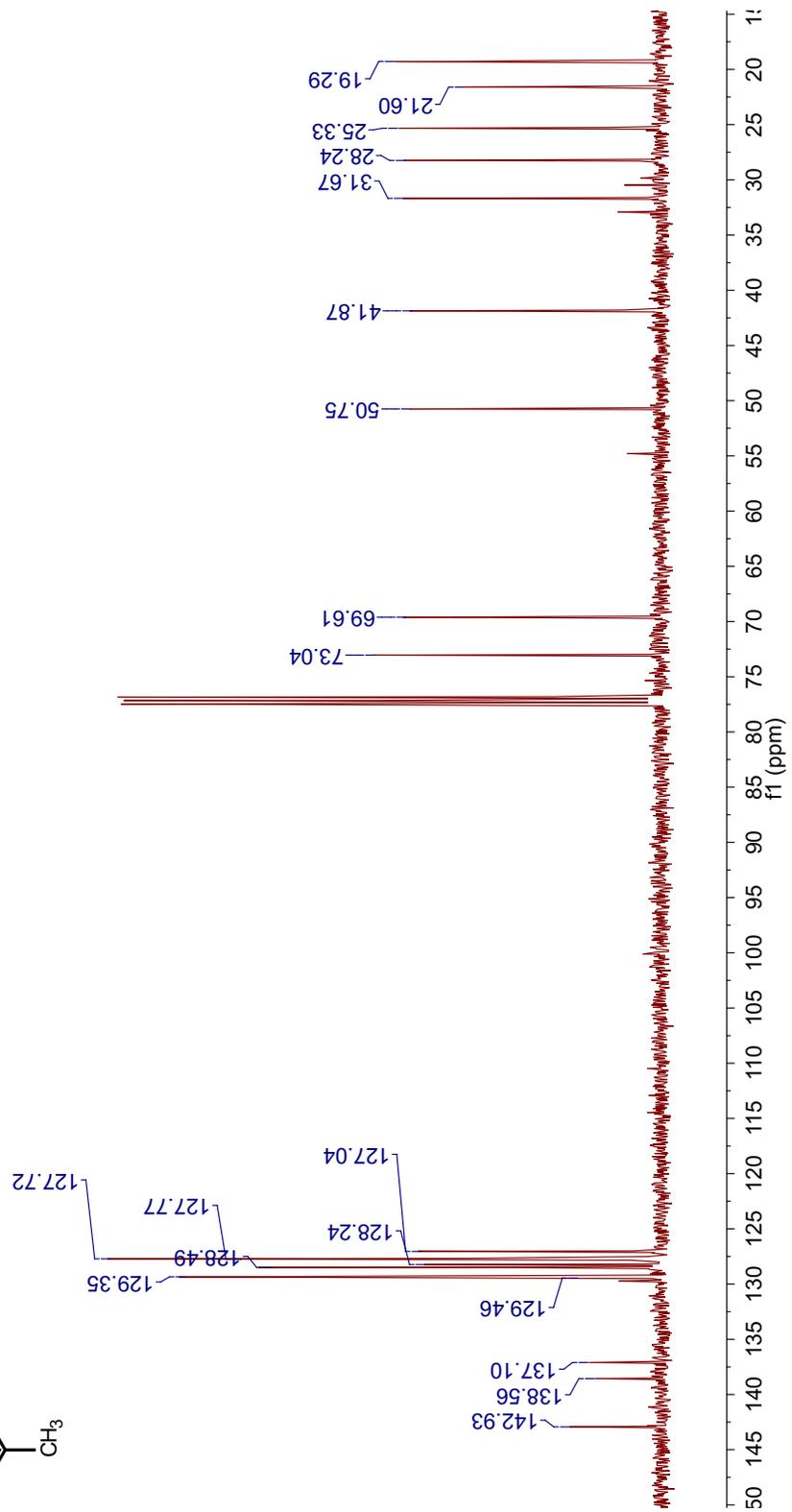
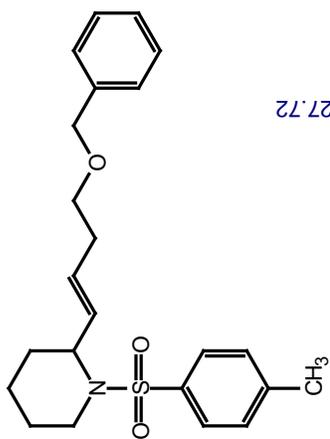
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 143.4, 138.1, 129.9 (2C), 127.1 (2C), 53.5, 41.2, 30.4, 25.2, 24.4, 21.6, 18.

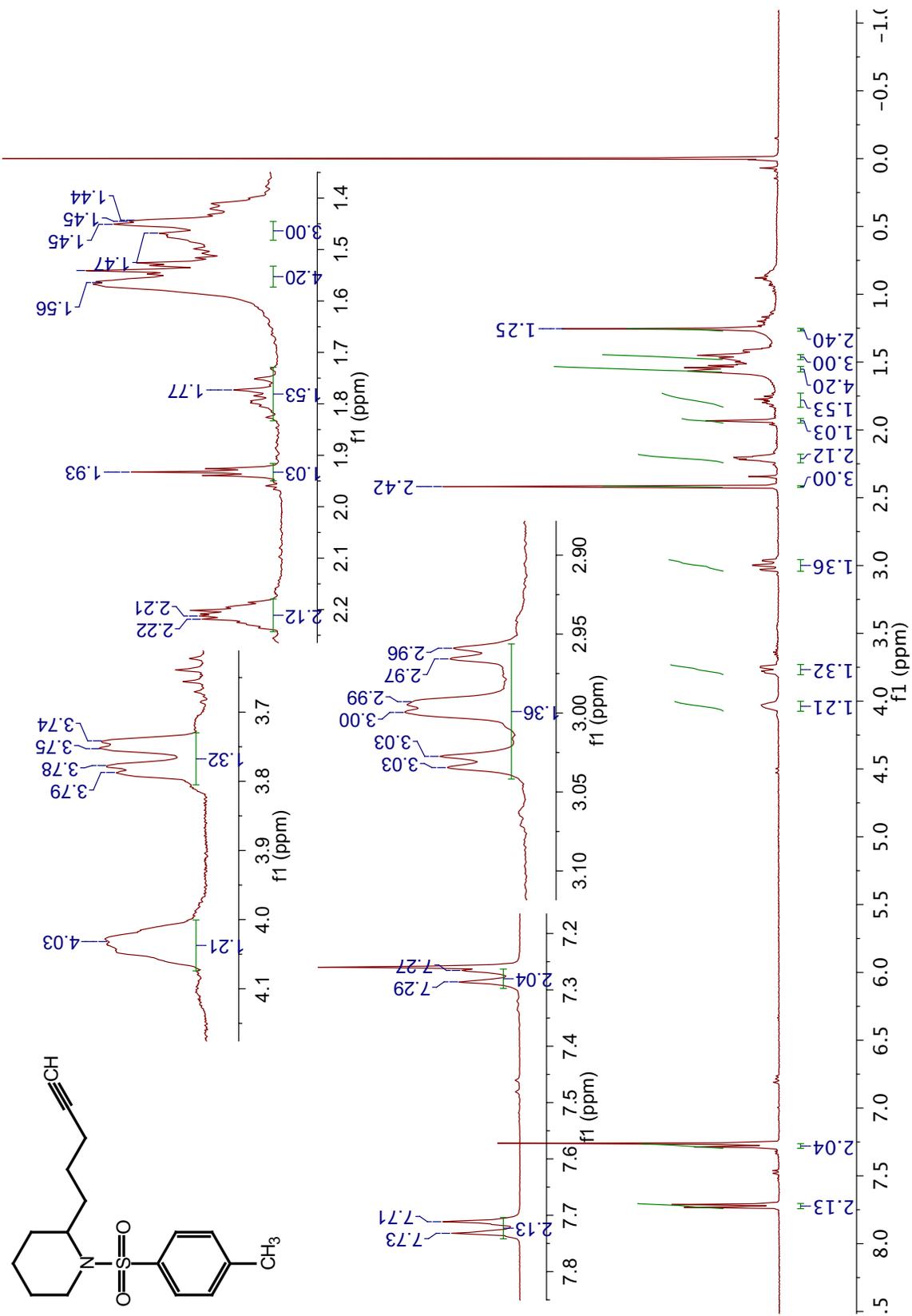
HRMS (ESI+)  $m/z$  calcd para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2\text{S}$   $[\text{M}+\text{H}^+]$ : 332.03199, encontrada: 332.0335.

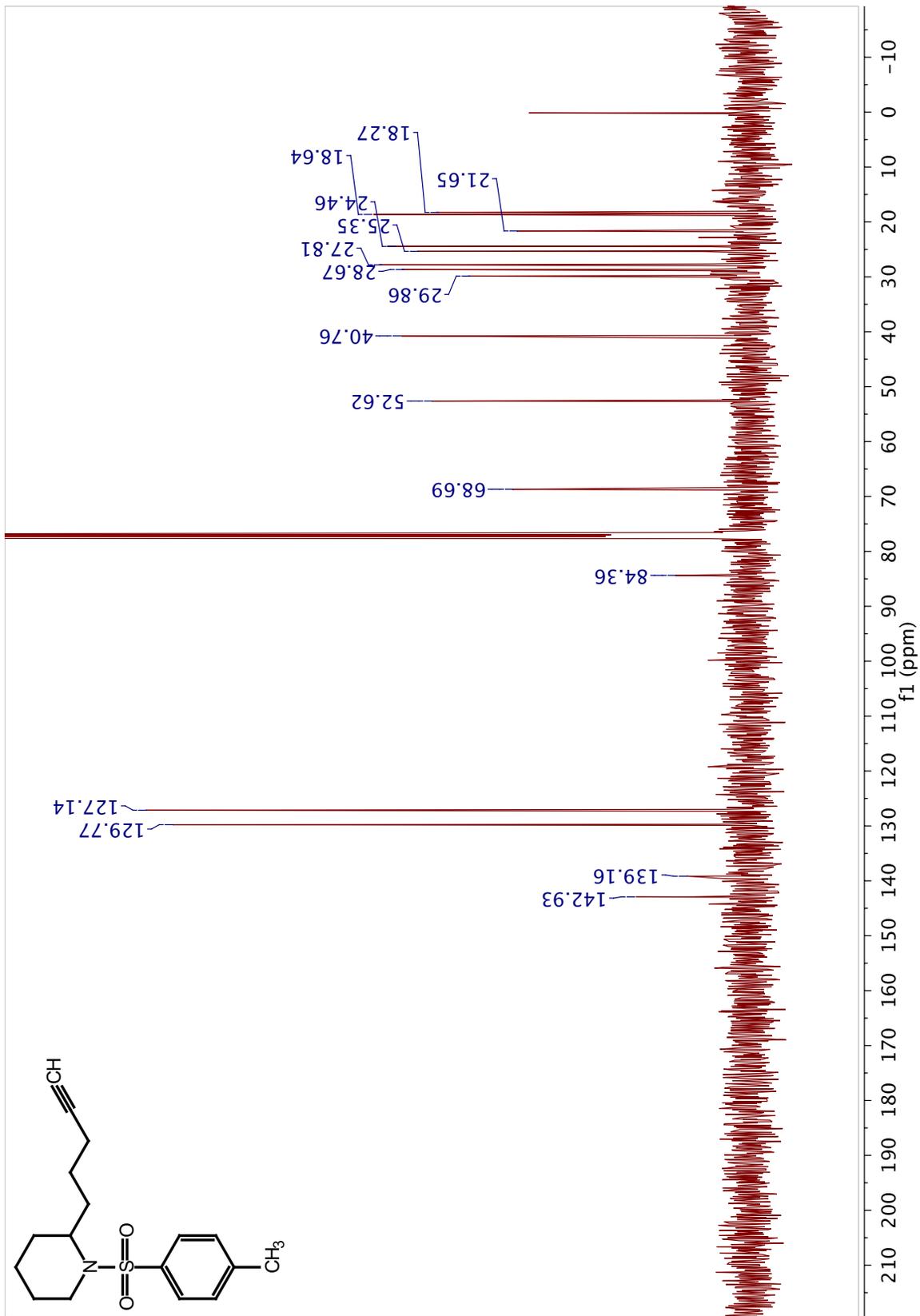
## VII. ANEXO I

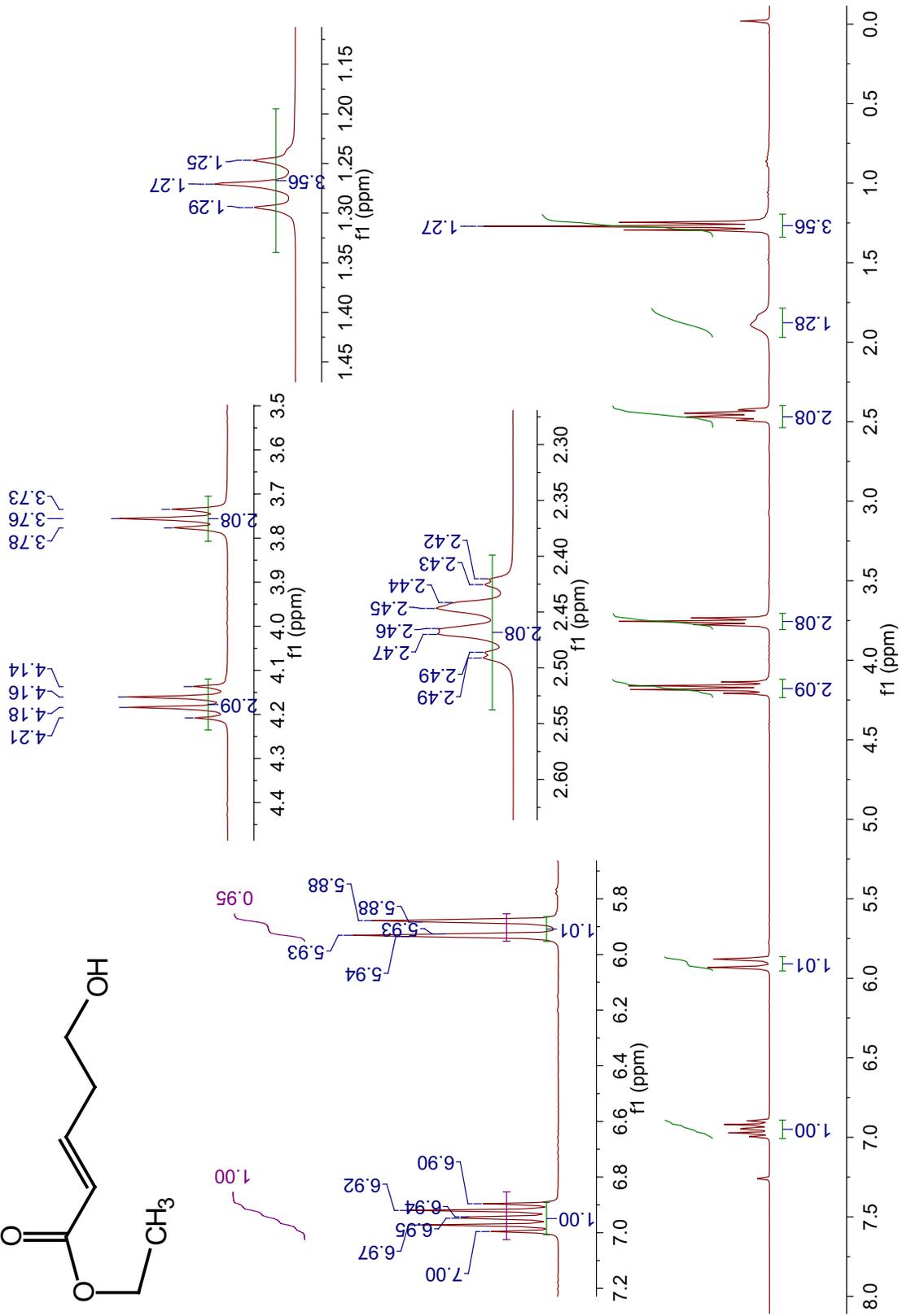
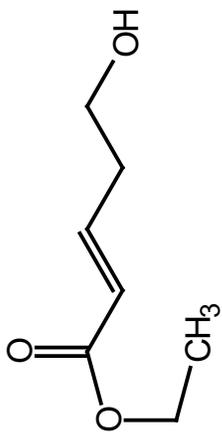
Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ , de los intermediarios avanzados obtenidos.

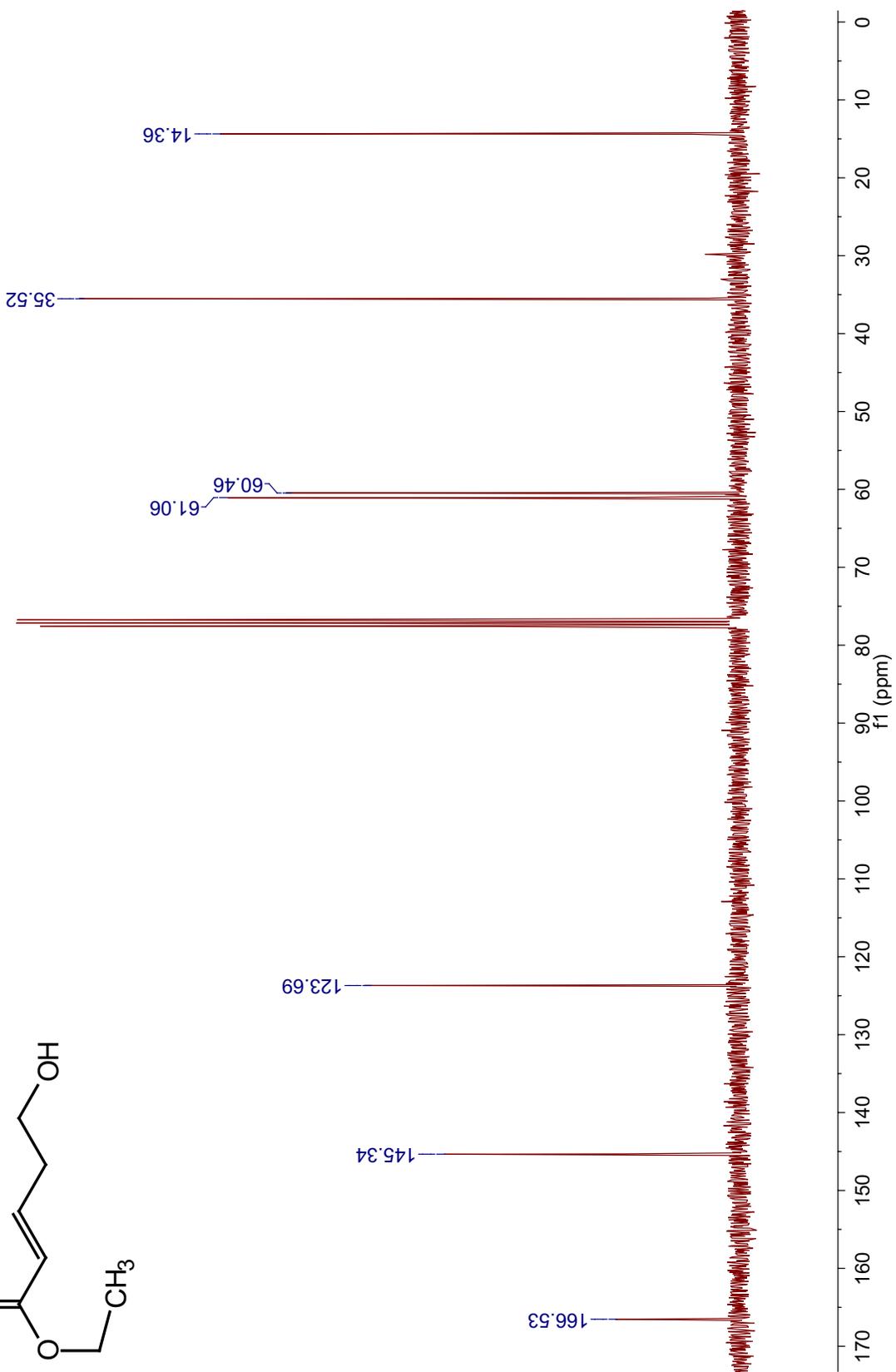
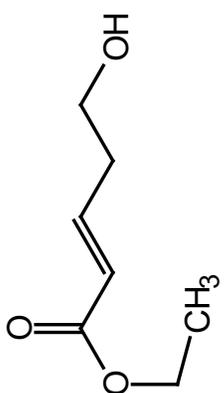












## VIII. REFERENCIAS

1. Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673–3682.
2. Sengoku, T; Sugiyama, A.; Kamiya, Y.; Yoda H. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1285–1288.
3. Clive, D. L. J.; Yu, M.; Wang, J.; Yeh, V. S. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4483–4514.
4. Minocheherhomji, F. P.; Vyas, B. M. *J. Environ. Res. Dev.* **2014**, *9*, 144–150.
5. Harvey, A. L.; Edrada-Ebel, R.; Quinn, R. J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 111–129.
6. Smith, L. K.; Baxendale, I. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 9907–9933.
7. Müller, G.; Berkenbosch, T.; Benningshof, J.; Stumpfe, D.; Bajorath, J. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 703 – 710.
8. Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060–1074.
9. Tashiro, T.; Kurosawa, S.; Mori, K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, *68*, 663–70.
10. Takahashi, T.; Tsutsui, H.; Tamura, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1604–1605.
11. Sawada, T.; Nakada, M. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1004–1007.
12. Matsumura, Y.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 965–968.
13. Huxford, T.; Simpkins, N. S. *Synlett* **2004**, 2295–2298.
14. Lee, S.; Zhao, Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 681–683.
15. Wright, D. L.; Schulte II, J. P.; Page, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847–1850.
16. Azuma, H.; Daigaku, A.; Sato, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *56*, 1087-1091.
17. Zhang, H.-L.; Zhao, G.; Ding, Y.; Wu, B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4954–61.
18. Trauner, D.; Schwarz, J. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3542–3545.

19. Trauner, D.; Churchill, D. G.; Danishefsky, S. J. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2344–2351.
20. Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6513–6516.
21. Isaacs, N. S. *Reactive Intermediates in Organic Synthesis*. (Wiley N. Y, 1974).
22. Wade, L. D. *Química Orgánica*. (Pearson Education, 2004).
23. Cekovic, Z. *J. Serb. Chem. Soc* **2005**, *70*, 287–318.
24. Robertson, J.; Pillai, J.; Lush, R. K. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 94–103.
25. Curran, D. P.; Kim, D.; Liu, H. T.; Shen, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5900–5902.
26. Lachia, M.; Dénès, F.; Beaufils, F.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4103–6.
27. Zhang, W.; Qin, Y.; Zhang, S.; Luo, M. *Ark. (Gainesville, FL, United States)* **2005**, 39–48.
28. McCrea-Hendrick, M.; Nichols, C. J. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 3611–3620.
29. Glebocka, A.; Sicinski, R.; Plum, L.; Clagett-Dame, M; DeLuca, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2909–2920.
30. Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 6018–6024.
31. Moman, E.; Nicoletti, D.; Mouriño, A.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1249–1251.
32. Phillips, D. J.; Graham, A. E. *Synlett* **2008**, 649–652.
33. Liu, Y., Ao, J., Paladhi, S., Song, C. E. & Yan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16486–16492.
34. Lin, L.; Romano, C.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10344–10350.
35. Punto de fusión tomado de Sigma Aldrich.