



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
PUEBLA**

---

---

*FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
CENTRO DE QUÍMICA- INSTITUTO DE CIENCIAS  
POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS*

*TESIS*

**Síntesis de sales de piridonio quirales derivadas de 2-  
piridincarbaldéido y su aplicación en la obtención de alcaloides  
piperidínicos 2-alquil sustituidos**

*TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN EL ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA*

*PRESENTA:*

***OLGA HISAMI RODRÍGUEZ MATSUI***

*DIRECTOR DE TESIS:*

*PROFESOR INVESTIGADOR DEL CENTRO DE QUÍMICA  
DEL INSTITUTO DE CIENCIAS.*

***Dr. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ***

*PUEBLA, PUEBLA 26 DE ABRIL 2017*

## INDICE

Abreviaturas

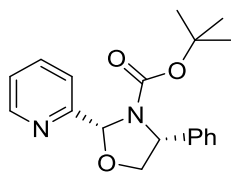
Índice de compuestos

1.-Introducción	1
2.-Antecedentes	2
2.1.-Síntesis de piperidinas sustituidas a través de la reducción de sales de piridinio	2
2.2.-Iluros de azufre	9
2.3.-Síntesis y reactividad de amidas glicídicas	11
3.-Objetivos	18
3.1.-Objetivos particulares	18
4.-Análisis Retrosintético	19
4.1.-Análisis retrosintéticos para la obtención de conhidrina y ácido pipecólico	19
4.2Análisis retrosintético para la obtención de la lentiginosina a partir de trans epoxiamidas glicídicas	19
5.-Discusión de resultados.	20
5.1.-Hacia la síntesis del ácido pipecólico y la conhidrina	20
5.2.- Estudio de la reducción diastereoselectiva de sales de piridinio y la oxazolidina 13.	28
5.2.1.-Reducción diastereoselectiva de la sal de piridinio N-bencilada 16	28
5.2.2.- Reducción diastereoselectiva de la oxazolidina 13	31
5.2.3.-Reducción diastereoselectiva de la sal de piridinio N-metilada 17	33
5.3.-Hacia la síntesis de la lentiginosina	42
5.3.1.-Obtención de epoxiamidas derivadas del 2-piridincarboxaldehido a partir de sales de sulfonio derivadas del fenilglicinol	42
6.- Conclusión	72
7.-Parte experimental	73

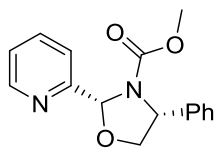
## ABREVIATURAS

<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>BF<sub>3</sub>· OEt<sub>2</sub></b>	Trifloruro de boro eterato
<b>Boc<sub>2</sub>O</b>	Ditert-butil carbonato
<b>CCF</b>	Cromatografía en capa fina
<b>DCM</b>	Diclorometano
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
<i>ed</i>	Exceso diastereomérico
<b>Equiv</b>	Equivalentes
<b>Hz</b>	Hertz
<b>AcOH</b>	Ácido acético
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
<b>mmol</b>	Milimoles
<b>m.p.</b>	Materia prima
<b>NaBH<sub>4</sub></b>	Borohidruro de sodio
<b>Nu</b>	Nucleófilo
<b>Pd/C</b>	Paladio soportado en carbono
<b>Pd(OH)<sub>2</sub></b>	Hidróxido de paladio
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>Pf</b>	Punto de fusión
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>PtO<sub>2</sub></b>	Oxido de platino
<b>Rdto.</b>	Rendimiento
<b>RMN-<sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno
<b>RMN-<sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono
<b>SiO<sub>2</sub></b>	Gel de sílice
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b><i>t</i>-BuOK</b>	Terc-butóxido de potasio
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>δ</b>	Desplazamiento químico

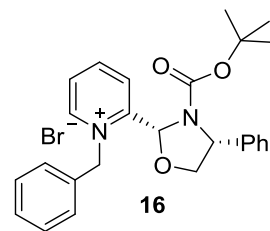
# ÍNDICE DE COMPUESTOS



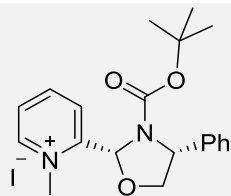
13



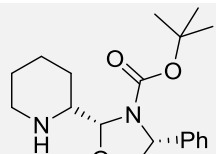
14



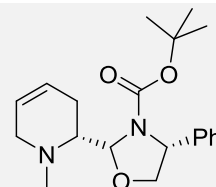
16



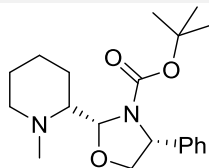
17



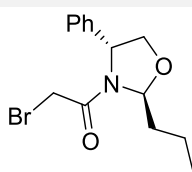
18



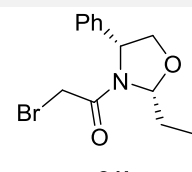
19



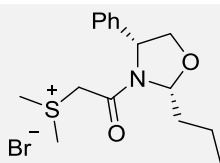
20



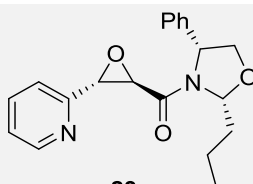
21a



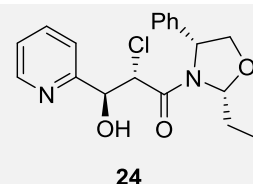
21b



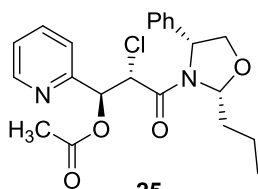
22



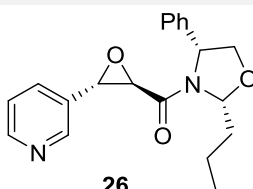
23



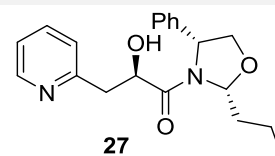
24



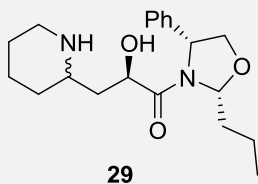
25



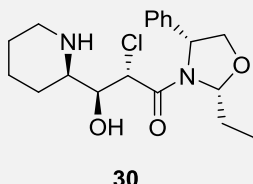
26



27



29



30



## 1. Introducción

La naturaleza es una fuente rica de compuestos con una significativa actividad farmacológica, una gran cantidad de estas moléculas contienen en su estructura a la piperidina diversamente sustituida o fusionada con otros anillos<sup>1</sup> por ejemplo la escopolamina,<sup>2</sup> un fármaco anticolinérgico utilizado como medicamento pre-anestésico en pacientes quirúrgicos que reduce las secreciones corporales<sup>3</sup> o la morfina, un potente analgésico utilizado en el tratamiento de dolores asociados con el cáncer<sup>4</sup> (Figura 1).

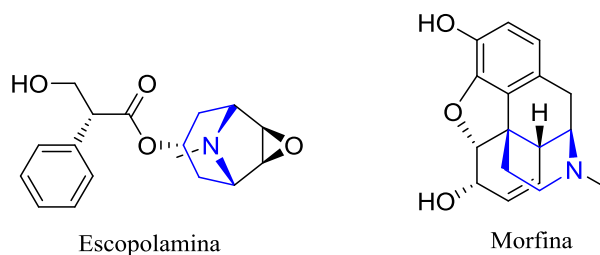


Figura 1. Compuestos con actividad farmacológica que contienen a la unidad estructural piperidina.

Específicamente, las piperidinas-2-sustituidas representan una unidad estructural frecuentemente encontrada en numerosos alcaloides biológicamente activos. Por ejemplo, la conhidrina, uno de los alcaloides presentes en la cicuta *Conium maculatum* L. aislada de las semillas y hojas de esta planta venenosa,<sup>5</sup> la cual presenta un efecto de parálisis en el músculo esquelético.<sup>1</sup> Otro ejemplo interesante es el ácido pipecólico, así como derivados este, se encuentran presentes en numerosos compuestos naturales y sintéticos con actividad biológica.<sup>6</sup> La (+)-lentiginosina, un iminoazúcar dotado con una interesante actividad proapoptótica<sup>7</sup> es un potente y selectivo inhibidor de amilogucosidasas, dicho alcaloide ha sido aislado de *Astragalus lentiginosis*, aunado a esto un reciente estudio demostró que este compuesto también inhibe in vitro ATPasas y la actividad de las proteínas chaperonas de choque térmico 90 (Hsp 90) por la interacción con el dominio medio de la proteína.<sup>8</sup> Por otra parte, la (-)-Lentiginosina sintética ha demostrado que posee actividad biológica aunque diferente de su enantiómero natural, en particular este enantiómero tiene una

1 Nageshwar, R.; Nagaiah, K. *Org. Chem. Int.* **2014**, 982716, 1-7.

2 Dominick, A.; William, J. *J. Chem. Edu.* **1984**, 61, 8, 678-680.

3 Kenji, U.; Satoshi, Y.; Kan T.; Fukuyama T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 23, 5311-5313.

4 Tang, Z.; Mayrargue, J.; Alami, M. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 3367-3379.

5 (a) Aislamiento: Wertheim, T. *Liebigs. Ann. Chem.* **1856**, 100, 328-330. b) Elucidación estructural de la conhidrina: Spath, E.; Adler, E. *Zur. Monatsh. Chem.* **1933**, 63, 127-140.

6 Hays, S. J.; Malone, T. C.; Johnson, G. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4084.

7 Cordero, F.M.; Vurchio, C.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 1661-1664.

8 Dal Piaz, F.; Vasallo, A.; Chini, M.G.; Cordero, F.M.; Cordona, F.; Pisano, C.; Bifulco, G.; De Tommasi, N.; Brandi, A. *PLoS One* **2012**, 7.

buena caspasa-dependiente con actividad proapoptótica en contra de diferentes líneas celulares cancerígenas, con baja actividad hacia células normales (Figura 2).<sup>9</sup>

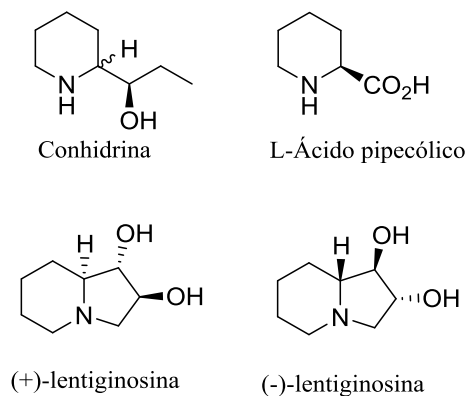


Figura 2. Estructura de la Conhidrina, ácido Pipecólico y (+/-) lentiginosina

Debido a lo interesante que resultan las piperidinas-2-sustituidas surge la necesidad de crear rutas sintéticas que nos permitan acceder a dichos compuestos de una manera diastero y enantioselectiva. El éxito de una ruta sintética se basa en la obtención de un intermediario quiral que sea estable en condiciones normales pero que reaccione fácilmente bajo ciertas condiciones.

En este trabajo proponemos como intermediarios quirales a oxazilidinas derivadas de (*R*)-(-)-fenilglicinol y piridin-2-carbaldehído, que sean útiles en la obtención de piperidinas-2 sustituidas. Para demostrar la importancia de estos intermediarios centramos nuestra atención en la síntesis de conhidrina, ácido pipecólico y la lengitinocina.

Una de las etapas claves de esta estrategia es la reacción de reducción del anillo de la piridina o su correspondiente sal de piridinio, es por ello que a continuación presento algunos de los antecedentes más relevantes que implican la reducción de sales de piridonio o anillo de piridina para acceder a piperidinas sustituidas.

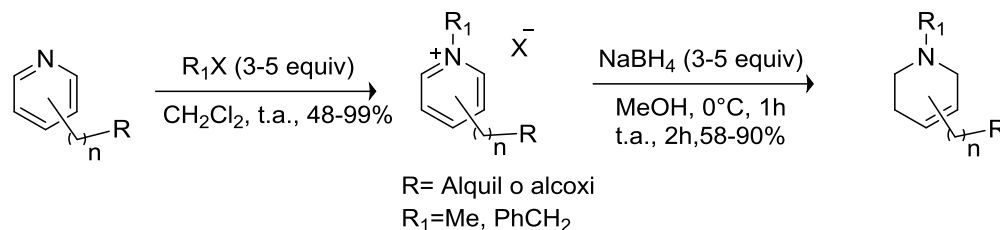
## 2. ANTECEDENTES.

### 2.1 Síntesis de piperidinas sustituidas a través de la reducción de sales de piridinio.

En 2007 Alami y colaboradores,<sup>4</sup> reportaron la reducción regioselectiva de sales de piridinio 3- y 4-sustituidas con borohidruro de sodio utilizando como disolvente metanol a una temperatura de 0 °C con rendimientos que van de moderados a excelentes. Ellos explican que los rendimientos dependen en gran medida de la naturaleza de los sustituyentes en el anillo aromático del grupo oxiaril, así como la naturaleza y la posición de los sustituyentes sobre el anillo de la piridina. Otro

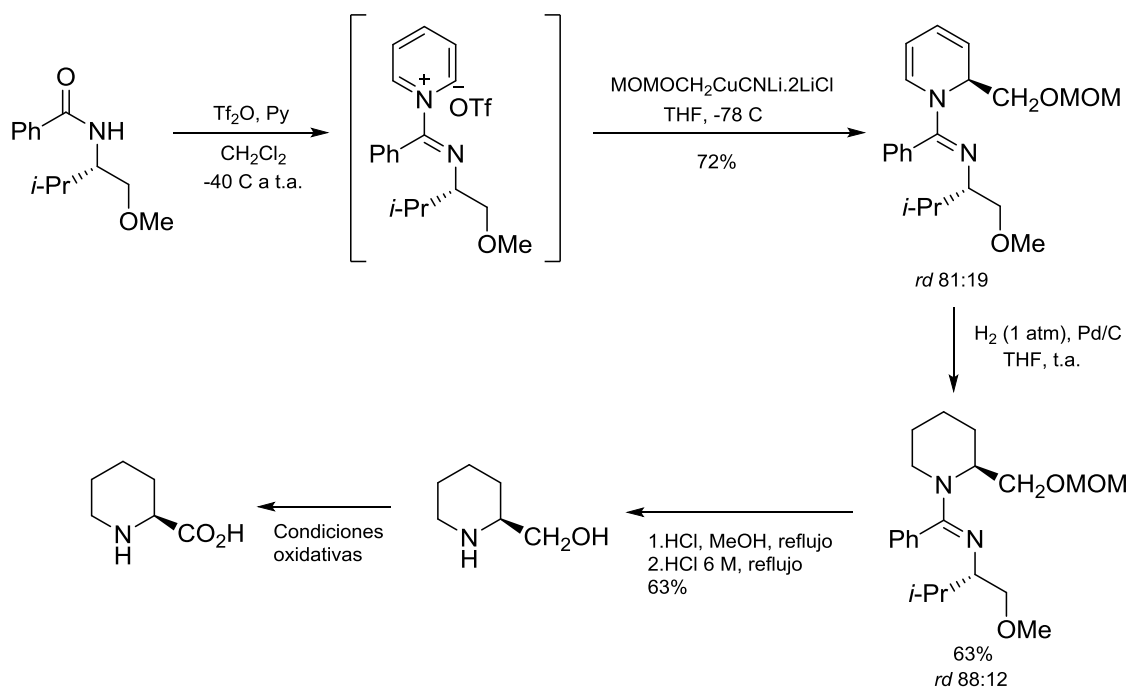
<sup>9</sup> a) Macchi, B.; Minutilo, A. *Glycobiology* **2010**, 20,500-50610. b) Minutilo, A.; Grelli, S.; Marino-Merlo, F. *Cell Death Dis.* **2012**, 3

factor importante es la longitud de la cadena entre los grupos ariloxi y piridil. Los compuestos 1,2,5,6-tetrahidropiridinas obtenidas con mayores rendimientos resultaron de las sales sustituidas en la posición 4 (Esquema 1).



Esquema 1. Ruta Sintética de derivados piperidínicos insaturados.

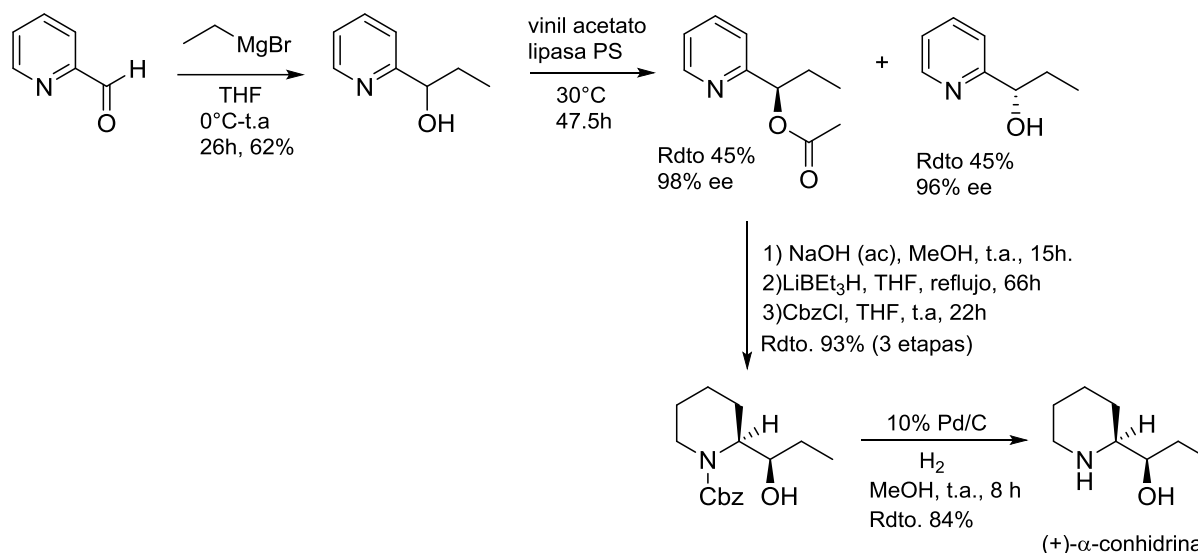
En 2009 Lemire y colaboradores<sup>10</sup> reportaron la síntesis del ácido L-pipecólico y el ácido (2*S*, 3*S*)-3-hidroxipipecólico a partir de *N*-imino-2-fenil-1,2-dihidropiridina quiral como intermediario, que al hacerlo reaccionar con anhídrido triflico (Tf<sub>2</sub>O) y piridina, obtienen la sal de piridinio correspondiente, que luego hicieron reaccionar con el organocuprato adecuado accediendo al producto de sustitución en posición 2 del anillo lactámico, el cual trataron bajo condiciones de hidrogenación catalítica para obtener el compuesto piperidínico 2-sustituido enantioméricamente enriquecido. Finalmente, el compuesto reducido fue tratado en condiciones ácidas para acceder al alcohol precursor del ácido pipecólico, que en un medio oxidante genera el ácido pipecólico con buenos rendimientos químicos (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis del ácido pipecólico.

<sup>10</sup> Lemire, A.; Charette, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2077-2080.

Nagata y colaboradores<sup>11</sup> en 2005 reportaron la síntesis de (+)- $\alpha$ -conhidrina tomando al 2-piridincarbaldéido como materia de partida, que al tratarlo con bromuro de etilmagnesio acceden al 2-(1-hidroxipropil) piridina. El alcohol obtenido, posteriormente fue sometido a una resolución enzimática empleando lipasa PS generando un enantiómero acetilado y el otro sin acetilar. Posteriormente, llevaron a cabo una reducción diastereoselectiva del anillo de la piridina. La diastereoselectividad de la reducción con  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  se debe a que el átomo de nitrógeno de la piridina y el grupo hidroxilo se coordinan con el catión de litio formando un quelato cíclico de cinco miembros en el cual, el hidruro se adiciona del lado opuesto del grupo etilo (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de la (+)- $\alpha$ -conhidrina.

La hidrogenación asimétrica de compuestos proquirales insaturados ha sido intensamente estudiado y es considerado como un método versátil para la síntesis de nuevos compuestos quirales. En gran contraste, la hidrogenación asimétrica de arenos/heteroarenos representa un área mucho menos explorada, a pesar de ser un método eficiente y de fácil acceso a los correspondientes compuestos quirales saturados y parcialmente saturados, esto se atribuye a las siguientes razones: Primero, la alta estabilidad de estos compuestos y las duras condiciones de reacción necesarias para la destrucción de la aromaticidad, que adversamente afecta a la enantioselectividad. Segundo, algunos compuestos heteroaromáticos contienen átomos de nitrógeno y azufre que pueden envenenar y o desactivar el catalizador quiral. Tercero, la ausencia de un grupo de coordinación secundario en un compuesto aromático simple puede ser responsable de la dificultad en lograr alta actividad y/o enantioselectividad.<sup>12</sup>

<sup>11</sup> Nagata, K.; Toriizuka, Y.; Itoh, T. *Heterocycles* **2005**, 66, 107-109.

<sup>12</sup> Bird, C.W. *Tetrahedron* **1992**, 48, 335.

La estrategia más prometedora es la ruta enantioselectiva, en donde se emplean catalizadores metálicos convencionales coordinados con alguna fuente de quiralidad. Sin embargo, solo muy pocos sistemas catalíticos han sido exitosos y la búsqueda de catalizadores quirales heterogéneos para sustratos generales sigue siendo una tarea.

El otro enfoque es el método diastereoselectivo, en el que un auxiliar quiral está unido covalentemente al sustrato proquiral, la quiralidad durante la hidrogenación es inducida por el centro estereogénico del auxiliar. Cuando el auxiliar quiral no forma parte de la estructura final de la molécula es preciso llevar a cabo la remoción de este, que además debe ser reciclado. La hidrogenación diastereoselectiva es también importante cuando el auxiliar quiral es parte de la molécula quiral, de manera que la división y el reciclaje no son necesarios.<sup>13</sup>

La hidrogenación de piridinas resulta ser sencillo y presenta un enfoque atómico-económico para la preparación de piperidinas sustituidas.<sup>14</sup> Sin embargo, hasta ahora hay solo limitados reportes acerca de la hidrogenación de derivados de piridina, de todos los reportes solo 2 fueron utilizados para acceder a piperidinas quirales.<sup>15</sup>

La hidrogenación de piridinas ha sido investigada a detalle hoy en día. Los catalizadores metálicos empleados en la hidrogenación de piridinas han sido paladio, platino, rodio, rutenio y nickel.

En 2000 Hegedus y colaboradores<sup>16</sup> reportaron la hidrogenación catalítica heterogénea de derivados del ácido picolínico y el ácido nicotínico quirales unidos al éster de la prolina soportados en diferentes catalizadores metálicos como Pd/C, Pt/C, Ru/C, Rh/C, obteniendo resultados interesantes, al llevar a cabo la hidrogenación del éster metílico de la *N*-Picolinoil-(*S*)-prolina **1** obtienen un *ed* de 79% (Pd/C 10%, MeOH, 50 bares, 50 °C), cuando llevan a cabo la hidrogenación del éster metílico de *N*-nicotinoil-(*S*)-prolina **2** usando Pd/C (10%) (10 atm H<sub>2</sub>, 98 °C, MeOH) como catalizador, obtienen un *ed* arriba del 94%. Sin embargo, los mismos autores después afirmaron que no era reproducible el *ed* máximo que obtuvieron y este fue de apenas el 30 % (Esquema 4).

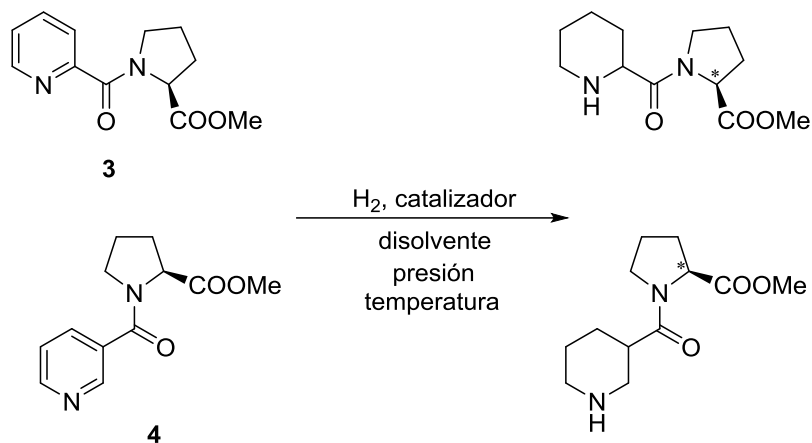
---

<sup>13</sup> Besson, M.; Pinel, C. *Topics in catalysis* **2003**, 25, 43-61.

<sup>14</sup> Bailey, P.D.; Millwood, P.A.; Smith, P.D. *Chem. Commun.* **1998**, 633.

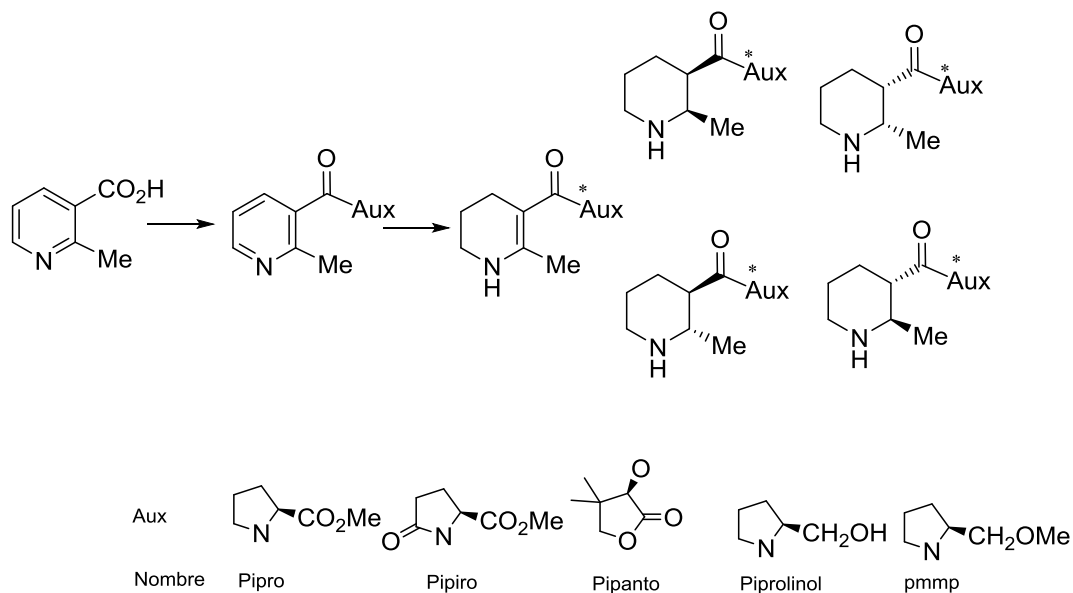
<sup>15</sup> Wang, D.S.; Chen, Q.A.; Lu, S.M.; Zhou, Y.G. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2557-2590.

<sup>16</sup> Hegedús, L.; Háda, V.; Tungler, A.; Máthé, T.; Szepesy, L. *Appl. Catal., A* **2000**, 201, 107.



Esquema 4. Hidrogenación de *N*-picolinoil-(*S*)-prolina metil ester y *N*-nicotinoil-(*S*)-prolina metil ester.

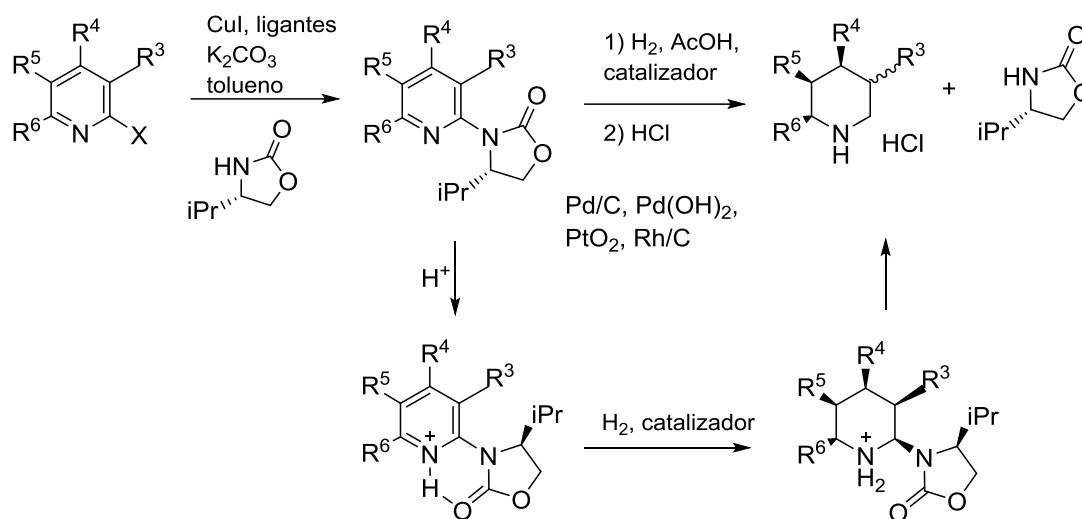
El grupo de Besson's<sup>17</sup> en el 2002 describió la hidrogenación del ácido metil-2-nicotínico enlazado a un auxiliar ópticamente puro en presencia de un catalizador metálico como Pd, Rh y Ru. Obtuvieron el isómero *cis* predominantemente con diferente diastereoselectividad dependiendo del inductor quiral empleado y la naturaleza del catalizador. Después de probar diversos parámetros de reacción, reportan la mejor diastereoselectividad ( $ed = 35\%$ ), cuando la (*R*)-Pantolactona fue empleada como inductor quiral (Rh/C = 12%, 50 bar, t.a.). También argumentan que la presencia del átomo de nitrógeno en el anillo aromático modifica considerablemente el mecanismo de la hidrogenación y debido a efectos electrónicos la selectividad de la transformación es baja además la estructura del auxiliar quiral presenta un bajo efecto en la diastereoselectividad (Esquema 5).



Esquema 5. Hidrogenación diastereoselectiva de derivados nicotínicos.

<sup>17</sup> Douja, N.; Besson, M.; Gallezot, P.; Pinel, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, 186, 145.

En el 2004 Frank Glorius y colaboradores<sup>18</sup> reportaron la síntesis e hidrogenación catalítica asimétrica de 2-oxazolidinonas piridínicas sustituidas en las posiciones 4, 5, 6 creando nuevos centros estereogénicos en las correspondientes posiciones. La reacción se llevó a cabo en medio ácido ya que la protonación no solo activa las piridinas para la hidrogenación, sino que incluso reprime el envenenamiento del catalizador por la piperidina resultante. Así, Accedieron a los compuestos reducidos con excelentes rendimientos químicos y buenos *ee*. Otra ventaja de este método es que, en la mayoría de los casos, después de realizar la hidrogenación se recupera el auxiliar permitiendo su reciclaje (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis e hidrogenación asimétrica de oxazolidinonas piridínicas- sustituidas.

Debido a que uno de los objetivos de este trabajo está orientado hacia la síntesis de la lentiginosina, a continuación, presento algunos antecedentes de la síntesis de este alcaloide.

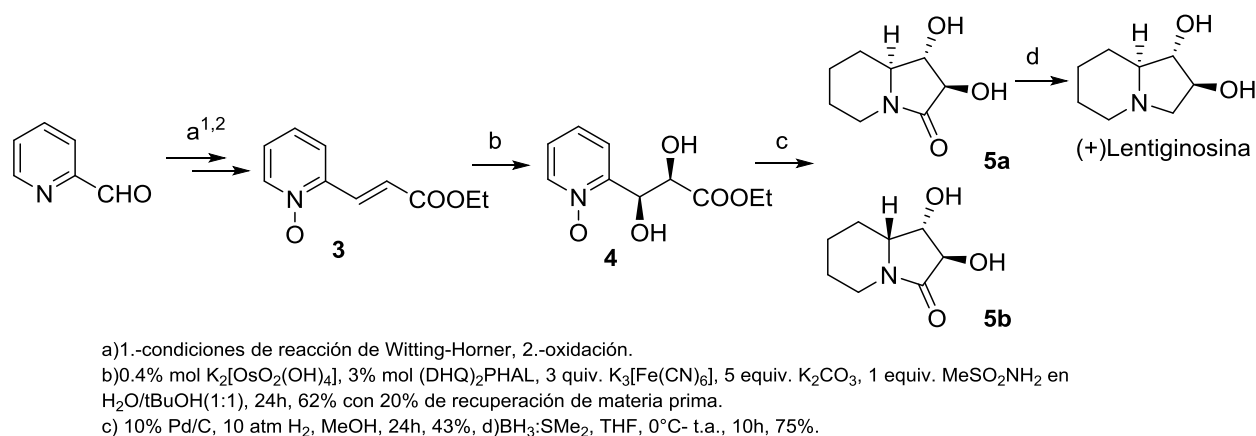
Existen numerosas rutas elegantes hacia la síntesis de este alcaloide y análogos, la mayoría de estas dependen de la construcción de la unidad de la pirrolidina o piperidina en numerosas etapas, con las funcionalidades adecuadas para asegurar la generación del esqueleto bicíclico.<sup>19</sup>

<sup>18</sup> Glorius, F.; Spielkamp, N.; Holle, S.; Goddard, R.; Lehmann, C.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2850–2852.

<sup>19</sup> (a) Angle, S. R.; Cheng, Y.; Shi, G.-F.; Kang, Z.-M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5592 (b) Ayad, T.; Ge'nisson, Y.; Baltas, M.; Gorrichon, L. *Chem. Commun.* **2003**, 582. (c) Ichikawa, Y.; Ito, T.; Nishiyama, T.; Isobe, M. *Synlett* **2003**, 7, 1034. (d) Sawada, D.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3085. (e) Sha, C.-K.; Chau, C.-M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 499. (f) Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5605. (g) Rasmussen, M. O.; Delair, P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5438. (h) Cardona, F.; Goti, A.; Picasso, S.; Vogel, P.; Brandi, A. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, 19, 585. (i) Sibi, M. P.; Christensen, J. W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6434. (j) Yoda, H.; Kawachi, M.; Takabe, K. *Synlett* **1998**, 137. (k) Goti, A.; Cardona, F.; Brandi, A. *Synlett* **1996**, 761. (l) Yoda, H.; Kitayama, H.; Katagiri, T.; Takabe, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, 4, 1455.

Sorprendentemente la síntesis de indolizidinas hidroxiladas tomando como marco de referencia a la piridina es escaso.

En 2003 Feng y colaboradores<sup>20</sup> reportaron la síntesis total de la (+)-lentiginosina con un rendimiento global de 20%. Los autores utilizaron al 2 piridincarbaldehído como material de partida que tras 2 etapas de reacción accedieron al 3-etil-(piridin-2-il)-acrilato-N-oxido **5**, dicho compuesto fue sometido a una reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless accediendo al correspondiente diol **6** con un *ee* >99.9%. Luego, la remoción del átomo de oxígeno del N-oxido, así como la reducción de la piridina y la ciclación intramolecular del compuesto **6** se realizó en una etapa accediendo a la mezcla diastereomérica **7a** y **7b** en una relación 3.2:1. Esto demuestra una ruta corta para la síntesis de dicho alcaloide, con la ventaja de que no se utilizan compuestos quirales como material de partida. (Esquema 7).

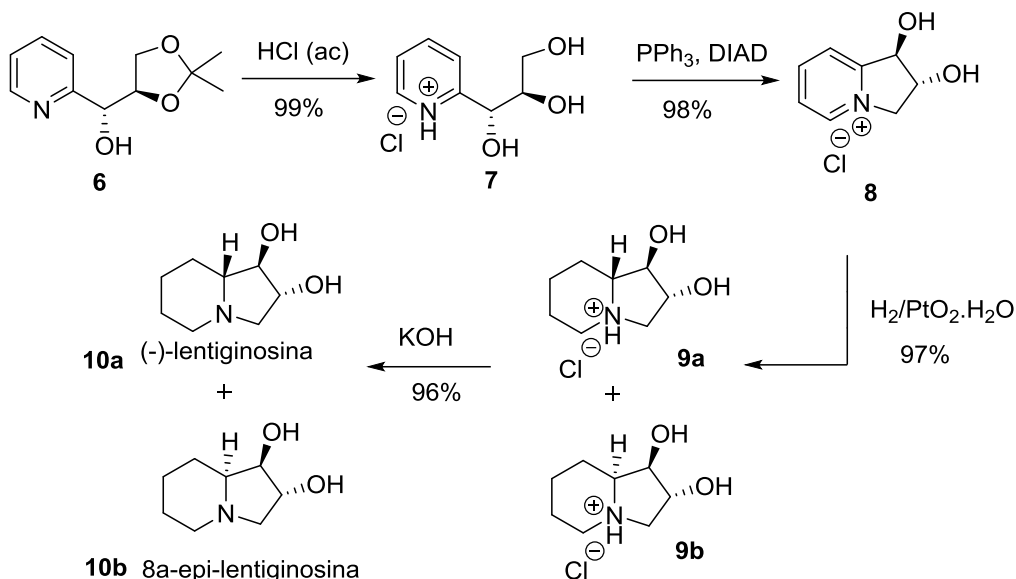


Esquema 7. Síntesis total (+)-Lentiginosina.

En el 2008, Azzouz y colaboradores<sup>21</sup> reportaron la síntesis de la (-)-lentiginosina en 4 etapas de reacción, empleando como materia prima el compuesto **6**. La etapa clave de la síntesis consistió en tratar la sal de piridino polihidroxilada **7** bajo condiciones de Mitsunobu para acceder a la sal de piridinio bicíclica **8**. Subsecuentemente realizaron la hidrogenación diastereoselectiva del anillo piridínico del compuesto **8** catalizado por  $PtO_2$ , accediendo al compuesto dihidroxiindolizidina esperado como una mezcla diastereomérica **9(a+b)** (*rd* = 0.8:1). El rendimiento global de la síntesis de (-)-lentiginosina **1a** fue de 28% y de la 8a-epi-lentiginosina **10b** de 31%. (Esquema 8).

<sup>20</sup> Feng, Z.-X.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 497-498.

<sup>21</sup> Azzouz, R.; Fruit, C.; Bischoff, L.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* 2008, 73, 1154-1157.



Esquema 8. Síntesis de (-)-lentiginosina.

Es importante mencionar que otra de las etapas claves que empleamos en la síntesis de piperidinas 2-sustituidas fue la reacción de epoxidación asimétrica.

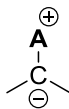
La epoxidación es en gran medida una de las reacciones de oxidación más utilizada en la síntesis orgánica, ya que la función epoxídica puede ser transformada por apertura estereoselectiva en un gran número de productos altamente funcionalizados.<sup>22</sup>

En este sentido, uno de los métodos de obtención de epoxiamidas es vía la condensación de iluros de azufre con aldehídos.

A continuación, se presenta la definición y clasificación de los iluros de azufre.

## 2.2 Iluros de azufre.

Un iluro se define como un átomo de carbono con carga negativa, unido directamente a un heteroátomo con carga positiva (Figura 3).



Donde  $A = S(R)_2, P(R)_3, Sb(R)_3, Bi(R)_3, Te(R)_2, Ge(R)_4$ , etc.

Figura 3

<sup>22</sup> (a) Rao, A. S.; Paknokov, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron* **1983**, 39, 2323-2367. (b) Smith, J. G. *Synthesis* **1984**, 629-656. (c) Paterson, I. Berrisford, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 1179-1181. (d) Erden, I. *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. V.; Eds.; Elsevier: Oxford, 1996; Vol. 1A, 105-117. (e) Hodgson, D. M.; Gibbs, A. R.; Lee, G. P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 14361-14384. (f) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 421-431.

Los iluros pueden clasificarse con respecto a su estabilidad en:

**Iluros no estabilizados.**<sup>23</sup> Estos iluros tienen sustituyentes electrodonadores enlazados al carbanión, por lo que la carga negativa no es capaz de estabilizarse, esto incrementa su reactividad y disminuye su estabilidad (Figura 4).



Figura 4

**Iluros semi-estabilizados**<sup>24</sup> En esta categoría se encuentran los iluros en los que el carbanión está unido a un grupo bencílico o alílico, estabilizándose por hiperconjugación (Figura 5).

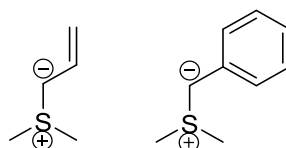


Figura 5

**Iluros estabilizados**<sup>25,26,27,28</sup> Son los iluros en los cuales el carbanión se encuentra unido a sustituyentes electroattractores que pueden estabilizar la carga negativa por deslocalización electrónica, lo que incrementa la estabilidad del iluro (Figura 6).

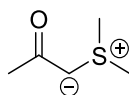


Figura 6

Nuestra investigación se centrará en el uso de iluros de azufre amídicos estabilizados, debido a su estabilidad y versatilidad son particularmente útiles por 3 razones:

1. Requieren condiciones suaves de reacción y procedimientos simples para hacerlos reaccionar con compuestos carbonílicos.

<sup>23</sup> a) Trost, M.; Hammen, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 367. (b) Breaux, L.; Durts, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 367.

<sup>24</sup> Aggarwal, V. K.; Richardson, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2003**, 2644.

<sup>25</sup> 12. a) Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3517. b) Borredon, E.; Clavellinas, F.; Delmas, M.; Gaset, A.; Sinisterra, J. V. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 501. c) Ratts, K. W.; Yao, A. N. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 1689. d) Aggarwal, V. K.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8517. e) Zhou, Y.G.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1, 77.

<sup>26</sup> Ratts, K. W.; Yao, A. N. *Chem. Res.* **1965**, 31, 168. *Chem.* **2002**, 319. b) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picou, W.; Vasse, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9964.

<sup>27</sup> Piño, G. M.; Oña, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 721.

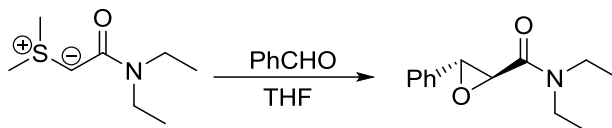
<sup>28</sup> Aggarwal, V. K.; Calamai, S.; Ford, J. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 593.

2. Demuestran alto diastereocontrol en favor de *trans* epoxiamidas.
3. El potencial sintético de las amidas glicídicas resultantes exhiben exquisito regiocontrol en la posición C-2 en reacciones de apertura con nucleófilos.<sup>29</sup>

A continuación, se describen algunos de los reportes más sobresalientes sobre el uso de iluros de azufre en la síntesis estereocontrolada de 2,3-epoxiamidas o también llamadas amidas glicídicas.

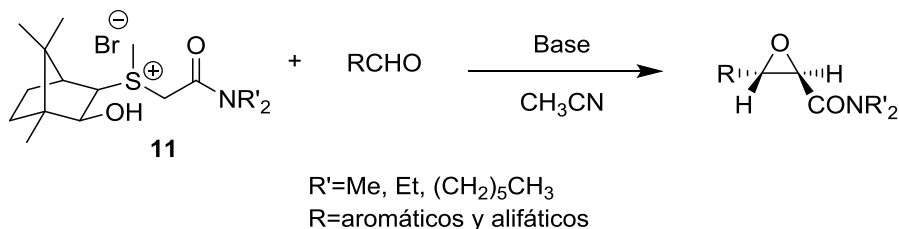
### 2.3. Síntesis y reactividad de amidas glicídicas.

La primera reacción de epoxidación en la que se utilizaron iluros de azufre amídicos estabilizados fue reportada por Ratts y colaboradores<sup>30</sup> en 1965, quienes hicieron reaccionar a la *N,N*-dietil-2-(dimetilsulfuranilideno)-acetamida con benzaldehído o 4-nitrobenzaldehído, generando exclusivamente las amidas glicídicas de configuración *trans* (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de epoxiamidas derivada del benzaldehído.

Dai y colaboradores<sup>31</sup> en 1998, reportaron la síntesis de *trans* 2,3-epoxiamidas, las cuales fueron preparadas por la reacción de aldehídos con iluros de sulfonio amídicos quirales derivados del alcanfor. La sal de sulfonio amídica **11** se hizo reaccionar con diferentes aldehídos en un sistema de transferencia de fase sólido-líquido usando como base KOH y acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente obteniendo las correspondientes *trans* epoxiamidas ópticamente activas en rendimientos del 49-96% y *ee* de 10.9% a 71.4%. Esta reacción también la llevaron a cabo en un sistema de transferencia de fase líquido-líquido CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O utilizando como base NaOH al 10% a una temperatura de 0 °C obteniendo rendimientos químicos superiores al 85% (Esquema 10).



<sup>29</sup> a) Cardellach, J.; Font, J.; Ortuño R. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 2815 – 2816; b) Ortiz, L. M.; Chammaa, S.; Pino, M. S.; Sánchez, A.; García, M.; Assiego, C.; Sarabia, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9069 – 9072.

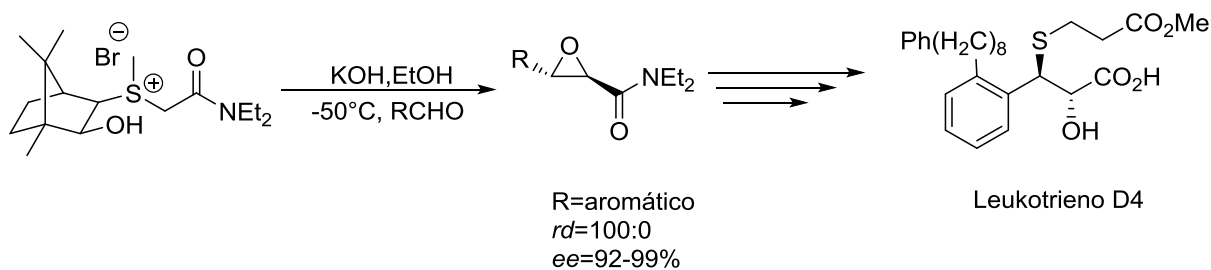
<sup>30</sup> Ratts, K. W.; Yao, A. N. *Chem. Res.* **1965**, 31, 168. *Chem.* **2002**, 319.

b) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Vasse, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9964.

<sup>31</sup> Zhou, Y.G.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1, 77.

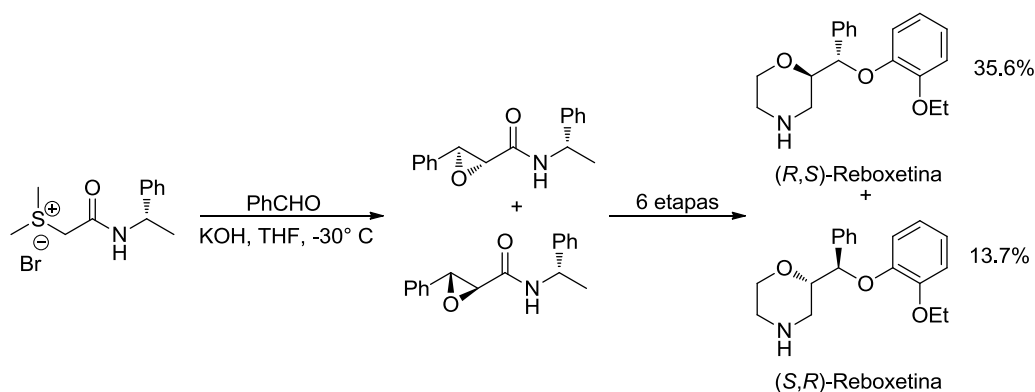
Esquema 10. Síntesis de *trans* epoxiamidas derivadas del alcanfor.

En el año de 2002 Aggarwal y colaboradores<sup>32</sup> reportaron la síntesis de amidas glicídicas quirales a partir de una sal de sulfonio derivada del ácido alcanfor sulfónico. El primer paso de su síntesis fue la condensación del derivado del ácido alcanfor sulfónico con una haloamida. Cabe mencionar que utilizaron amidas primarias, secundarias y terciarias obteniendo los mejores resultados con amidas terciarias. La sal de sulfonio la trataron con hidróxido de potasio en etanol a  $-50^{\circ}\text{C}$  y benzaldehído como electrófilo obteniendo el epóxido deseado en un rendimiento de 95% y  $ed = 97\%$ . Una vez obtenida la epoxiamida, a través de varias etapas accedieron al leukotrieno D4, el cual es un fármaco utilizado en el tratamiento del asma bronquial (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis del leukotrieno D4.

Nuestro grupo de investigación en el 2009<sup>33</sup> reportó la síntesis de *trans*-epoxiamidas al tratar una sal de sulfonio derivada de (*S*)-(-)-feniletilamina con *t*-BuOK a una temperatura de  $-30^{\circ}\text{C}$  y benzaldehído en THF como disolvente. Obtuvieron la mezcla diastereomérica de epoxiamidas *trans* en una relación diastereoisomérica de 73:27. Las amidas glicídicas se utilizaron en la síntesis total de la (*R,S*) y (*S,R*)-Reboxetina obteniendo a cada una de ellas en un rendimiento de 36.5% y 13.7% respectivamente (Esquema 12).

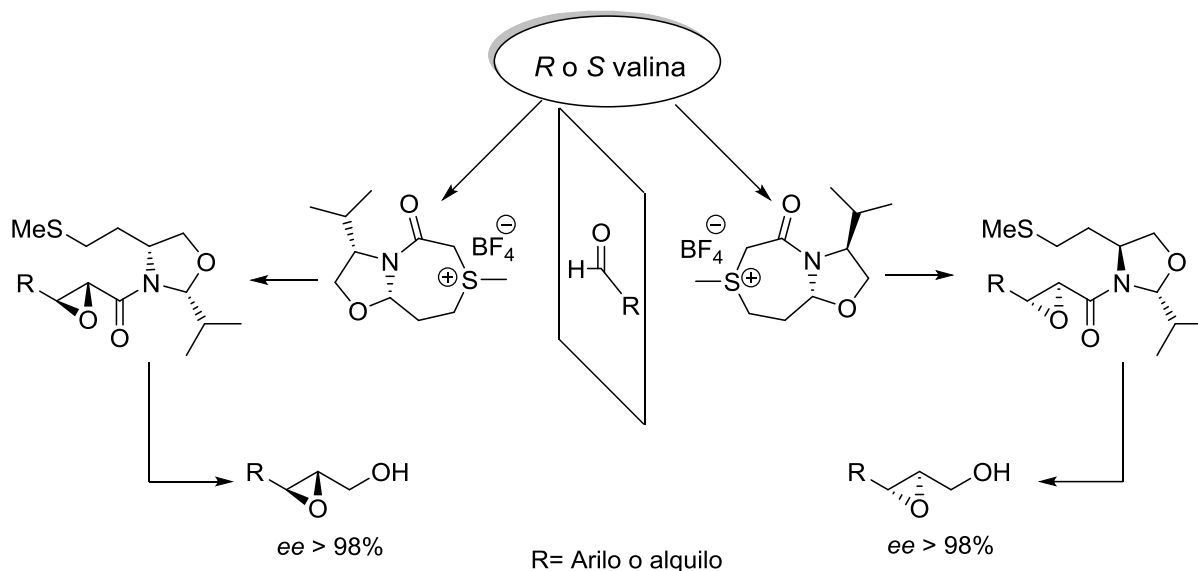


Esquema 12. Síntesis de (*R,S*) y (*S,R*)- Reboxetina.

<sup>32</sup> Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964.

<sup>33</sup> Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A. *Tetrahedron: Asym.*, **2009**, *20*, 2764.

Sarabia y colaboradores,<sup>34</sup> reportaron la síntesis de auxiliares quirales tipo Gleason, derivados de L-amino ácidos como L-Valina o L-Serina, que emplearon en la síntesis de nuevas sales de sulfonio, obtenidas *vía* la metilación del sulfuro de la sal de Meerwein. La sal se hizo reaccionar con aldehídos alifáticos o aromáticos en condiciones básicas generando las correspondientes epoxiamidas, las cuales se redujeron a su correspondiente epoxialcohol en excelentes excesos enantioméricos (Esquema 13).

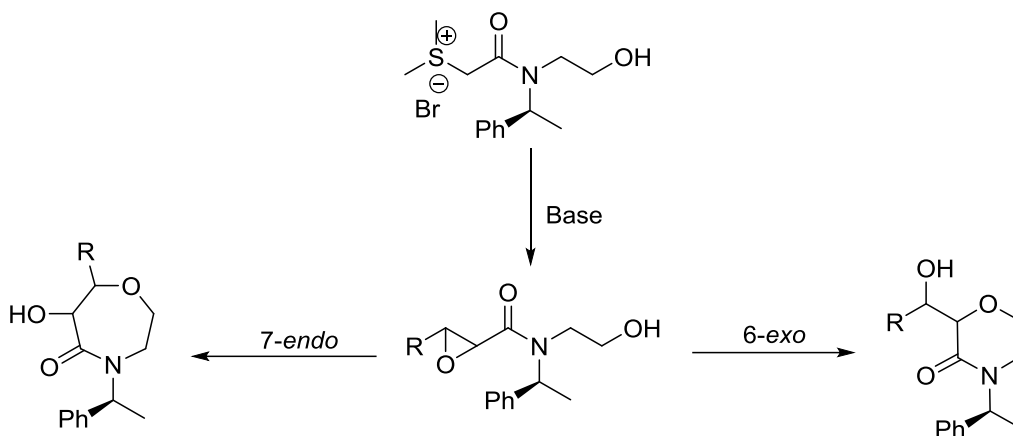


Esquema 13. Síntesis de epoxialcoholes derivados de R o S valina.

En el 2011 nuestro grupo de investigación<sup>35</sup> reportó la síntesis de amidas glicídicas que contenían la función *N*-2-hidroxiethyl derivadas de (*S*)-feniletilamina, esta función hidroxil fue utilizada para llevar a cabo un estudio de la apertura intramolecular regioespecífica de la función epoxídica la cual al ser tratada en un medio ácido se obtenía la correspondiente oxazepanona como resultado de una reacción de ciclación intramolecular *7-endo-tet*, mientras que, si se trataba en medio básico el resultado era la formación de una morfolinona, como resultado de una ciclación intramolecular *6-exo-tet* (Esquema 14).

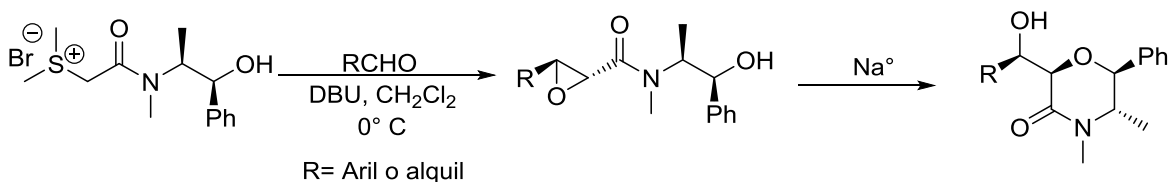
<sup>34</sup> Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; Martín-Ortiz, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3139

<sup>35</sup> Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Roa, L. F.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Flores-Alamo, M.; Micouin, L. *Synthesis* **2011**, *14*, 2310.



Esquema 14. Estudio de la apertura intramolecular de la función epóxida.

Otro aporte interesante de nuestro grupo fue publicado en 2012.<sup>36</sup> El correspondiente iluro de azufre estabilizado derivado de pseudoefedrina fue empleado en la reacción de epoxidación asimétrica utilizando aldehídos aromáticos y alifáticos obteniendo exclusivamente las epoxiamidas *trans* con excesos diastereoméricos superiores al 70%. Estas amidas glicídicas al ser tratadas con sodio metálico pudieron obtener regioespecíficamente diversas morfolinonas quirales (Esquema 15).

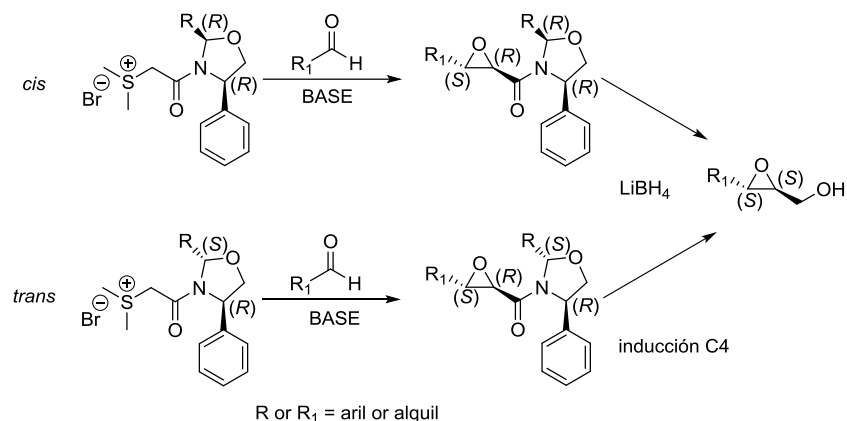


Esquema 15. Síntesis de morfolinonas quirales.

Finalmente, nuestro grupo de investigación<sup>37</sup> publicó la síntesis de nuevos iluros de azufre oxazolidínicos derivados de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y su aplicación en la síntesis diastereoselectiva de aril o alquil *trans*-epoxiamidas. Con este trabajo demostraron que el grupo fenilo (localizado en el C-4 del anillo oxazolidínico), es el responsable del curso estereoquímico de este tipo de reacciones (Esquema 16).

<sup>36</sup> Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Waksman, N.; Salazar, R.; Flores-Alamo, M.; Terán, J. L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10252

<sup>37</sup> Gordillo, P. G.; Aparicio, D. M.; Flores M.; Mendoza, A.; Orea, L.; Juárez, J. R.; Huelgas, G.; Gnecco, D.; Terán, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561



Esquema 16. Síntesis diastereoselectiva de trans-epoxiamidas.

Como mencionamos anteriormente, la función epoxídica puede ser transformada mediante la apertura regioespecífica del anillo en un gran número de productos altamente funcionalizados.

La adición nucleofílica a epóxidos desempeña un papel esencial en la preparación quimio y estereoselectiva de productos 1,2-disustituídos siendo esta la reacción más estudiada para la obtención de dichos compuestos.<sup>38</sup>

La reacción de apertura del anillo de epóxido procede bajo condiciones neutras o básicas a través de un mecanismo S<sub>N</sub>2, mecanismo que da la inversión de configuración en el átomo de carbono atacado (generalmente el menos sustituido siempre y cuando no se presenten efectos electrónicos adicionales). En condiciones ácidas se ha evocado un mecanismo S<sub>N</sub>2 limitado, para justificar la atracción electrónica en el átomo de oxígeno llevado a cabo por el ácido. Finalmente, un mecanismo S<sub>N</sub>i (par iónico), que implica la formación de una especie carbocatiónica y el mecanismo de doble inversión, se ha propuesto para tener en cuenta aquellas reacciones que proceden con retención de la configuración en el átomo de carbono que fue atacado.<sup>39</sup>

Específicamente, la apertura del anillo epoxídico para la formación de halohidrinás puede ser realizado con halógenos, haluros de hidrógeno y halogenuros metálicos.<sup>40</sup> La apertura de epóxidos

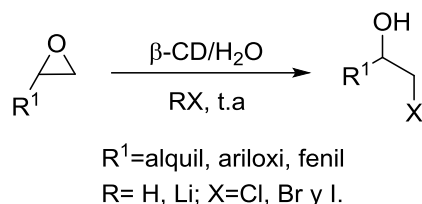
<sup>38</sup> a) Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5352; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5250–5281; b) Bergmeier, S. C.; Lapinsky, D. J. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2009**, *21*, 69–93; c) Pineschi, M.; Bertolini, F.; Di Bussolo, V.; Crotti, P. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *6*, 290–324; d) Morten, C. J.; Byers, A. J.; Van Dyke, A. R.; Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3175–3192; e) Schneider, C. *Synthesis* **2006**, 2919–2944; f) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1–29; g) Smith, J. G. *Synthesis* **1984**, 629–656; h) Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323–2367; i) Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. *Aldrichim. Acta* **1979**, *12*, 63–74; j) Parker, R. E.; Isaacs, N. S.; *Chem. Rev.* **1959**, 737–799.

<sup>39</sup> Bonollo, S.; Lanari, D.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2587–2598.

<sup>40</sup> a) Stewart, C. A.; Vanderwerf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1259. b) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1363. c) Konaklieva, M. I.; Dahi, M. L.; Turos, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7093. d) Shibata, I.; Yoshimura, N.; Baba, A.; Matsuda, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7149. e) Shimizu, M.; Yoshida, A.; Fujisawa, T. *Synlett* **1992**, 204. f) Kotsuki, H.; Shimanouchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1845. g) Iranpoor, N.; Tarran, T.; Movahedi, Z. *Synthesis* **1996**, 1473. h) Kotsuki, H.; Shimanouchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1845. i) Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3955. j) Reddy, M. A.; Surendra, K.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6003. k) Sharghi, H.; Eskandari, M. M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8509. l) McCluskey, A.; Leitch, S. K.; Garner, J.; Caden, C. E.; Hill, T. A.; Odell, L. R.; Stewart, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8229.

con haluros de hidrógeno presenta varias desventajas como halohidrinas inactivas farmacológicamente, productos no deseados y baja regioselectividad.<sup>41</sup>

En el 2002 Reddy y colaboradores,<sup>42</sup> reportaron la apertura regioselectiva de diferentes epóxidos con haluros de hidrógeno y de litio en presencia de  $\beta$ -ciclodextrinas usando agua como disolvente, accediendo a las correspondientes halohidrinas con rendimientos que van de 75 a 98%. Los autores afirmaron que la mejor manera de evitar la obtención de subproductos y la baja selectividad es a través de catálisis supramolecular involucrando ciclodextrinas y usando agua como disolvente, además de que dicha reacción no genera ningún producto de desecho tóxico (Esquema 17).



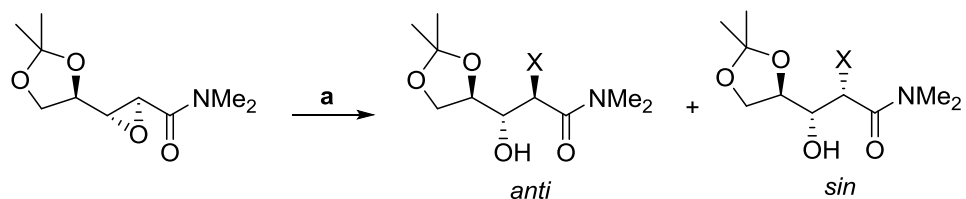
Esquema 17. Apertura de epóxidos con haluros de hidrógeno.

En el 2004 Sarabia y colaboradores,<sup>43</sup> reportaron la apertura regioselectiva de 2,3-*trans*-epoxiamidas con varios nucleófilos obteniendo una variedad de  $\beta$ -hidroxiamidas con diversas aplicaciones sintéticas dependiendo del nucleófilo que se introduzca. También llevaron a cabo un estudio de la isomerización de *trans* epoxiamidas al isómero *cis* con el objetivo de obtener los correspondientes productos de apertura *sin*. Por ejemplo, el tratamiento de la epoxiamida con cloruro de litio en medio ácido generó la clorohidrina **12e** con un rendimiento del 70% obteniendo exclusivamente el producto de apertura *anti*, mientras el tratamiento de la epoxiamida con bromuro de sodio y amberlita generó la mezcla de bromohidrinas **12f** *anti:sin* en una relación 2:1, en donde la formación del producto *sin* fue explicado a través de un mecanismo de doble sustitución. (Esquema 18).

<sup>41</sup> A) Stewart, C.A.; Varderwerf, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1259. B) Owen, L.N.; Saharia, G.S. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2582. C) Boguslavskaya, L.S. *Russ. Chem. Soc. Rev.* **1972**, 41, 740.

<sup>42</sup> Reddy, M. A.; Surendra, K.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6003-6008.

<sup>43</sup> Martin, L.; Chammaa, S.; Pino, M.S.; Sánchez, A.; García, M.; Assiego, C.; Sarabia, F., *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 9069-9072.



<b>12a</b> , X=N <sub>3</sub>	<b>12f</b> , X=Br
<b>12b</b> , X=NH <sub>2</sub>	<b>12g</b> , X=SPh
<b>12c</b> , X=NHBn	<b>12h</b> , X=SMe
<b>12d</b> , X=NMe <sub>2</sub>	<b>12i</b> , X=SePh
<b>12e</b> , X=Cl	<b>12j</b> , X=Me

- a) **12a**: 12 equiv NaN<sub>3</sub>, 5 equiv AcOH, DMF, 100°C, 12h, 70%  
**12b**: 5 equiv NH<sub>3</sub>, EtOH, 25°C, 4 días, 97%.  
**12c**: 5 equiv H<sub>2</sub>NBn, H<sub>2</sub>O, reflujo, 5 h, 90%.  
**12d**: 5 equiv H<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 25 °C, 2h, 96%.  
**12e**: 2 equiv LiCl, 2 equiv AcOH, THF, reflujo, 6h, 70%, solo clorhidrina *anti*.  
**12f**: 5 equiv NaBr, Amberlita 15, Acetona, -30 °C, 24 h, 87 %, *anti:sin* 2:1  
**12g**: 3 equiv NaSPh, 3 equiv AcOH, DMF, 25°C, 24h, 82%.  
**12h**: 3 equiv NaSMe, 3 equiv AcOH, DMF, 25 °C, 24 h, 75%.  
**12i**: 2 equiv Ph<sub>2</sub>Se<sub>2</sub>, 2 equiv NaBH<sub>4</sub>, EtOH, 25 °C, 2h, 75%.  
**12j**: 2 equiv Me<sub>2</sub>CuLi, Et<sub>2</sub>O, 0 °C, 1h, 90%.

*Esquema 18. Apertura de epoxiamidas.*

De acuerdo con los antecedentes antes mencionados y tomando en cuenta la experiencia que tenemos en el uso de auxiliares quirales derivados de feniletilamina o fenilglicinol, nos propusimos los siguientes objetivos:

### 3. Objetivo general

Determinar las condiciones de reacción que permitan llevar a cabo la síntesis de ácido pipecólico, conhidrina y lentiginosina, a partir de oxazolidinas derivadas de (*R*)-(-)-(2)-fenilglicinol y 2-piridincarbaldéido.

#### 3.1 Objetivos particulares.

Sintetizar oxazolidinas derivadas de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y 2-piridincarbaldéido

Llevar a cabo la reducción diastereoselectiva del anillo de la piridina de las oxazolidinas quirales obtenidas.

Sintetizar epoxiamidas derivadas de (*R*)-2-fenilglicinol y el 2-piridincarboxaldehído.

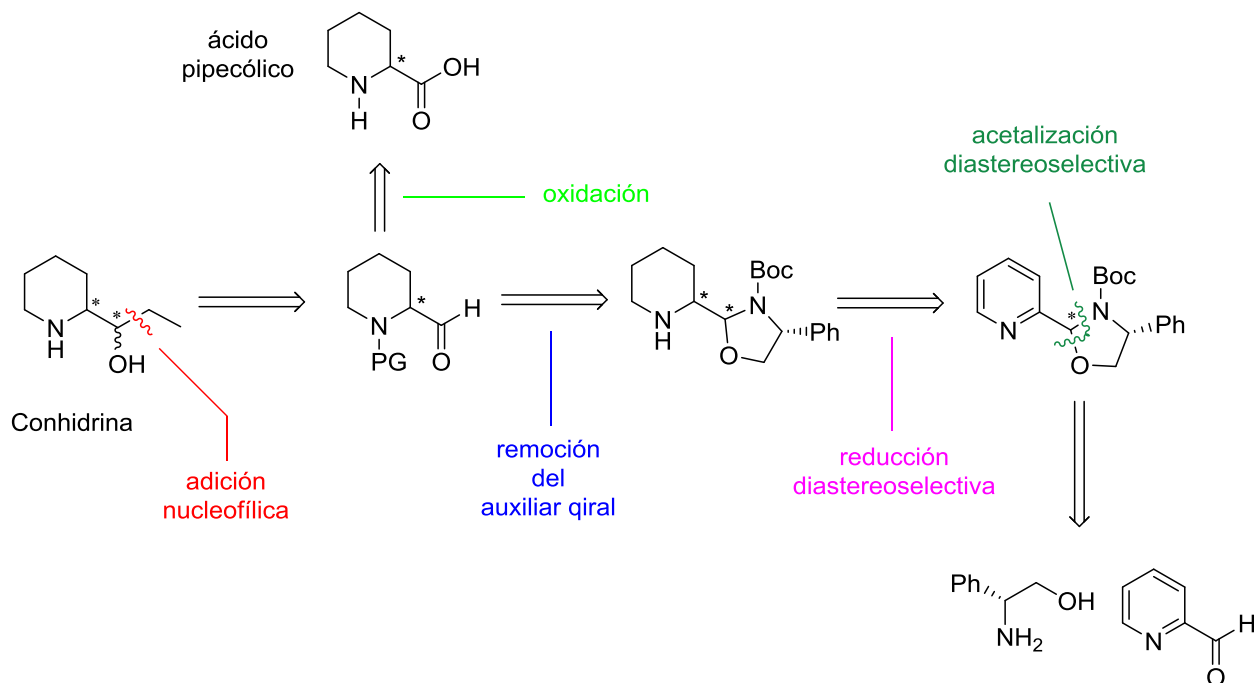
Llevar a cabo un estudio de la apertura de la función epoxídica con diversos nucleófilos con el fin de sintetizar un derivado de la lentiginosina.

- Determinar por diversos métodos espectroscópicos la estructura de los productos obtenidos.
- Determinar el exceso diastereoisomérico de los productos obtenidos, así como la configuración absoluta o relativa de estos.

## 4. Análisis retrosintético

### 4.1 Análisis retrosintético para la obtención de conhidrina y ácido piperólico.

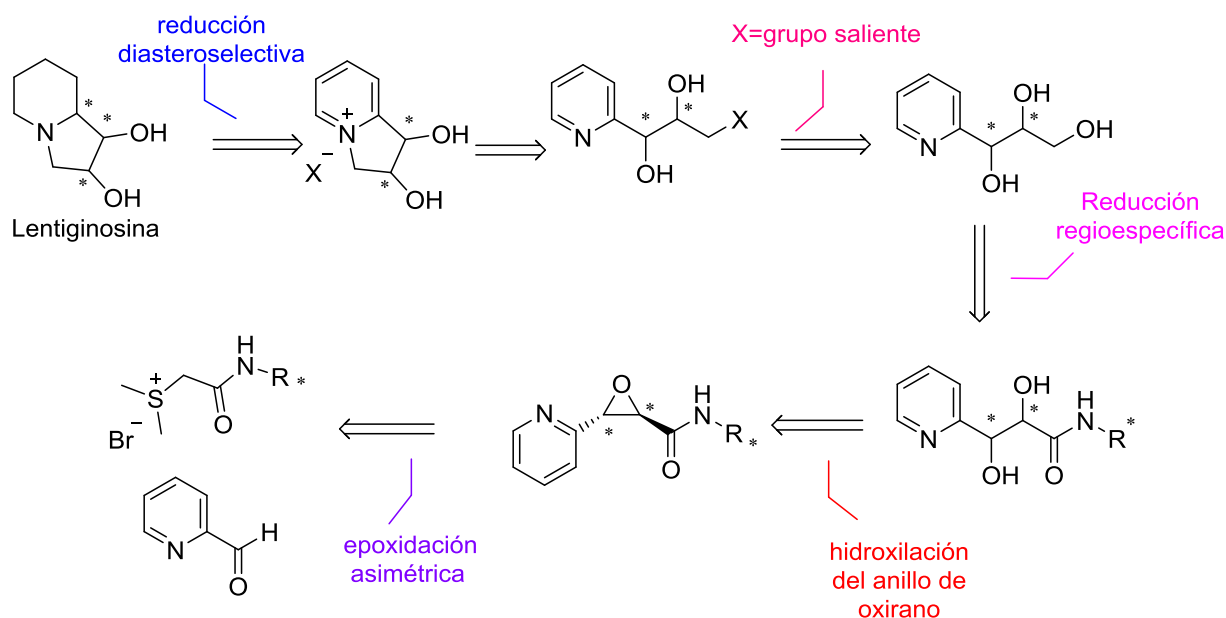
Es posible imaginar la síntesis de la conhidrina y el ácido piperólico a través del siguiente análisis retrosintético. La conhidrina podría obtenerse a través de una reacción de adición de un reactivo organometálico al derivado 2-piperidin carbaldehído. Mientras la oxidación de 2- piperidin carbaldehído podría proporcionar al ácido piperólico deseado. El aldehído piperidínico enantioméricamente enriquecido puede ser obtenido a partir la reducción diastereoselectiva de la oxazolidina derivada del 2-piridincarbaldehído y (*R*)-(-)-2-fenilglicinol. Esta, podría ser una estrategia corta y altamente estereoselectiva (Esquema 19).



Esquema 19. Análisis retrosintético para la obtención de conhidrina.

### 4.2 Análisis retrosintético para la obtención de la lentiginosina a partir de *trans* epoxiamidas glicídicas.

La lentiginosina podría obtenerse a través de la reducción diastereoselectiva llevada a cabo sobre una sal de piridinio, dicha sal se puede obtener de una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular de un producto dihidroxilado tosilado, el compuesto trihidroxilado podría obtenerse a partir de la reducción de la amida correspondiente, la cual podría sintetizarse mediante la apertura regioselectiva de una epoxiamida quiral. La epoxiamida deseada podría ser generada por la condensación de una sal de sulfonio quiral y 2-piridincarbaldehído. Esta, podría ser una nueva estrategia corta y altamente estereoselectiva para la síntesis de lentiginosina a partir de materias primar comercialmente disponibles (Esquema 20).



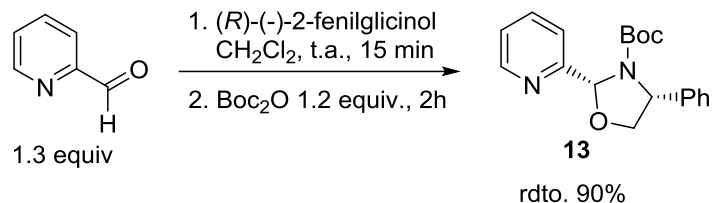
Esquema 20. Análisis retrosintético para la obtención de lentiginosina.

## 5. Discusión de resultados.

En esta sección se describen y discuten los resultados de cada una de las etapas hacia la síntesis de ácido pipercolico, conhidrina y la síntesis de lentiginosina.

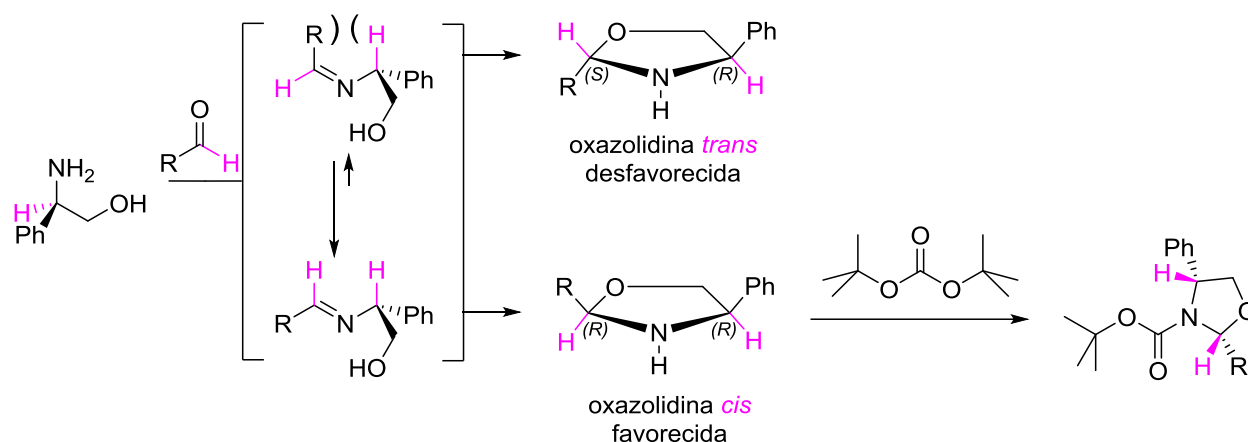
### 5.1 Hacia la síntesis del ácido pipercolico y la conhidrina.

De acuerdo a nuestra estrategia sintética, la primera etapa consistió en sintetizar la oxazolidina **13** para ello se disolvió al (*R*)-(-)-(2)-fenilglicinol en diclorometano y se adicionaron 1.3 equiv. de 2-piridincarboxaldehído, una vez que se comprobó el consumo total de la materia prima por CCF (aproximadamente 15 minutos), se agregaron *in situ* 1.2 equiv. de di-*ter*butil dicarbonato. Después de 2h de reacción se accedió a la oxazolidina **13** en un rendimiento químico del 90% y se obtuvo un solo diastereoisómero, esto se pudo determinar del espectro de RMN-<sup>13</sup>C del crudo de reacción en donde se observa solo una señal para el carbono hemiaminal y el carbono bencílico del anillo oxazolidinico (Esquema 21).



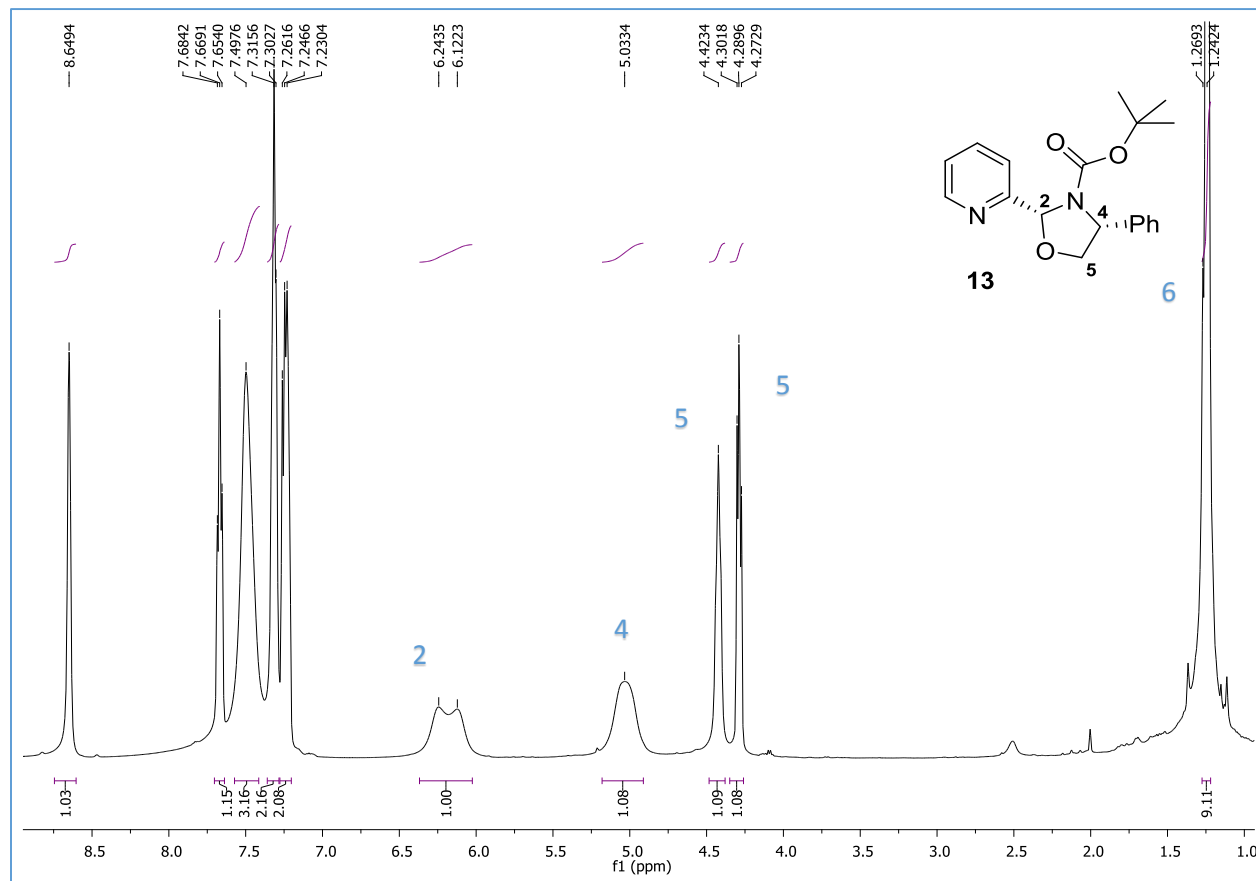
Esquema 21. Preparación de la oxazolidina **13**.

La alta diastereoselectividad observada para la formación de la oxazolidina *cis* puede ser explicada en términos de la tensión-1,3 alílica. Como puede observarse en el esquema 26, la reacción entre el aldehído correspondiente y el (R)-(-)-fenilglicinol genera como intermediarios de reacción a las correspondientes iminas de configuración *E* y *Z* en un equilibrio dinámico que está desplazado hacia la imina de configuración *E* (de menor energía y por lo tanto más favorecida). La imina de configuración *E* puede presentar diferentes rotámeros, pero el de menor energía (menor tensión 1,3-alílica) es aquel en el que el hidrógeno bencílico y el hidrógeno vinílico se encuentran en el mismo plano. Entonces, la adición del átomo de oxígeno al doble enlace C=N lleva a la formación de la oxazolidina de configuración *cis* (Esquema 22).<sup>38</sup>



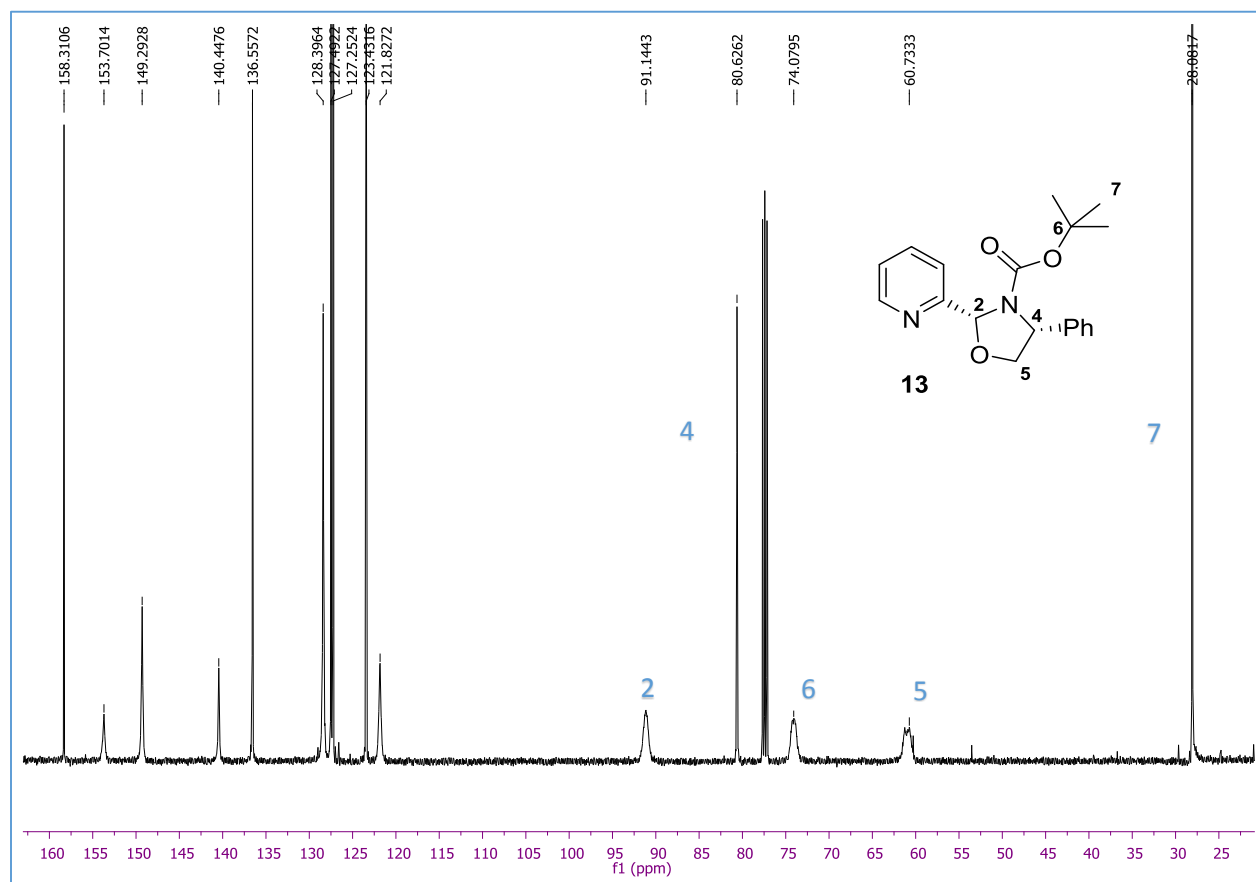
Esquema 22. Propuesta mecanística para la formación de las oxazolidinas *cis* y *trans*.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **13**, destacan las siguientes señales: en 6.24 ppm una señal ancha que integra para un hidrógeno, asignada al hidrógeno hemiaminal H-2, en 5.03 ppm se observa una señal simple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno bencílico H-4, en 4.30 y 4.42 ppm se observan dos señales que integran para un hidrógeno cada una asignadas a los hidrógenos H-5. En 1.24 ppm se observa una señal simple que integra para 9 hidrógenos asignada a los hidrógenos H-6. Finalmente, en 7.49, 7.68 y 8.64 ppm se observan las señales características de los hidrógenos del anillo aromático de la piridina. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 1).



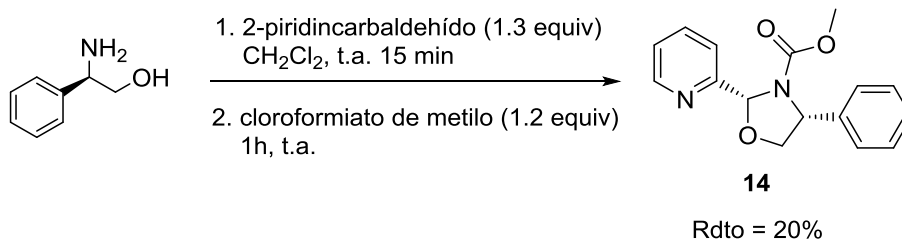
Espectro 1. RMN-<sup>1</sup>H de la oxazolidina **13**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **13** destacan las siguientes señales: en 91.1 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal C-2, en 80.6 ppm se observa una señal asignada al carbono bencílico C-4, en 74.0 ppm se observa una señal asignada al carbono cuaternario del grupo *ter* butil C-6, en 60.7 ppm se observa una señal asignada al carbono C-5, en 28.0 ppm se observa una señal asignada a los carbonos de los metilos del grupo Boc C-7. Finalmente, en 158.3 ppm se observa una señal característica del carbonilo de carbamato. Las demás señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 2).



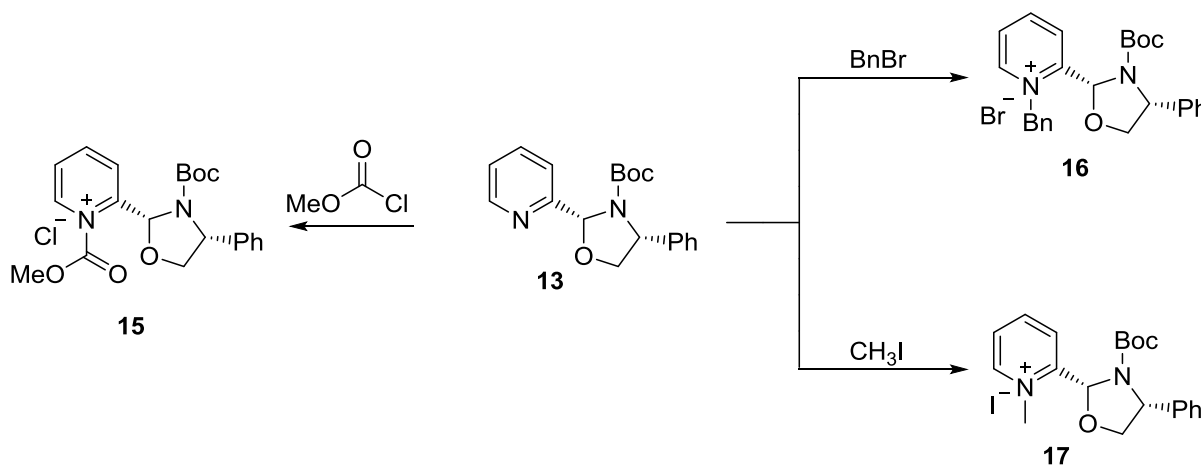
Espectro 2. RMN-<sup>13</sup>C de la oxazolidina **13**.

Es importante mencionar que, con el fin de descartar la influencia del efecto estérico por parte del grupo protector Boc en las pruebas de reducción diastereoselectiva del anillo de piridina, se dispuso a preparar la oxazolidina derivada del cloroformiato de metilo, sin embargo, la oxazolidina deseada **14** se obtuvo en un rendimiento del 20% luego de ser purificada por cromatografía en columna. Debido al bajo rendimiento, este intermediario fue descartado para ser empleado en las pruebas de reducción (Esquema 23).



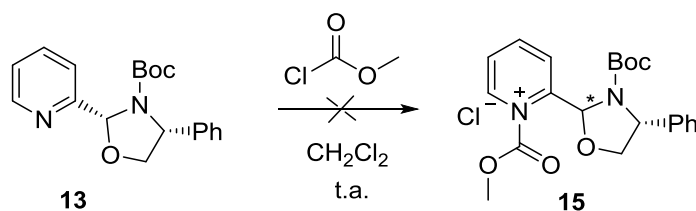
Esquema 23. Síntesis del producto **14**.

La siguiente etapa consistió en obtener diversas sales de piridinio que nos permitieran llevar a cabo un estudio de la reducción asimétrica del anillo piridínico y evaluar qué sal proporciona los mejores rendimientos químicos y estereoquímicos, por este motivo nos planteamos la preparación de las siguientes sales de piridinio (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de sales de piridinio.

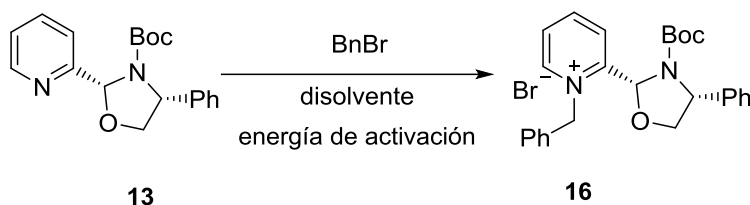
La primera sal que intentamos preparar fue la derivada de metoxicarbonil piridinio **15**, para esto la oxazolidina **13** se trató con cloroformiato de metilo en diclorometano como disolvente a temperatura ambiente, sin embargo, después de 24 h de reacción no se observó la formación de producto por CCF (Esquema 25).



Esquema 25. Protección del grupo amino con cloroformiato de metilo.

Entonces decidimos utilizar como electrófilo bromuro de bencilo para así acceder a la sal de piridinio **16**, los resultados más sobresalientes se resumen a continuación (Tabla 1).

Tabla 1. Experimentos realizados para la obtención de la sal *N*-bencilada **16**.

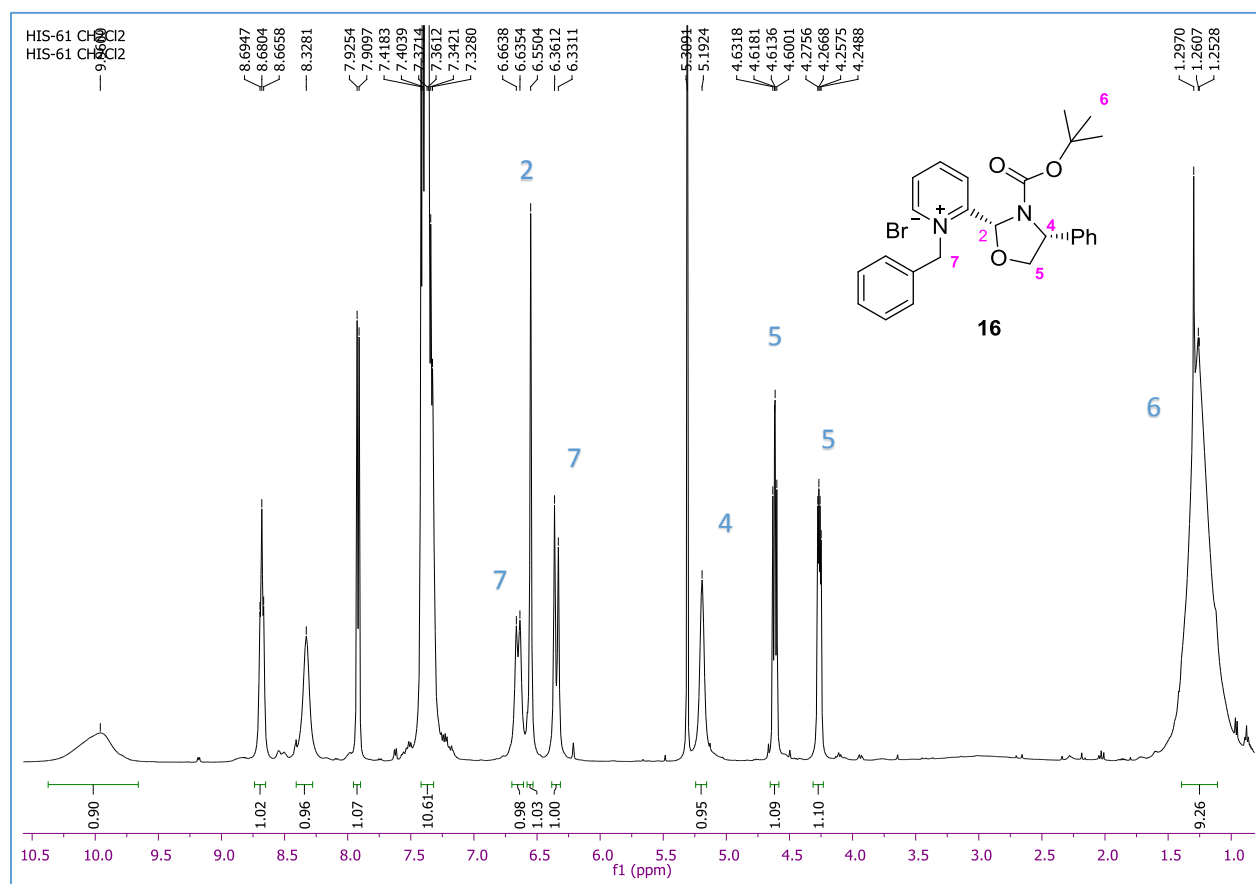


Exp.	Disolvente	Temperatura	Energía de activación	Tiempo (h)	Rendimiento
1.- <sup>44</sup>	CH <sub>3</sub> CN	Reflujo	-	45	70%
2.-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	Ultrasonido	46	86%
3.-	AcOEt	Reflujo	-	39	---
4.-	-----	t.a.	Ultrasonido	19	66%
5.-	Éter etílico	t.a.	-	28	---

Después de probar diversas condiciones de reacción que incluyeron el cambio de la naturaleza del disolvente, temperatura de reacción, así como el empleo de ultrasonido como otra fuente de activación, se encontró que los mejores resultados fueron obtenidos cuando se trató al compuesto **13** con bromuro de bencilo en diclorometano usando como energía de activación ultrasonido, accediendo a la sal *N*-bencilada **16** en un 85% de rendimiento después de 46 h de reacción (Tabla 1, experimento 2).

<sup>44</sup> Gijssen, M.J.H.; De Cleyn, J.A.M.; Love, J.C.; Surkyn, M.; Van F.A.S.; Verdonck, G.C.; Moens, L.; Cuyper, J.; Bosmans, R.M.A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2456-2464.

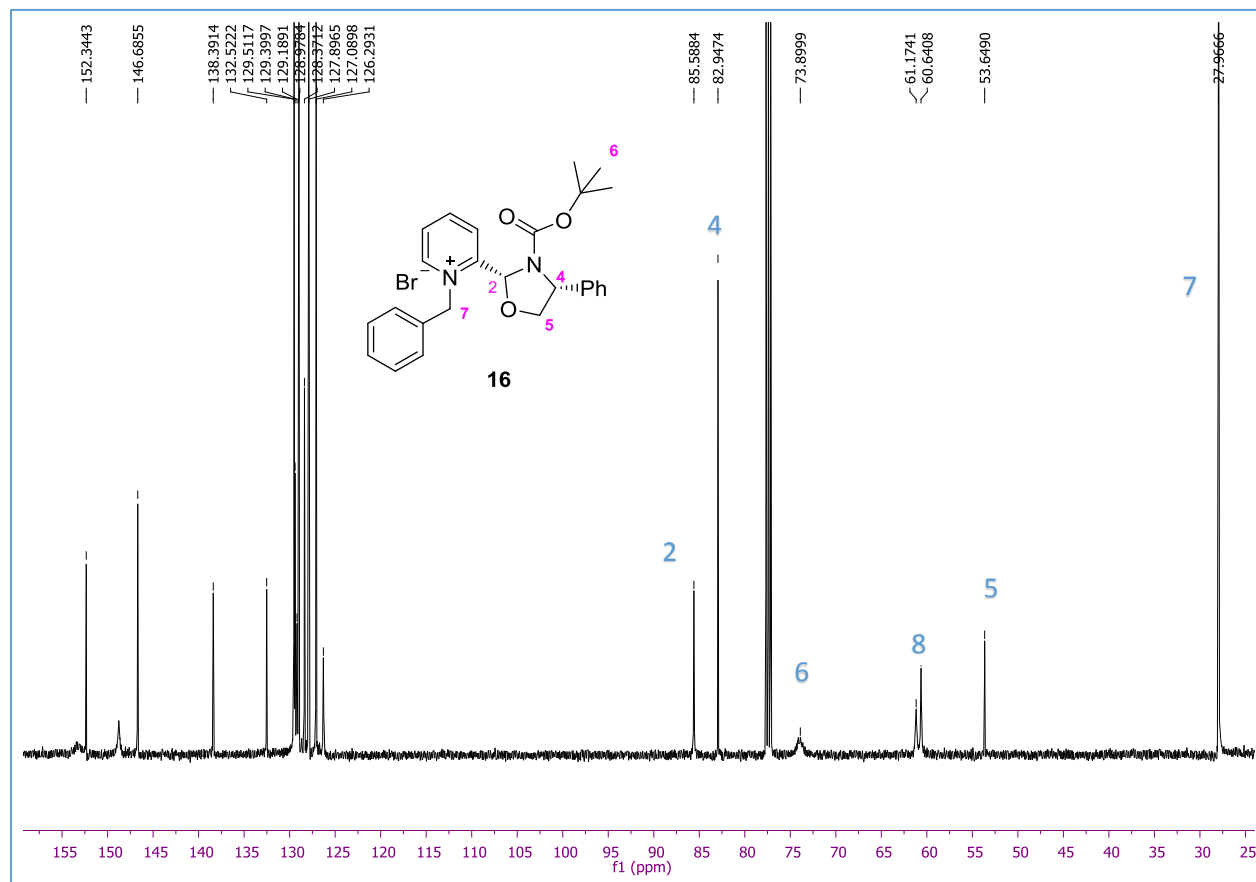
En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **16** destacan las siguientes señales: En 6.66 ppm y en 6.36 ppm se observan dos señales dobles con  $J=14.2$  y  $15.1$  Hz, que integran para 1 hidrógeno cada una, asignadas a los hidrógenos H-7. En 6.55 ppm una señal simple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno hemiaminal H-2. En 5.19 ppm se observa una señal ancha que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno bencílico H-4, en 4.63 ppm y 4.27 ppm se observan 2 señales doble de dobles con  $J = 6.8, 9.0$  Hz y  $J=4.4, 9.0$  Hz que integran cada una para un hidrógeno asignadas a los hidrógenos H-5. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 3).



Espectro 3. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **16**.

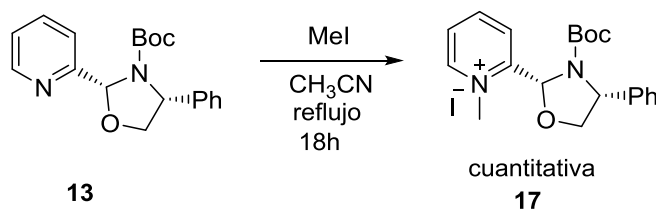
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **16** destacan las siguientes señales: en 85.5 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal C-2, en 82.9 ppm se observa una señal asignada al carbono bencílico del anillo oxazolidínico C-4. En 73.8 ppm se observa una señal asignada al carbono cuaternario del grupo *ter*butil C-6, en 60.6 ppm se observa una señal asignada al carbono bencílico C-8. Se observa una señal en 53.6 ppm asignada al carbono C-5 y finalmente se observa una señal

en 27.9 ppm asignada al carbono C-7. Las demás señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 4).



Espectro 4. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **16**.

Posteriormente se buscaron las condiciones de reacción para obtener la sal de piridinio *N*-metilada empleando MeI como electrófilo. Tras una búsqueda bibliográfica, las condiciones empleadas fueron las reportadas por Wu y colaboradores<sup>45</sup> para ello se hizo reaccionar a la oxazolidina **13** con MeI empleando como disolvente acetonitrilo a una temperatura de reflujo. Después de 18h de reacción se obtuvo la sal **17** con excelente rendimiento químico (Esquema 26).



Esquema 26. Formación de la sal de piridinio con yoduro de metilo.

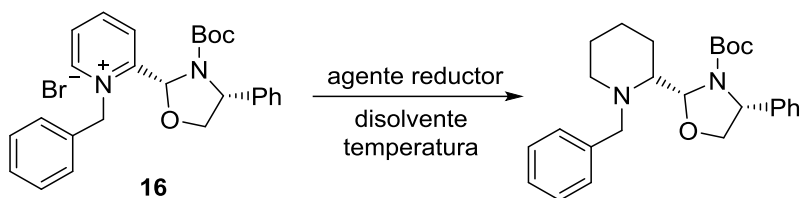
<sup>45</sup> Wu, F.; Hardesty, J.; Thummel, R. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4055.

## 5.2. Estudio de la reducción diastereoselectiva de sales de piridinio y la oxazolidina **13**.

### 5.2.1 Reducción diastereoselectiva de la sal de piridinio *N*-bencilada **16**.

La siguiente etapa de nuestra síntesis consistió en realizar diversas pruebas para reducir el anillo de la piridina.

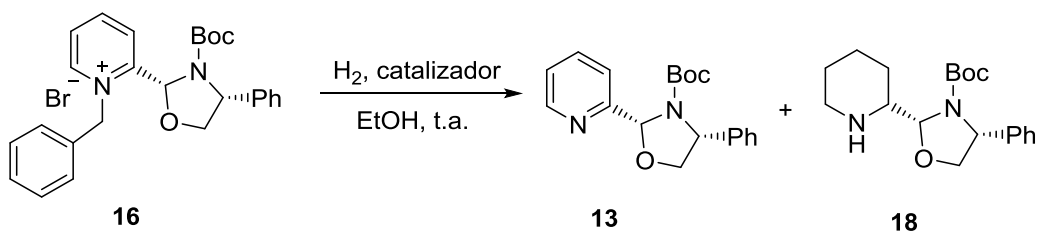
Primero realizamos el estudio con la sal de piridino *N*-bencilada **16** y para ello se realizaron pruebas con los agentes reductores NaBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN, LiBH<sub>4</sub> y *N*-Selectride, sin embargo, en todas las pruebas se observó la descomposición de la materia prima o la recuperación de la materia prima (Esquema 27).



Esquema 27. Reducción del anillo piridínico de la sal **16**.

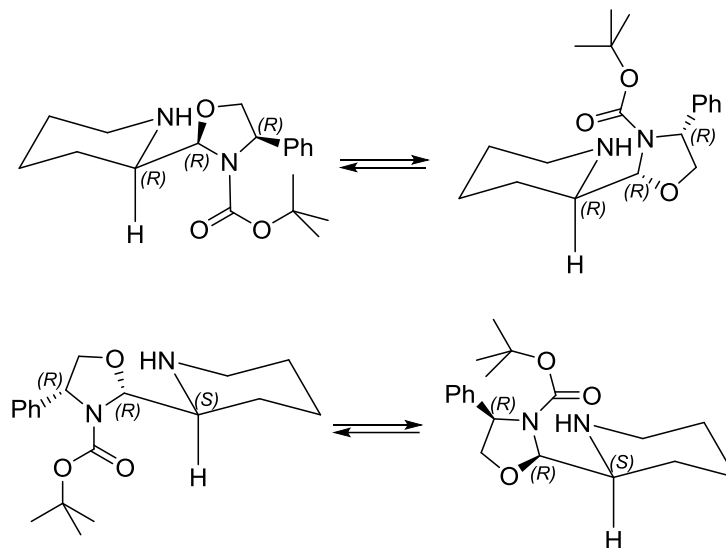
En consecuencia, decidimos emplear condiciones de hidrogenación catalítica. Para ello se utilizaron diferentes catalizadores (Tabla 2). El mejor resultado fue cuando utilizamos PtO<sub>2</sub> como catalizador accediendo al producto **18**. En los demás experimentos solo se observó la formación del compuesto desbencilado **13**. Los resultados más sobresalientes se resumen a continuación (Tabla 2).

Tabla 2. Ensayos de hidrogenación catalítica de la sal **16**.



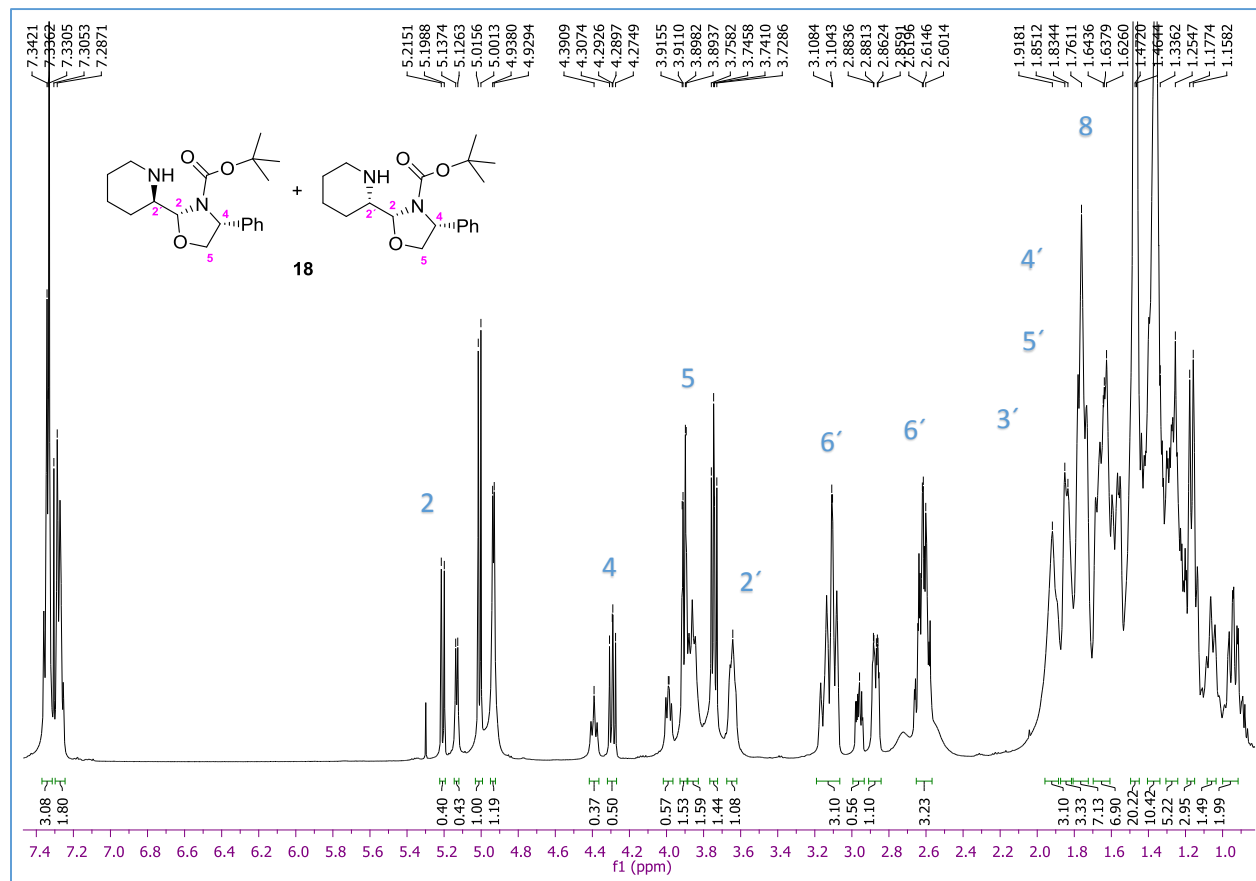
Experimento	Catalizador	Tiempo (h)	Producto (%)
1	PtO <sub>2</sub> (20% mol)	17	<b>18</b> (80%)
2	Pd/C (20% mol)	2	<b>13</b> (98%)
3	Ni-Raney	24	<b>13</b> (90%)

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **18**, se observa una mezcla de cuatro compuestos que suponemos corresponde a un par de diastereoisómeros y cada diastereoisómero presenta un par de rotámeros. Suponemos que los rotámeros observados en este espectro son originados por la rotación del grupo terbutilcarbamato, como se muestra en el Esquema 28.



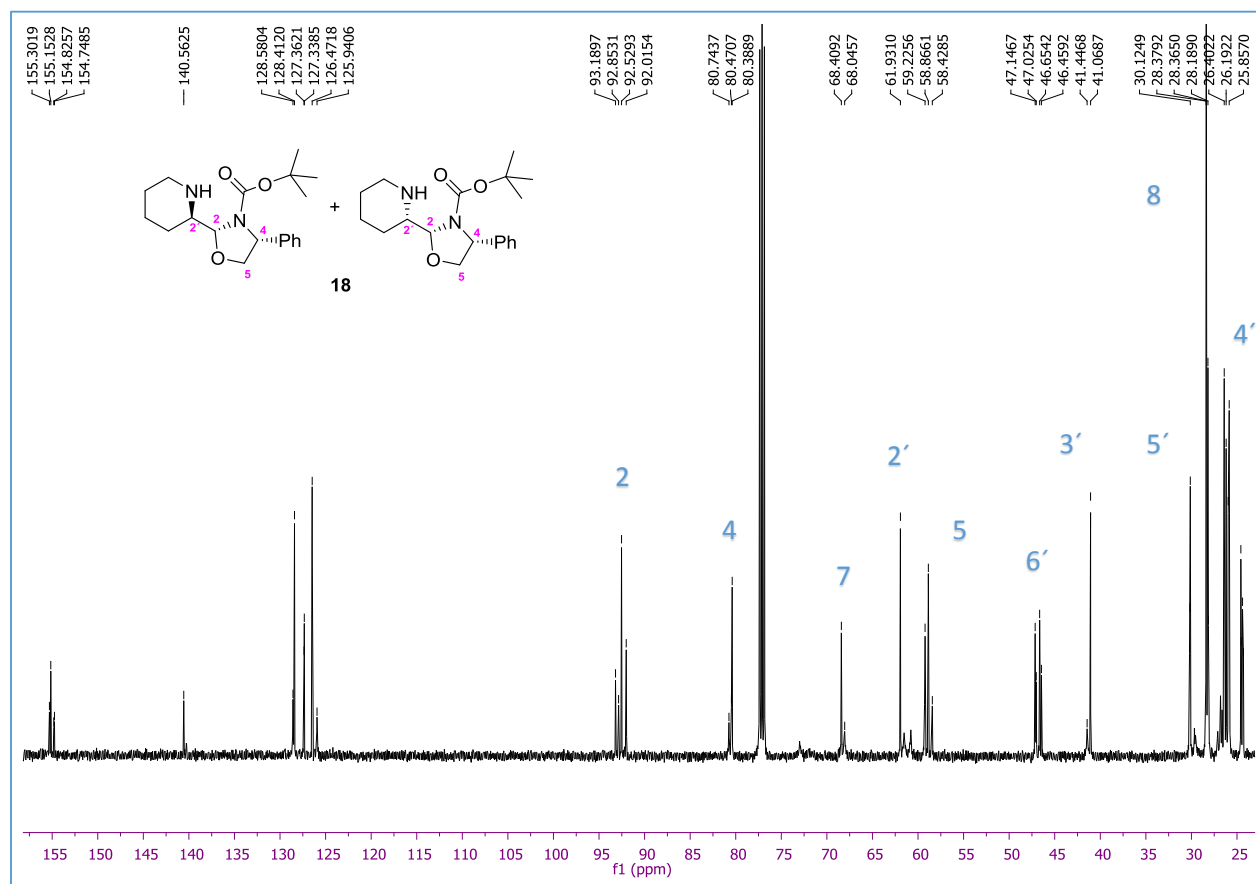
Esquema 28. Equilibrio dinámico de la mezcla diastereomérica del compuesto **18**.

A continuación, se describen las señales más representativas para el diastereoisómero mayoritario. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H destacan las siguientes señales: en 5.01 ppm una señal doble con  $J=4.3$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-2, en 3.90 ppm una señal doble de dobles con  $J=8.6, 2.2$  Hz asignada a uno de los hidrógenos H-5, en 3.74 ppm se observa una señal doble de dobles con  $J= 8.6, 6.2$  Hz asignada a otro hidrógeno H-5. Dos señales múltiples que nos indica la reducción del anillo piridinico que aparecen en 3.10 y 2.71 ppm, que fueron asignadas a los hidrógenos H-6. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 5).



Espectro 5. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto 18.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **18**, se pueden observar en la zona de 93.1 ppm cuatro señales características de carbonos hemiaminales. Alrededor de 80 ppm se observan dos señales asignadas a los carbonos bencílicos C-4. En 68 ppm se observan dos señales asignadas al carbono cuaternario del grupo Boc C-7. Alrededor de 155 ppm se observan cuatro señales asignadas al carbono C-6. El resto de las señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 6).



Espectro 6. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **18**.

### 5.2.2 Reducción diastereoselectiva de la oxazolidina **13**.

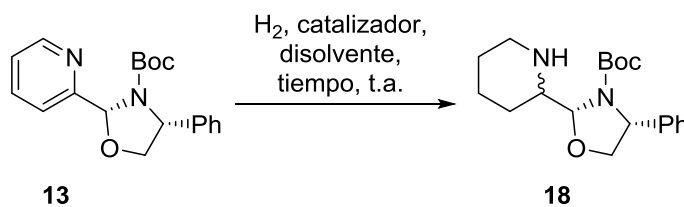
Con la finalidad de mejorar la relación diastereomérica se realizaron diversas pruebas para reducir el anillo de la piridina sin tener que cuaternizar el átomo de nitrógeno.

Primero, empleando las condiciones de reacción reportadas por Taber y colaboradores,<sup>46</sup> la oxazolidina **13** se trató con PtO<sub>2</sub> como catalizador bajo atmósfera de H<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como

<sup>46</sup> Taber, F.D.; Guo, P.; Pirnot, T.M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5737-5739.

disolvente. Al cabo de 12 h, se comprobó el consumo de la materia prima por CCF. El compuesto reducido **18** se obtuvo como una mezcla diasteromerica inseparable. (Tabla 3, experimento 1). También realizamos la hidrogenación catalítica empleando como disolvente ácido acético, siguiendo las condiciones de reacción reportadas por Reddymasu y colaboradores.<sup>47</sup> Al cabo de 17 h de reacción se comprobó el consumo total de la materia prima y el crudo de reacción se neutralizó en baño de hielo. Posteriormente se realizaron extracciones con agua salada, el producto **18** se obtuvo en un rendimiento químico de 90% (Tabla 3, experimento 2). Por otra parte, se realizó la reacción de hidrogenación empleando como catalizador Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10%mol) en AcOEt como disolvente. A pesar de haber mantenido la mezcla de reacción por espacio de 5 días, no se observó el consumo de la materia prima (Tabla 3, experimento 3). Otra prueba consistió en hidrogenar el clorhidrato de la oxazolidina **13**, por lo que el clorhidrato de **13** fue disuelto en EtOH y tratado con PtO<sub>2</sub> bajo atmósfera de hidrógeno por espacio de 12 h. Al cabo de este tiempo se observó por CCF el consumo total de la materia prima. La piperidina deseada se obtuvo como una mezcla diastereomérica en un rendimiento químico de 90% (Tabla 3, experimento 4).

Tabla 3. Hidrogenación catalítica de la oxazolidina **13**.



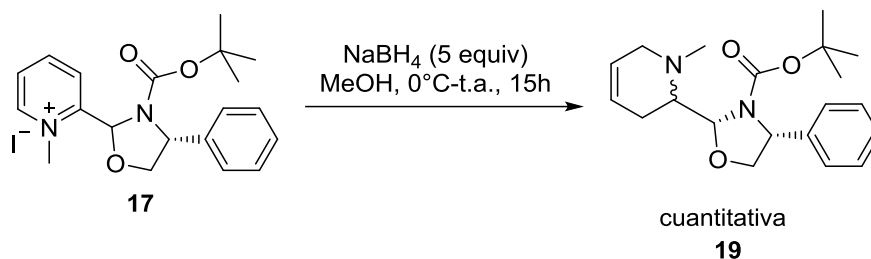
Experimento	Catalizador	Disolvente	Tiempo	rdto
<b>1<sup>a</sup></b>	PtO <sub>2</sub> (10% mol)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12 h	95%
<b>2<sup>b</sup></b>	PtO <sub>2</sub> (5% mol)	AcOH	17 h	90%
<b>3</b>	Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	AcOEt	5 días	---
<b>4<sup>c</sup></b>	PtO <sub>2</sub> (20% mol)	EtOH,	12 h	90%

<sup>a</sup>Condiciones de reacción reportadas por Taber y colaboradores. <sup>b</sup>Condiciones de reacción reportadas por Reddymasu y colaboradores. <sup>c</sup>El clorhidrato del compuesto 15 fue preparado previamente.

<sup>47</sup> Sreenivasulu, R.; Ranganath, S.V.K.; Raju, R.R. *Asian Journal Chem.* **2015**, 27, 12, 4358-4360.

### 5.2.3. Reducción diastereoselectiva de la sal de piridinio *N*-metilada **17**.

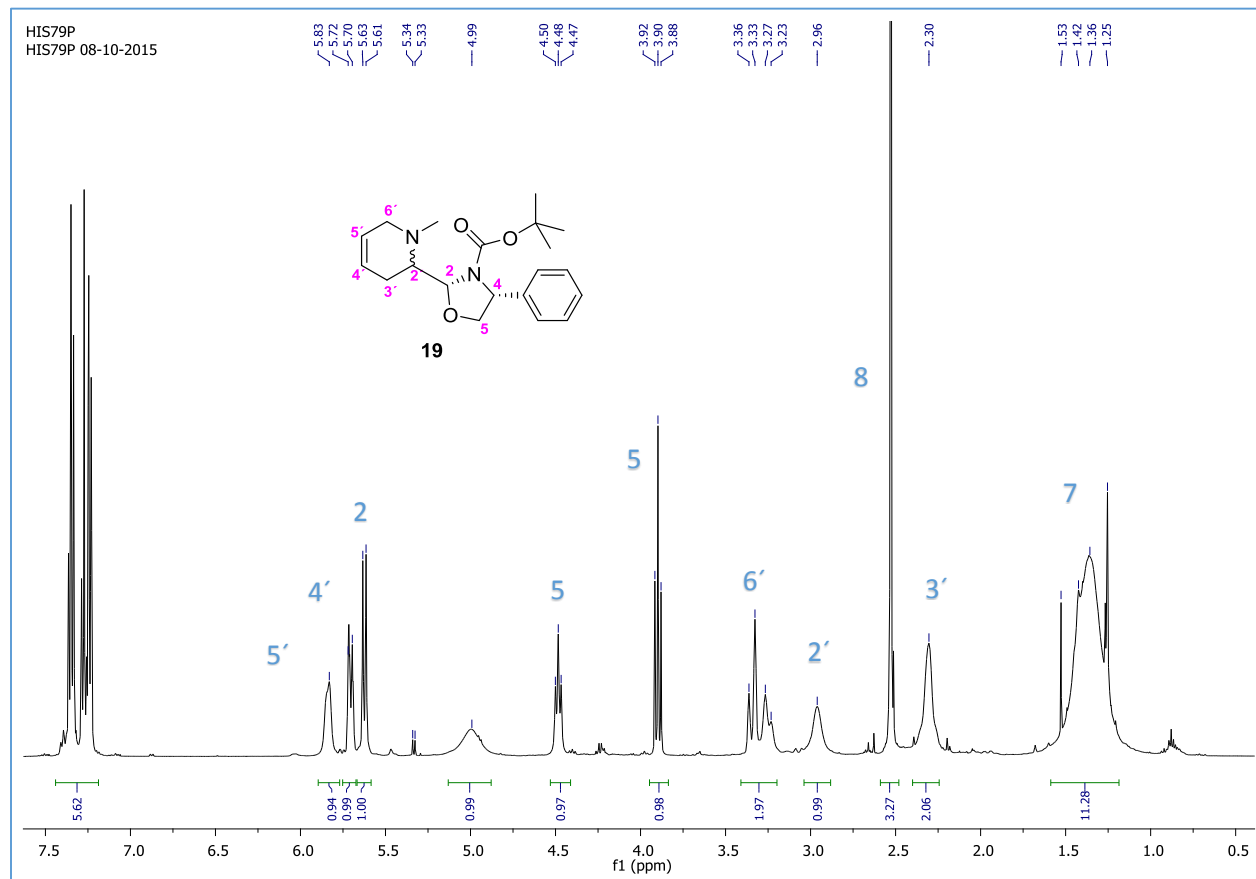
Con la finalidad de mejorar la diastereoselectividad en la reacción de reducción del anillo de la piridina, la sal de piridinio *N*-metilada **17** fue tratada con NaBH<sub>4</sub>, siguiendo las condiciones de reacción reportadas por Simon y colaboradores.<sup>48</sup> Después de 15 horas de reacción se comprobó el consumo total de la materia prima, logrando acceder al compuesto **19** como un solo diastereoisómero en excelente rendimiento químico (Esquema 29).



Esquema 29. Reducción del anillo piridínico.

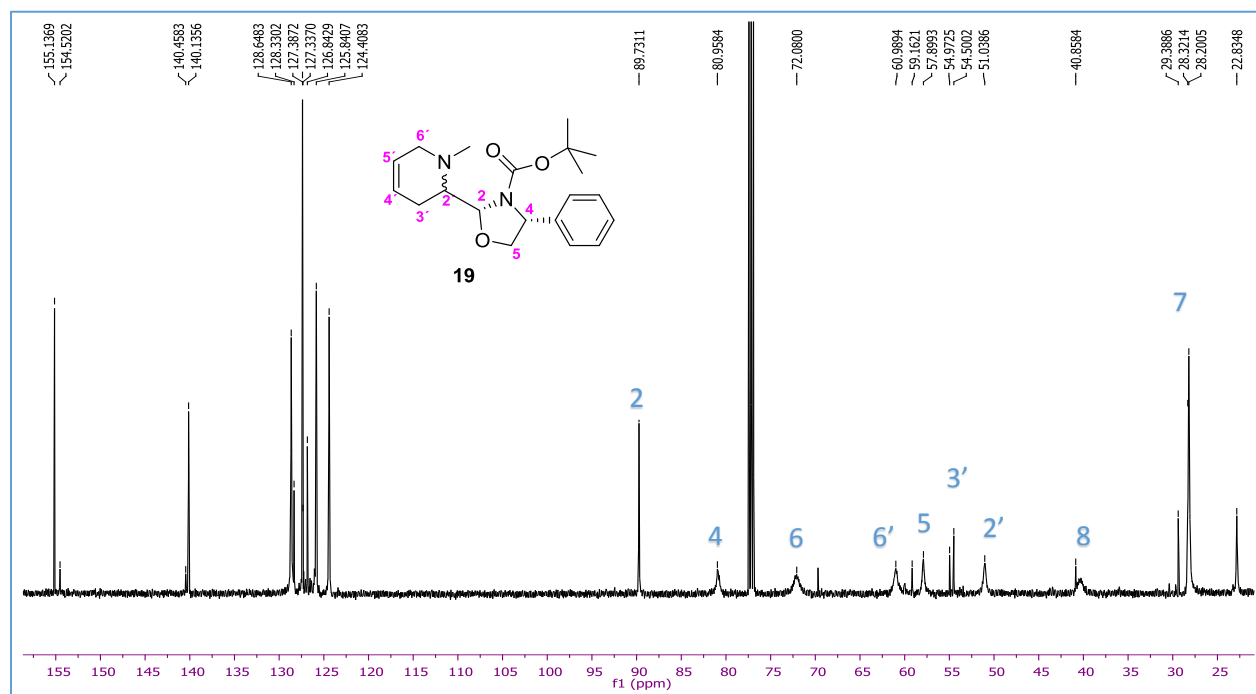
<sup>48</sup> Efange, S.; Tu, Z.; Hohenberg, K.; Francesconi, L.; Howell, R.; Rampersad, M.V.; Todaro, L.J.; Papke, L.R.; Kung, P. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 4704-4715.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **19** destacan las siguientes señales: en 5.83 y 5.74 ppm dos señales asignadas a los hidrógenos vinílicos H-5' y H-4' respectivamente, en 5.63 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno hemiaminal H-2, en 4.90 ppm se una señal que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno bencílico H-4. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 7).



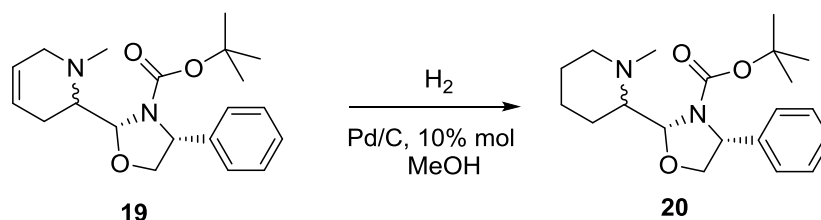
Espectro 7. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **19**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **19** destacan las siguientes señales: en la región de 128.6-124.4 ppm se observan 5 señales, tres de ellas asignadas a los 3 carbonos del grupo fenilo y dos asignadas a los carbonos vinílicos, en 140.1 ppm una señal asignada al carbono ipso del grupo fenilo, en 155.1 ppm una señal asignada al carbonilo del carbamato, aproximadamente en 89.7 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal C-2, en 80.9 ppm una señal asignada al carbono bencílico C-4, en 68.9 ppm una señal asignada al carbono cuaternario del grupo Boc. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 8).



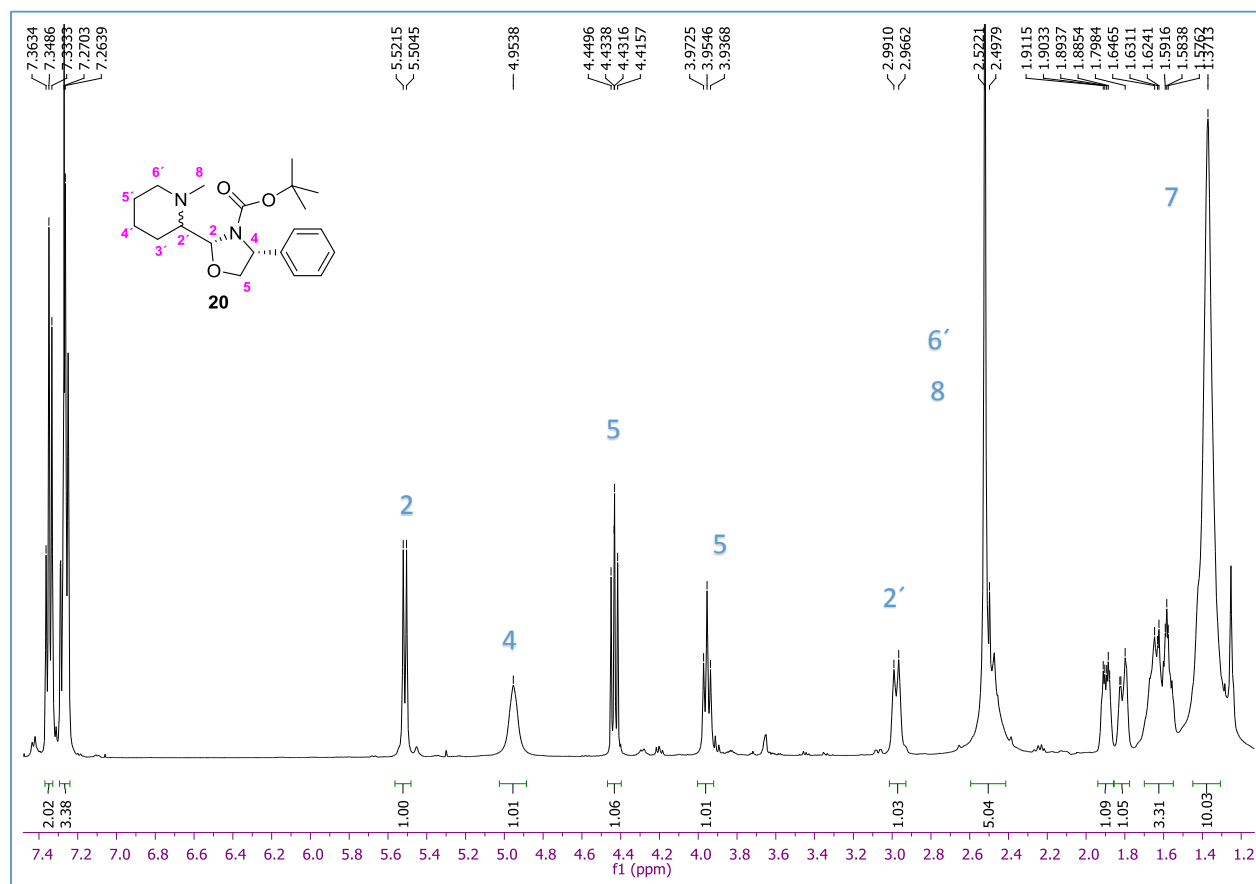
Espectro 8. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **19**.

Luego, el compuesto **19** fue tratado bajo condiciones de hidrogenación catalítica, empleando Pd/C como catalizador y metanol como disolvente accediendo al compuesto piperidínico 2-sustituido **20** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 30).



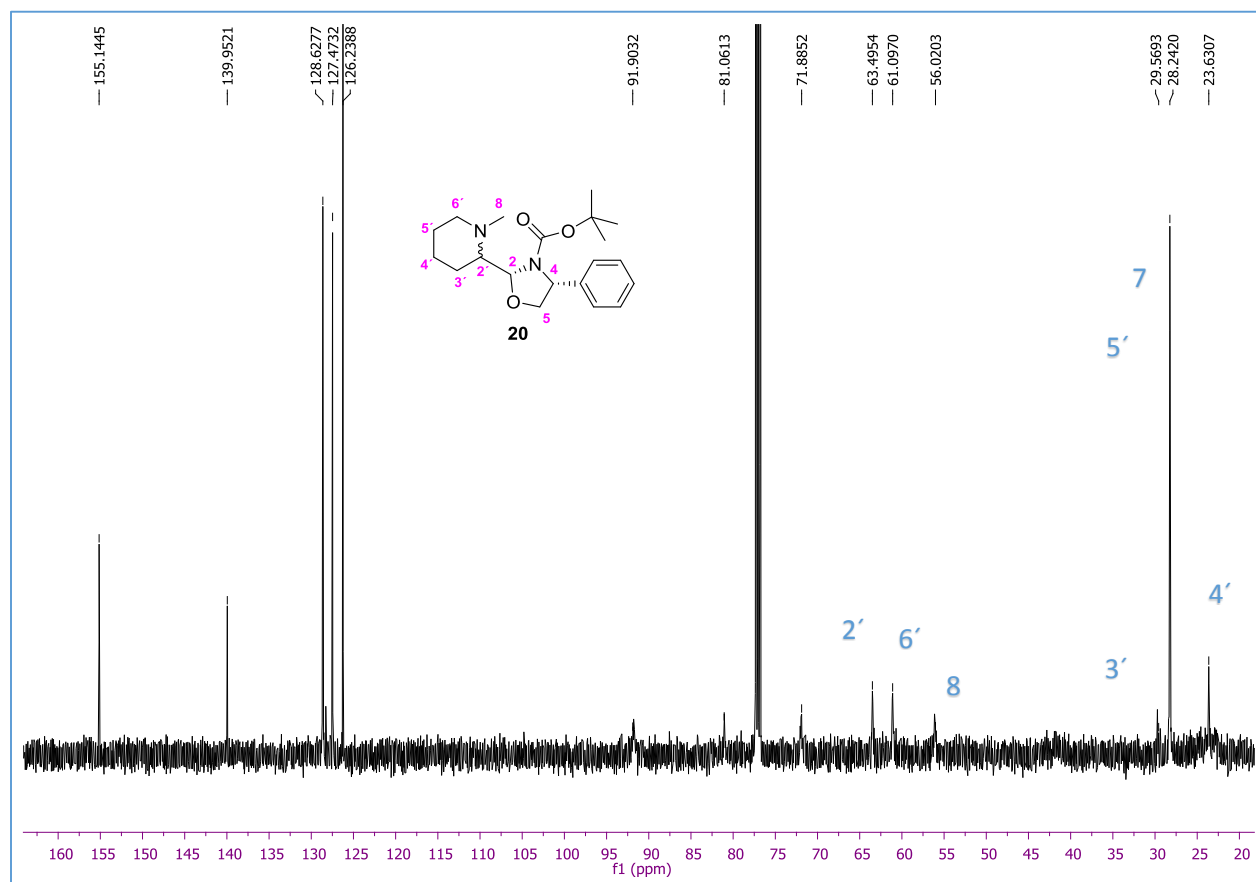
Esquema 30. Hidrogenación del doble enlace del compuesto **19**.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **20**, destaca una señal doble en 5.52 ppm que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno hemiaminal, una señal doble que integra para un hidrogeno asignada al hidrógeno H-2', una señal en 2.52 ppm que integra para 5 hidrógenos asignados a 3 hidrógenos del grupo metilo H-8 y dos hidrógenos H-6'. Las demás señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 9).



Espectro 9. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **20**.

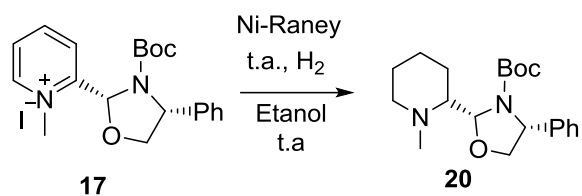
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **20** destacan las siguientes señales: en 155.1 ppm una señal asignada al carbono del grupo carbonilo del carbamato, en 139.9 ppm la señal asignada al carbono ipso del grupo fenilo, en 91.9 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal C-2, en 81.0 ppm una señal asignada al carbono bencílico C-4, en 63.4 ppm una señal asignada al carbono C-2', en 61.0 ppm una señal asignada al carbono al C-5 del anillo oxazolidínico, las demás señales corresponden con la estructura propuesta. (Espectro 10).



Espectro 10. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **20**.

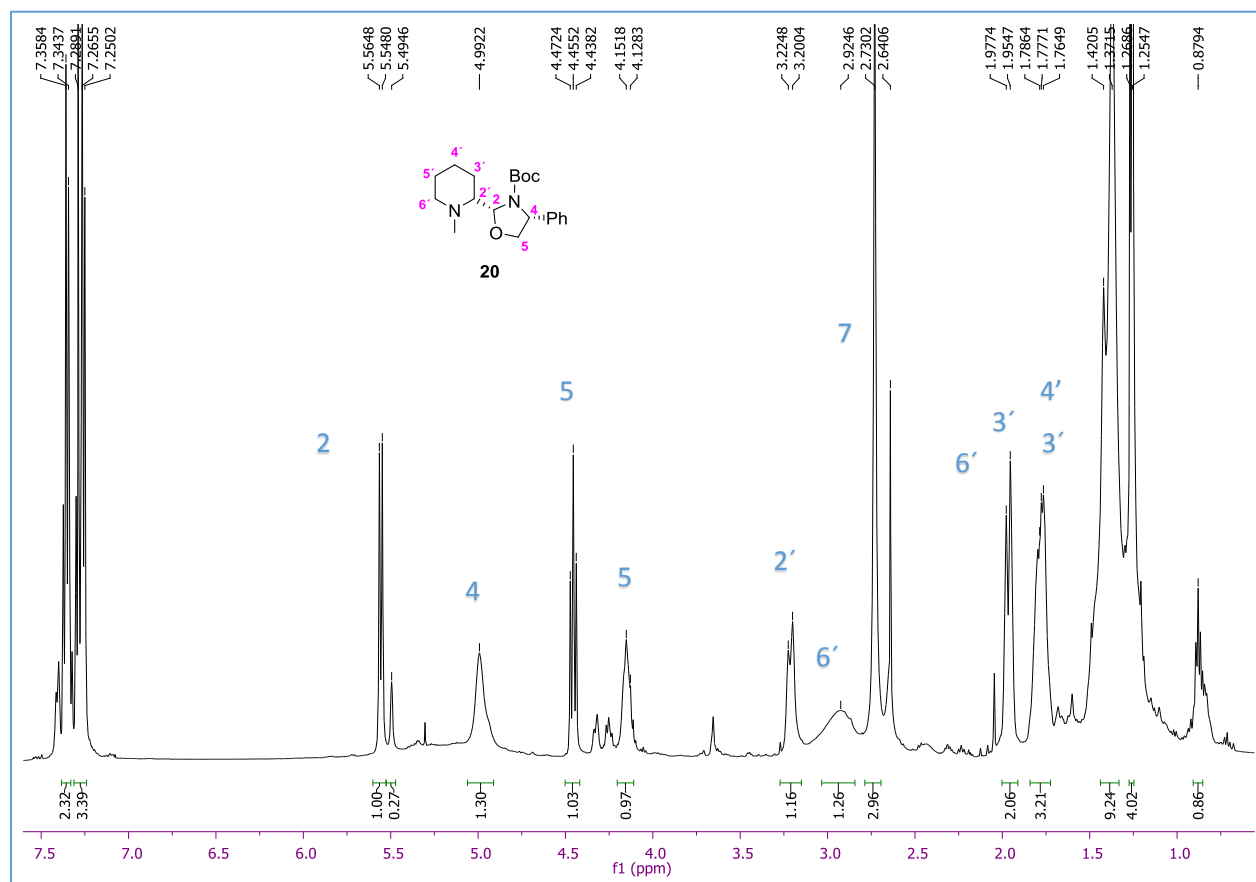
Es importante mencionar que hasta el momento no ha sido posible determinar la configuración absoluta o relativa del nuevo centro estereogénico formado.

Motivados por la excelente diastereoselectividad observada cuando la sal de piridinio **17** fue tratada con NaBH<sub>4</sub>, dirigimos nuestra atención hacia la reacción de hidrogenación catalítica. Luego de varios experimentos, los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó como catalizador Ni-Raney. El producto fue obtenido en un tiempo de 24 h, en un rendimiento de 90 % y una relación diastereomérica 82:18 (Esquema 31).



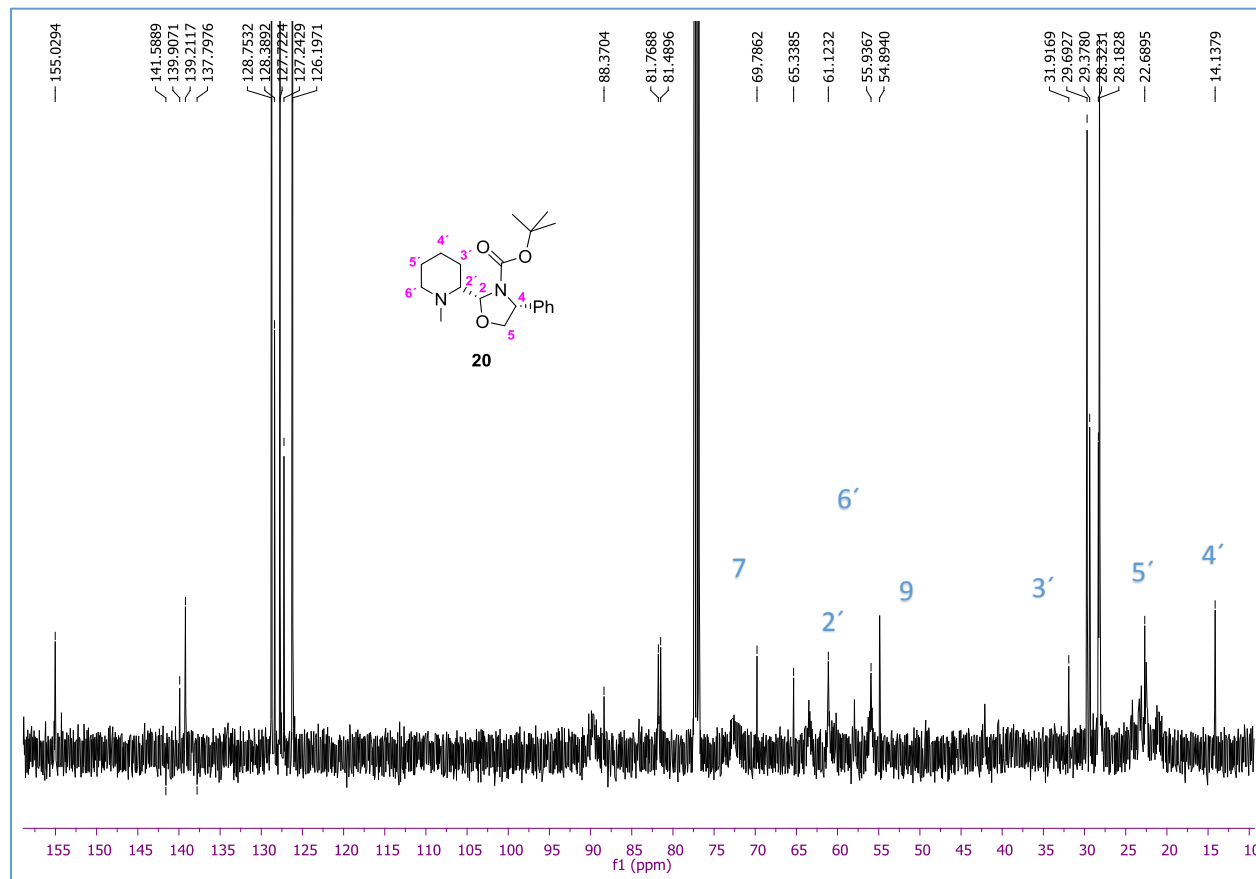
Esquema 31. Hidrogenación catalítica de la sal de piridinio **17**.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales que nos confirman la obtención del producto son las siguientes: en 5.56 ppm se observa una señal doble que integra para 1 hidrógeno asignada al hidrógeno hemiaminal H-2, en 4.99 ppm una señal que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno bencílico H-4, en 3.22 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-2', en 2.73 ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos asignados a los H-7, el resto de las señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 10).



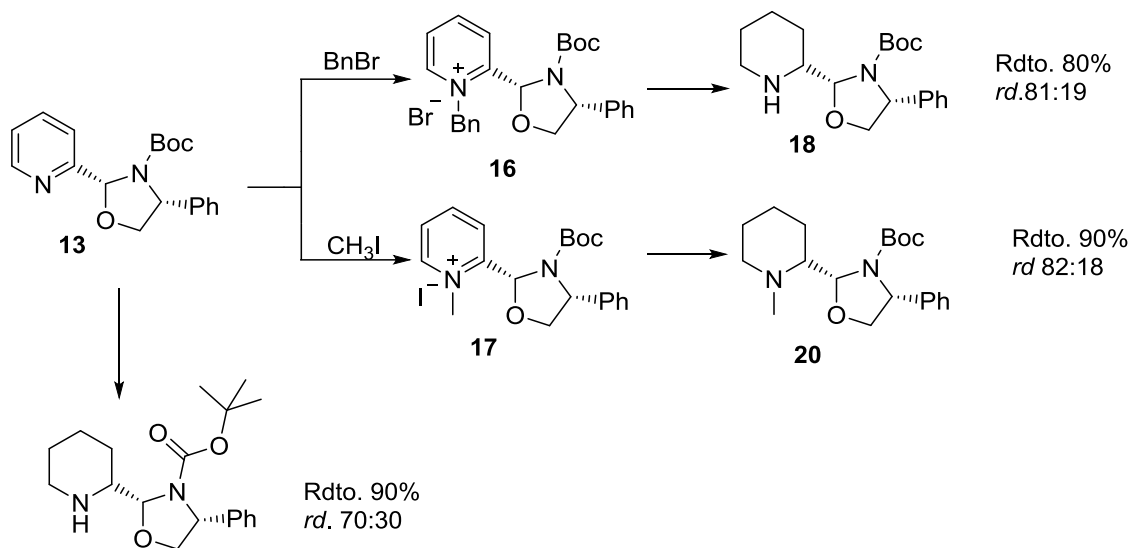
Espectro 10. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **20**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **20** destacan las siguientes señales: en 88.7 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal C-2, en 81.7 ppm una señal asignada al carbono bencílico del anillo oxazolidínico C-4, en 69.7 ppm se observa una señal asignada al carbono cuaternario C-7, 1 en 61.1 ppm una señal asignada al carbono C-5, en 55.9 ppm una señal asignada al carbono C-2'. Las demás señales encajan con la estructura propuesta. (Espectro 11).



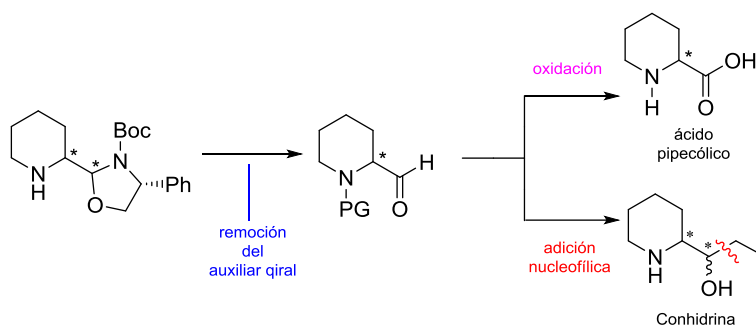
Espectro 11. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **20**.

Hasta este punto se han sintetizado 2 sales de piridinio con buenos a excelentes rendimientos químicos, la reducción de estas sales se llevó a cabo mediante una reacción de hidrogenación catalítica, obteniendo las correspondientes piperidinas en relaciones diastéricas que van de 81:19 a 70:30 (Esquema 32).



Esquema 32. Obtención de los compuestos piperidínicos.

Con el fin de determinar la configuración relativa del nuevo centro estereogénico formado, llevaremos a cabo la síntesis del ácido pipercolico y la conhidrina, por lo que la siguiente etapa consistirá en llevar a cabo la remoción del auxiliar quiral, para posteriormente realizar una reacción de oxidación para acceder al ácido pipercolico y por otra parte se realizaría una reacción de adición nucleofílica para acceder a la conhidrina (Esquema 33).

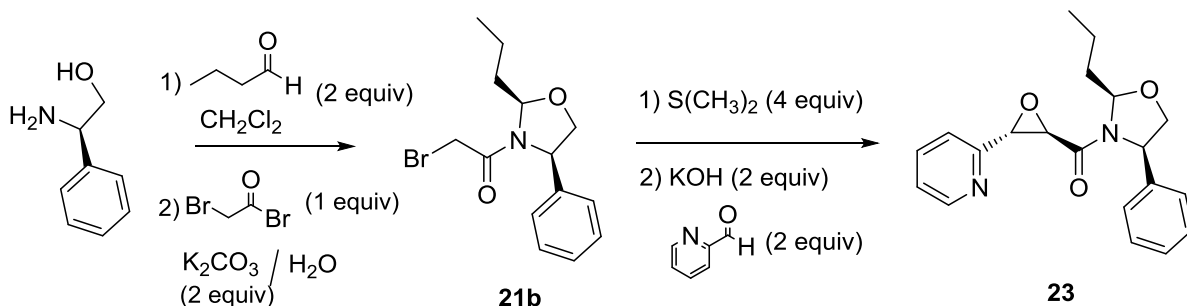


Esquema 33. Perspectivas de trabajo.

### 5.3. Hacia la síntesis de la lentiginosina.

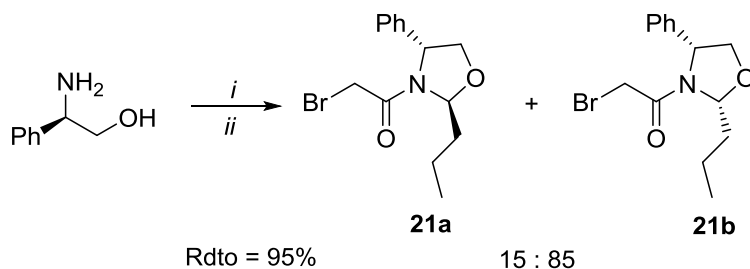
#### 5.3.1 Obtención de epoxiamidas derivadas del 2-piridincarboxaldehído a partir de sales de sulfonio derivadas del fenilglicinol.

De acuerdo al plan retrosintético planteado, la primera etapa consiste en preparar la 2,3-epoxiamida **23** a partir de (R)-(-)-2-fenilglicinol, siguiendo la metodología previamente reportada por nuestro grupo de investigación (Esquema 34).<sup>37</sup>



Esquema 34. Preparación de la epoxiamida derivada de la 2- piridincarboxaldehído.

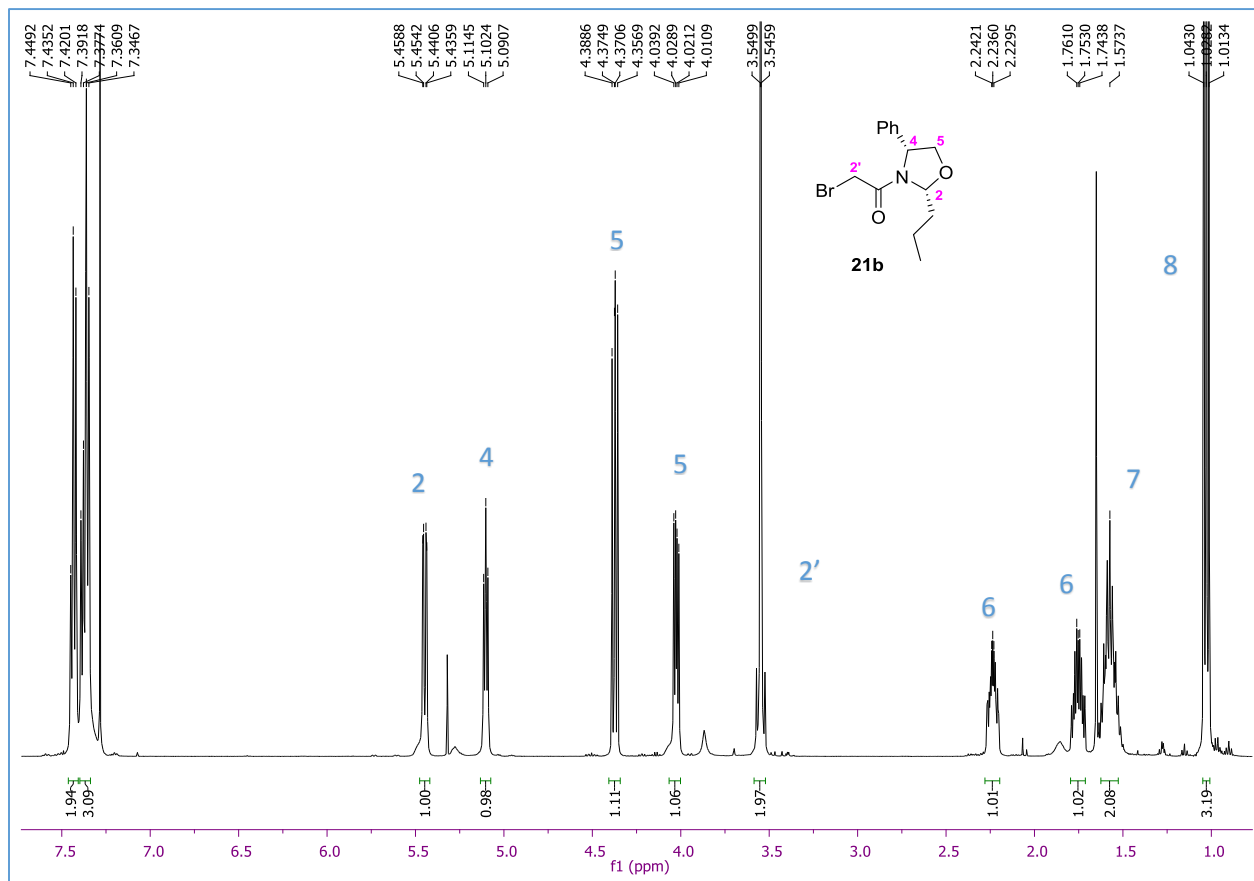
La primera etapa consistió en la formación de las oxazolidinonas derivadas de (R)-(-)-2-fenilglicinol. Para la formación de las haloamidas (**21a**) y (**21b**), se disolvió el (R)-(-)-fenilglicinol en diclorometano, y la solución se llevó a una temperatura de 10°C, después se adicionó butiraldehído y la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 30 minutos. Luego, se adicionaron consecutivamente una solución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y bromuro de bromoacetilo. La mezcla se mantuvo en agitación por espacio de 30 minutos tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. La oxazolidinonas deseadas (**21a**) y (**21b**), fueron obtenidas en un rendimiento químico de 95% y en una relación diastereomérica 15:85 a favor de la oxazolidinona *cis* (Esquema 35).



Esquema 35. Reactivos y condiciones: i) butiraldehído, diclorometano, 10°C, 30 min. ii) bromuro de bromoacetilo, diclorometano: agua (1:1)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 10°C, 30 min.

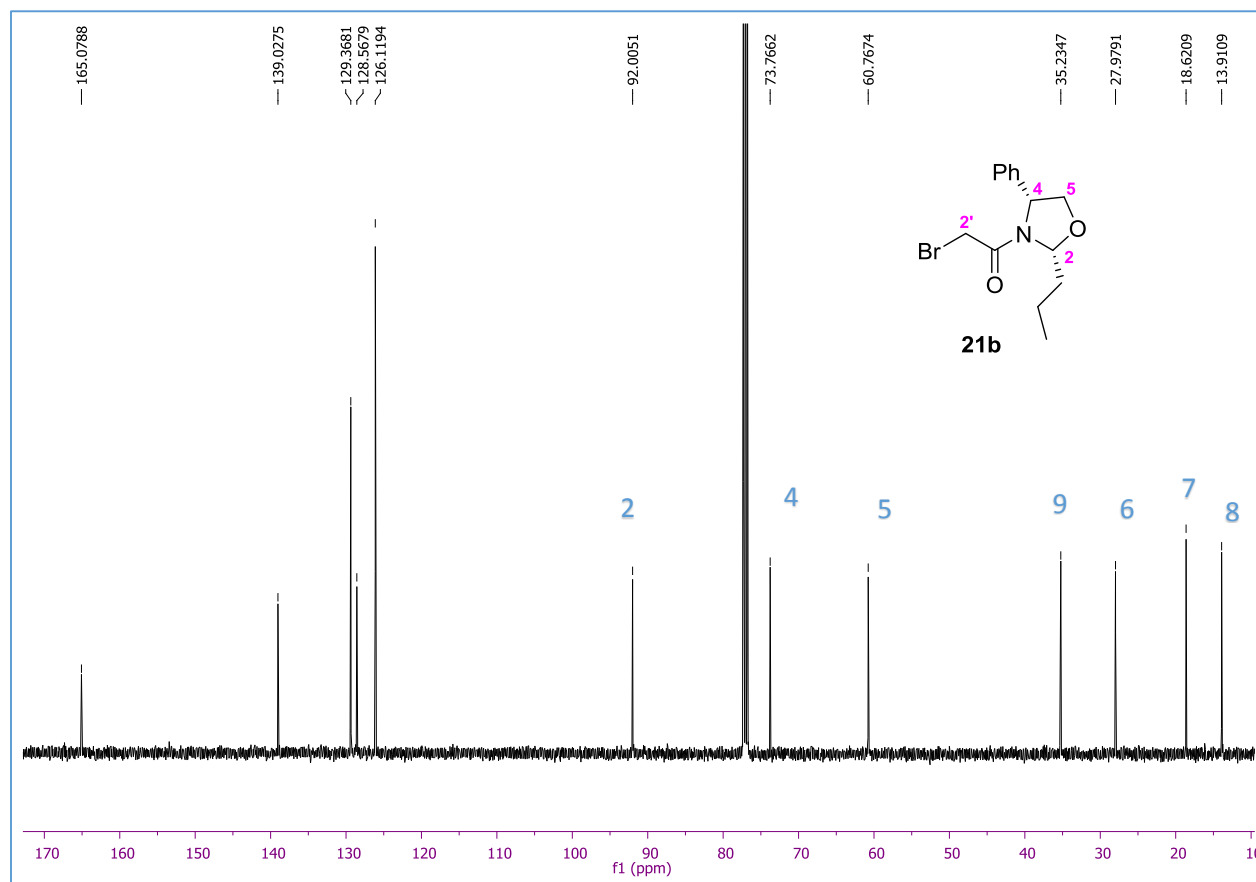
A continuación, se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del diastereoisómero mayoritario **21b**.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H la señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 5.45 ppm la cual se observa como una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno con  $J = 2.4, 9.0$  Hz asignada al hidrógeno hemiaminal H-2. Otra señal en 5.11 ppm que se observa como un doble de dobles con una  $J = 5.2, 6.4$  Hz asignada al hidrógeno benílico H-4. En 4.38 y 4.03 ppm se observan dos señales dobles de dobles que integran para un hidrógeno cada una asignada a los hidrógenos H-5. Todas las demás señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 12).



Espectro 12. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **21b**.

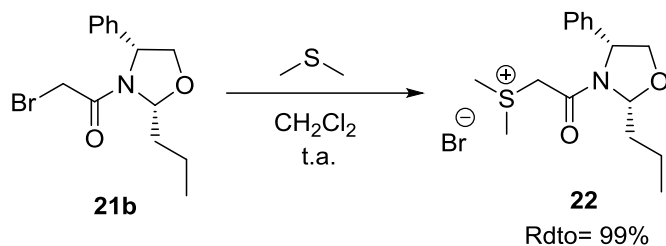
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C destacan las siguientes señales: en 92.0 ppm una señal que asignada al carbono hemiaminal C-2, en 73.7 ppm una señal asignada al carbono bencílico C-4, el resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 13).



Espectro 13. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **21b**.

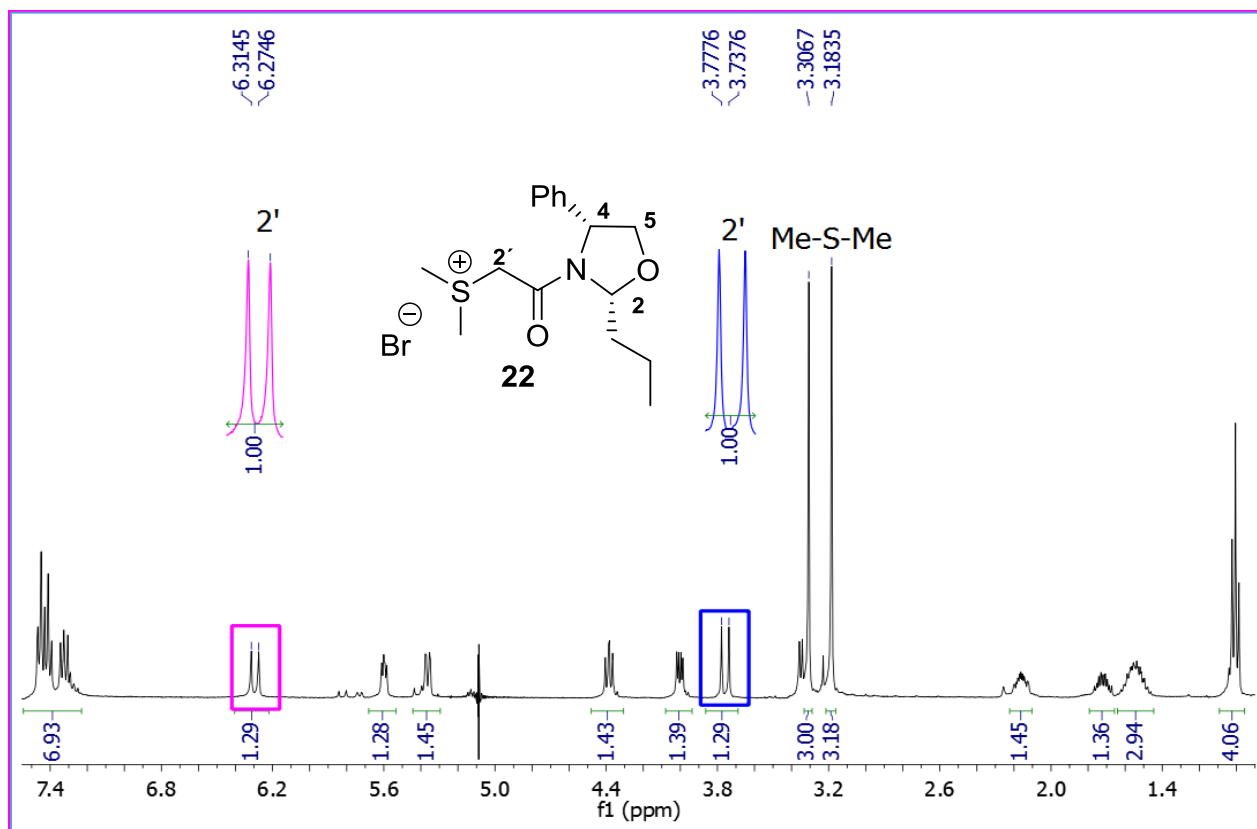
Cabe mencionar que la configuración absoluta del carbono hemiaminal fue determinada por análisis de difracción de rayos-X del diastereoisómero mayoritario estableciéndose como (*R*) y solo trabajamos con el diastereoisómero mayoritario **21b** de configuración *cis*.

Una vez obtenida la haloamida *cis* se dispuso a sintetizar la sal de sulfonio correspondiente, las condiciones de reacción con las que se obtuvieron los mejores resultados fueron al utilizar como disolvente diclorometano a temperatura ambiente y dos equivalentes de sulfuro de dimetilo obteniendo la sal de sulfonio **22** en un tiempo de 6 h y un rendimiento de 99% (Esquema 36).



Esquema 36. Síntesis de sal de sulfonio **22**.

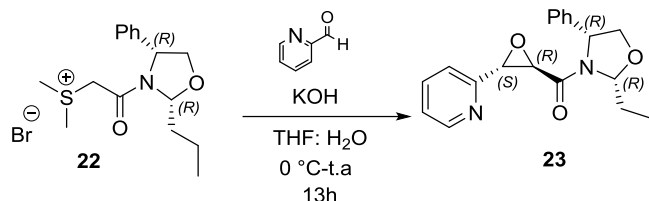
En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **22** las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 3.17 y 3.29 ppm como dos señales simples que integran para 3 hidrógenos asignadas a los hidrógenos de los grupos metilo unidos directamente al átomo de azufre. Además, en 3.76 y 6.24 ppm dos señales dobles que integran para un hidrógeno cada una, con una  $J = 16.0$  Hz, asignada a los hidrógenos H-2'. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta. (Espectro 14).



Espectro 14. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **22**.

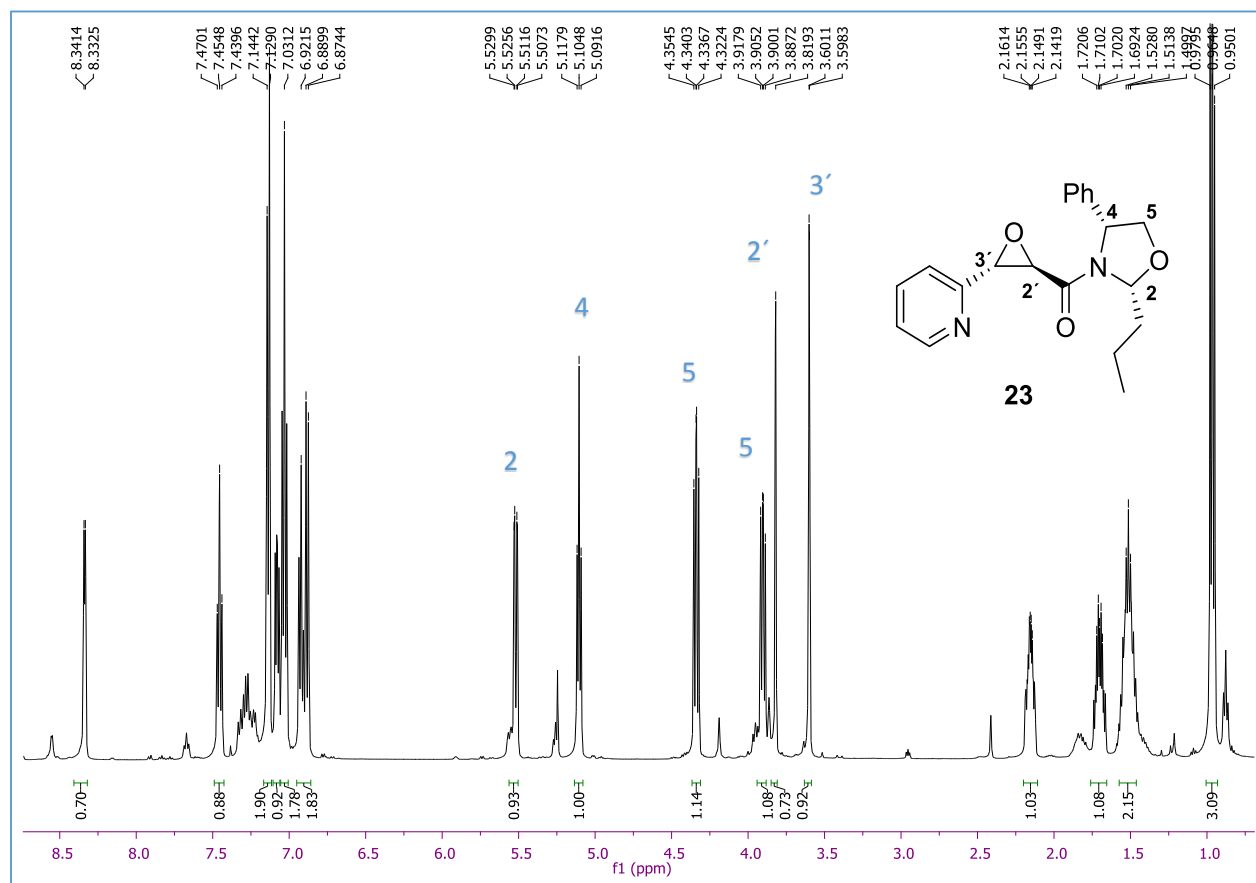
Con la sal de sulfonio en nuestras manos, nos dimos a la tarea de llevar a cabo la reacción de epoxidación asimétrica empleando el 2-piridincarbaldéhidó como electrófilo.

Las condiciones de reacción que proporcionaron los mejores rendimientos químicos y estereoquímicos fueron: La sal de sulfonio **22** y el 2-piridincarbaldéido se colocaron en una mezcla de THF: H<sub>2</sub>O (1:1) y la mezcla fue tratada con KOH como base. Después de 13h de reacción se comprobó por CCF el consumo total de las materias primas. El análisis por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción reveló la obtención de la mezcla diastereomérica de epóxidos *trans*, que fue determinada a través del valor de la constante de acoplamiento de los hidrógenos base de la función epoxídica ( $J = 1,9$  Hz), en una  $rd = 9:1$ . La epoxiamida **23** fue obtenida en un rendimiento de 75%, luego de ser purificada por cromatografía en columna (Esquema 37).



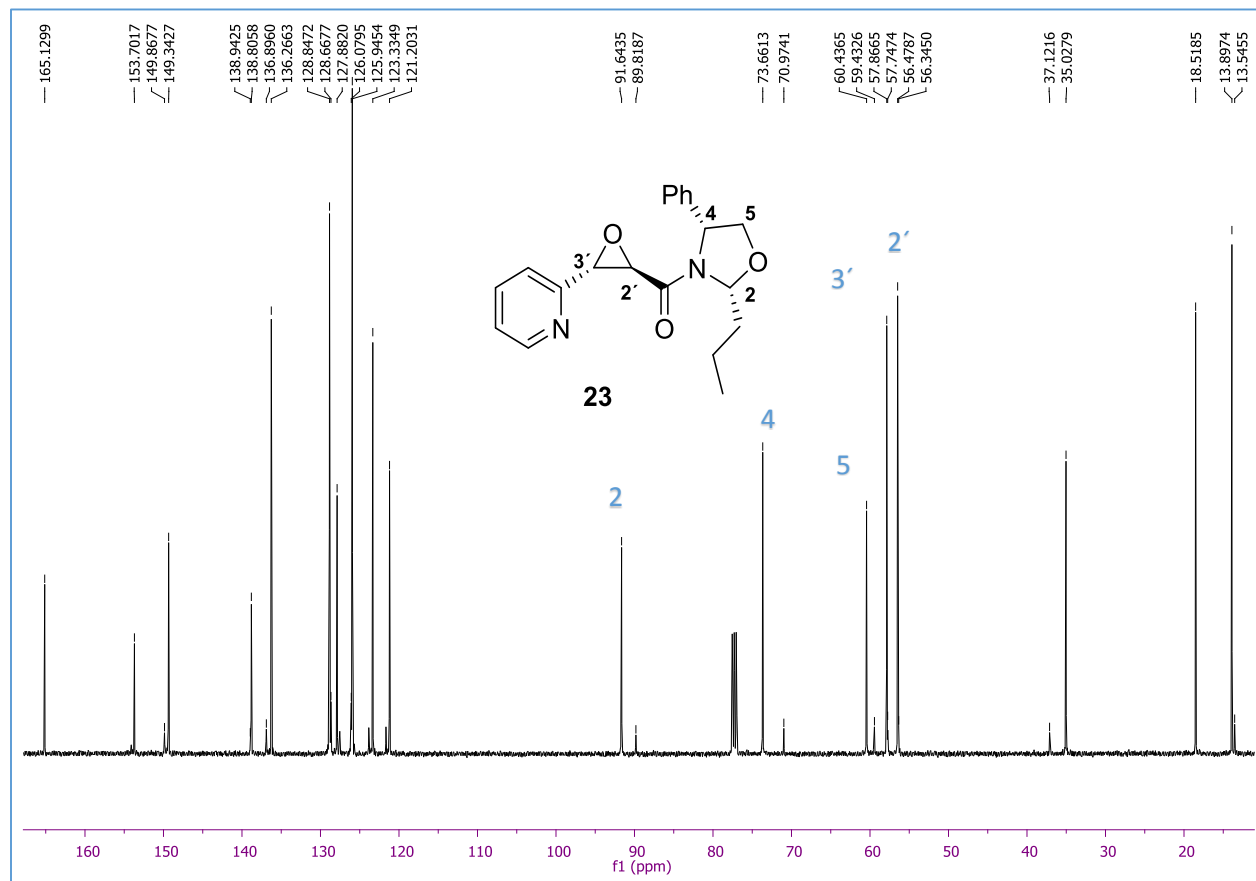
Esquema 37. Reacción de epoxidación asimétrica con el 2-piridincarbaldéido.

Las señales que nos indican que se obtuvo el producto deseado son las que aparecen en 3.81 y 3.60 ppm dos señales dobles que integran cada una para un hidrógeno asignadas a los hidrógenos base de la función epoxídica, el resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 15).



Espectro 15. RM-<sup>1</sup>H del compuesto **23**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C las señales que nos confirman la obtención del producto son las localizadas en 91.6 ppm asignada al carbono hemiaminal, en 73.6 ppm una señal asignada al carbono bencílico C-4, en 60.4 ppm una señal asignada al carbono C-5, en 57.8 ppm una señal asignada al carbono C-3', en 56.4 ppm se observa una señal asignada al carbono C-2' de la función epóxídica. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 16).



Espectro 16. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto **23**.

El diastereoisómero mayoritario se logró obtener en forma cristalina en un sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /bencina, lo que permitió llevar a cabo un análisis por difracción de rayos X, confirmándose la configuración absoluta de los nuevos centros quirales formados como (*R, S*) (Figura 7).

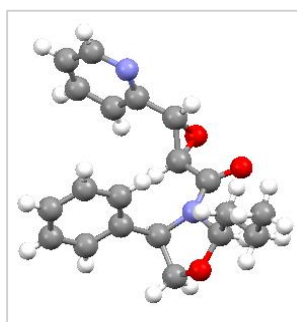


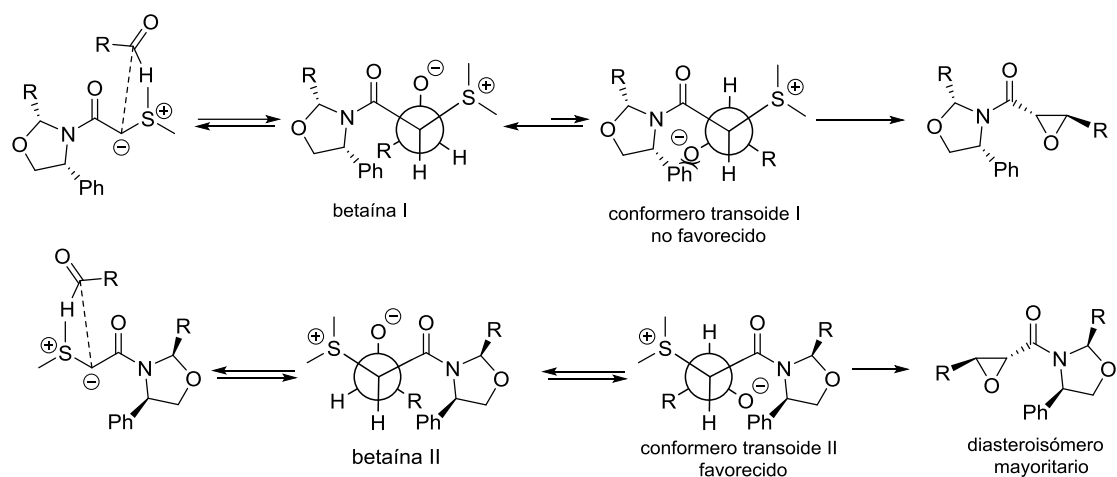
Figura 7. ORTEP de la epoxiamida **23**.

El curso estereoquímico de esta reacción se puede explicar a través del siguiente análisis mecanístico.

La primera etapa consiste en la adición del iluro de azufre oxazolidínico-*cis* al aldehído para generar dos intermediarios posibles (betaina **I** y betaína **II**), pueden sufrir una rotación reversible

a través del nuevo enlace C-C para generar los rotámeros *transoides I* y *II*, de acuerdo con el mecanismo propuesto por Aggarwal.<sup>49</sup>

En el rotámero *transoide I* existe una fuerte repulsión estérica entre los grupos fenilo y alcoxi por lo que este rotámero está desestabilizado, mientras que en el rotámero *transoide II* los grupos fenilo y alcoxi se encuentran orientados hacia lados opuestos favoreciendo la formación de este rotámero y permitiendo que se lleve a cabo la sustitución nucleofílica intramolecular para generar el diastereoisómero *trans-(R,S)* como diastereoisómero mayoritario. De esta manera se puede concluir que el responsable de la diastereoselectividad de la reacción es el grupo fenilo localizado en la posición C-4 del anillo de oxazolidina (Esquema 38).



Esquema 38. Mecanismo de reacción propuesto para la epoxidación asimétrica de la sal de sulfonio.

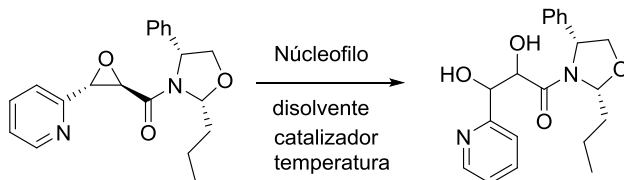
Estos resultados confirman que la presencia de un heteroátomo en el aldehído no cambia el curso estereoquímico de la reacción de epoxidación.

Una vez obtenida la epoxiamida **23** y tomando en cuenta el plan retrosintético, la etapa siguiente consistió en llevar a cabo la hidroxilación de la función oxirano. En este sentido, las reacciones de apertura de epoxiamidas empleando como nucleófilo OH o agua, han sido reportadas por diversos grupos de investigación. Por ejemplo, Hanson y colaboradores<sup>52</sup> reportaron la apertura de epoxiamidas promovida por KOH y metanol como disolvente, sin embargo, bajo estas condiciones

<sup>49</sup> Aggarwal, V. K.; Charmant, J. P. H.; Fuentes, D.; Harvey, J.N.; Hynd, G.; Ohara, D.; Picoul, W.; Robiette, R.; Smith, C.; Vasse, J. L.; Winn, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 2105.

de reacción solo recuperamos la materia prima (Tabla 4, experimento 2). Luo y colaboradores,<sup>53</sup> reportaron este tipo de reacciones empleando agua como nucleófilo y una mezcla de FeCl<sub>3</sub> y BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> en diclorometano como disolvente. Empleando estas condiciones de reacción y al cabo de 48 h no observamos el consumo de la materia prima (Tabla 4, experimento 3). Se realizó otra prueba, utilizando hidróxido de amonio en metanol como disolvente, de acuerdo con las condiciones reportadas por el grupo de Sarabia,<sup>50</sup> pero después de 20 horas de reacción solo se recuperó materia prima (Tabla 4, experimento 4).

Tabla 4. Pruebas realizadas para la apertura del epoxiamida **23**.



Exp.	Nucleófilo	Ácido de Lewis O catalizador	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Resultados
1	H <sub>2</sub> O destilada <sup>51</sup>	-	H <sub>2</sub> O	60 °C	21 h	mp
2	KOH (0.1%) <sup>52</sup>	-	MeOH	t.a	26 h	mp
3	H <sub>2</sub> O <sup>53</sup>	FeCl <sub>3</sub> (10 % mol) BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (1 equiv.)	DCM	t.a	48h	mp
4	NH <sub>4</sub> OH <sup>50</sup>		MeOH	70°C	20 h	mp

A pesar que numerosos grupos de investigación han reportado la apertura de epoxiamidas bajo las condiciones de reacción antes mencionadas, suponemos que en el caso de la epoxiamida **25**, la presencia del anillo de piridina, a través de un efecto de repulsión estereoelectrónica, impide la apertura del anillo de oxirano por agentes nucleofílicos, es por ello que decidimos promover esta apertura empleando ácidos de brønsted, que a través de una reacción ácido-base, pudieran formar la sal de piridinio, evitando que se presente la repulsión estereoelectrónica.

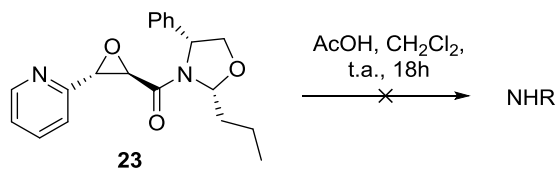
La primera prueba consistió en tratar a la epoxiamida **23** con ácido acético en diclorometano a temperatura ambiente, en este experimento después de 18h de reacción únicamente se recuperó materia prima (Esquema 39).

<sup>50</sup> García, C.; García, M.; García, C.; Martín, F.; Sánchez, A.; Chammaa, S.; Sarabia, F. *Chem.Eur.J.* **2012**, 18,15190.

<sup>51</sup> Wang, Z; Tao, Y.; Xu, Z.B.; Qu, J. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2270-2274.

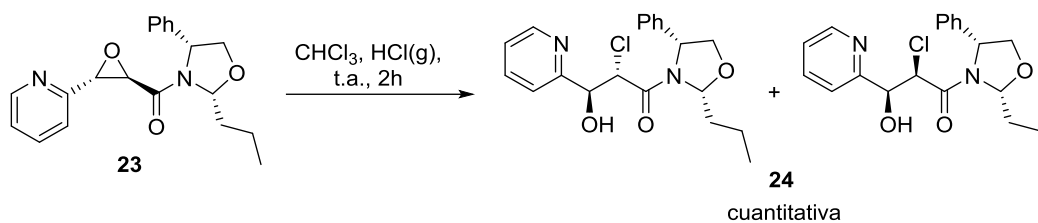
<sup>52</sup> Hanson, R.M.; *Organic Reactions*, **2002**, 60, John Wiley & Sons, Inc.

<sup>53</sup> Hu, C.; Song, R.J.; Hu, M.; Ynag, Y.; Li, H.J., Luo, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 10423



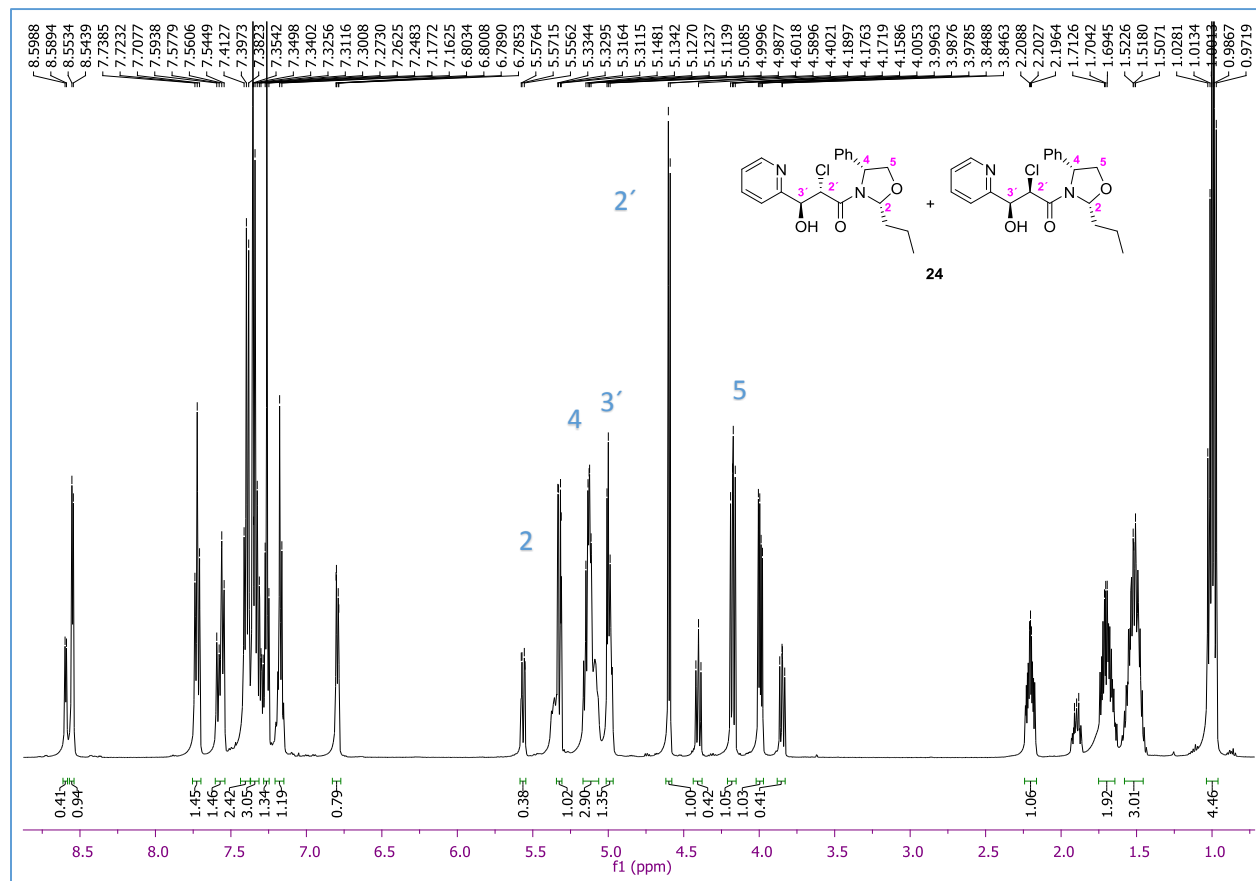
*Esquema 39. Apertura con ácido acético.*

En la siguiente prueba, el compuesto **23** se trató con vapores de HCl, en cloroformo como disolvente. Al cabo de 2 horas de reacción se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima y la presencia de un nuevo compuesto. El análisis por RMN del crudo de reacción nos permitió determinar que el producto obtenido es la clorohidrina **24**, en un principio establecida como una mezcla de diastereoisómeros inseparable (Esquema 40).



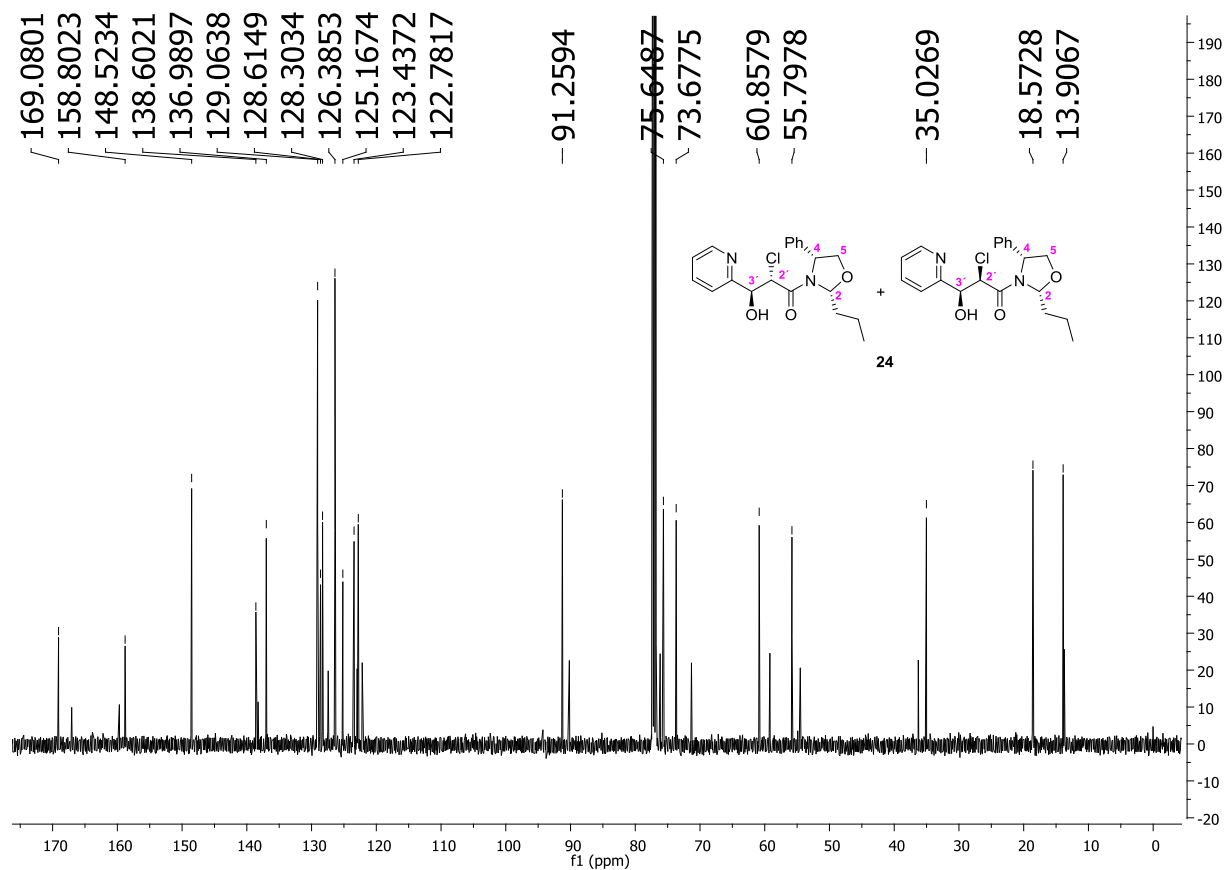
*Esquema 40. Síntesis de la clorohidrina 24.*

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales que confirman la formación de la clorohidrina **24**, para el diastereoisómero mayoritario son las siguientes: en 5.31 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno hemiaminal H-2, en 5.13 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignada al H-4 y OH, en 4.99 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno asignada a H-3', en 4.60 ppm una señal doble asignada al hidrógeno H-2', en 4.17 y 3.98 ppm dos señales doble de dobles asignadas a los H-5. Las demás señales coinciden con la estructura propuesta (Espectro 17).



Espectro 17. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **24**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , las señales que nos confirman la obtención del compuesto **24** como diastereoisómero mayoritario son las siguientes: 91.2 ppm la señal característica del carbono hemiaminal C-2, en 75.6 ppm una señal asignada al carbono bencílico C-3', en 73.6 ppm la señal asignada al carbono C-5, en 60.8 ppm la señal asignada al carbono C-4, en 55.8 ppm se observa una señal asignada al carbono C-2'. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta. (Espectro 18).



Espectro 18. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto **24**.

El compuesto obtenido fue cristalizado y analizado por difracción de rayos X, permitiendo determinar la configuración absoluta de los carbonos de la clorhidrina **24** como (*S,S*).

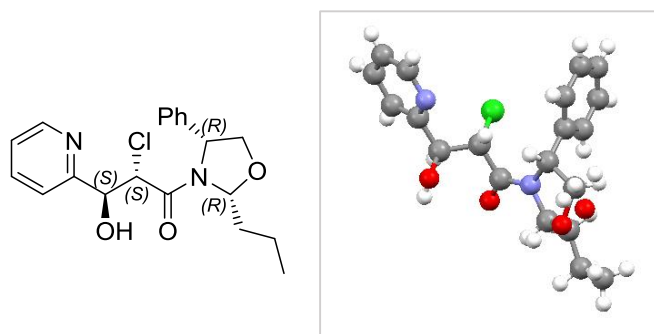
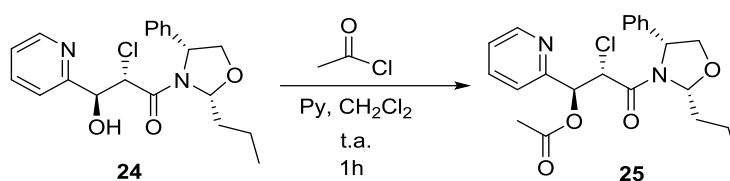


Figura 8. ORTEP del compuesto **24**.

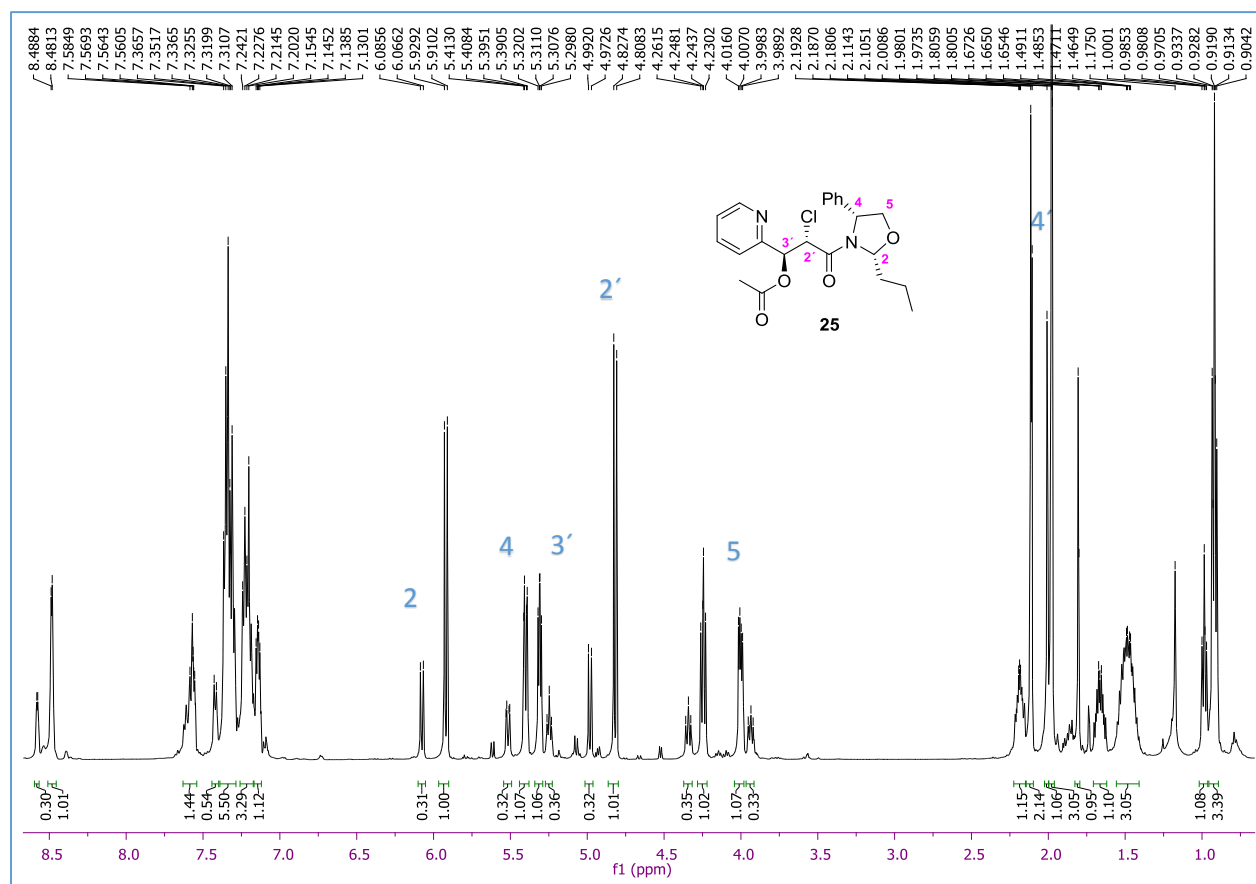
Es importante mencionar que los cristales analizados por difracción de rayos X fueron disueltos en cloroformo deuterado y analizados nuevamente por RMN. Sorpresivamente los espectros mostraron la presencia de una mezcla de compuestos. Este resultado atrajo nuestra atención y nos cuestionamos sobre la posible presencia de un equilibrio dinámico en solución y que la reacción de formación de clorohidrina es diastereoespecífica.

Para comprobar esta hipótesis decidimos acetilar el alcohol, entonces el compuesto **24** se hizo reaccionar con cloruro de acetilo, piridina en diclorometano. Al cabo de 1h de reacción se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Luego, el crudo de reacción fue analizado por RMN, mostrando nuevamente las señales duplicadas. (Esquema 41).



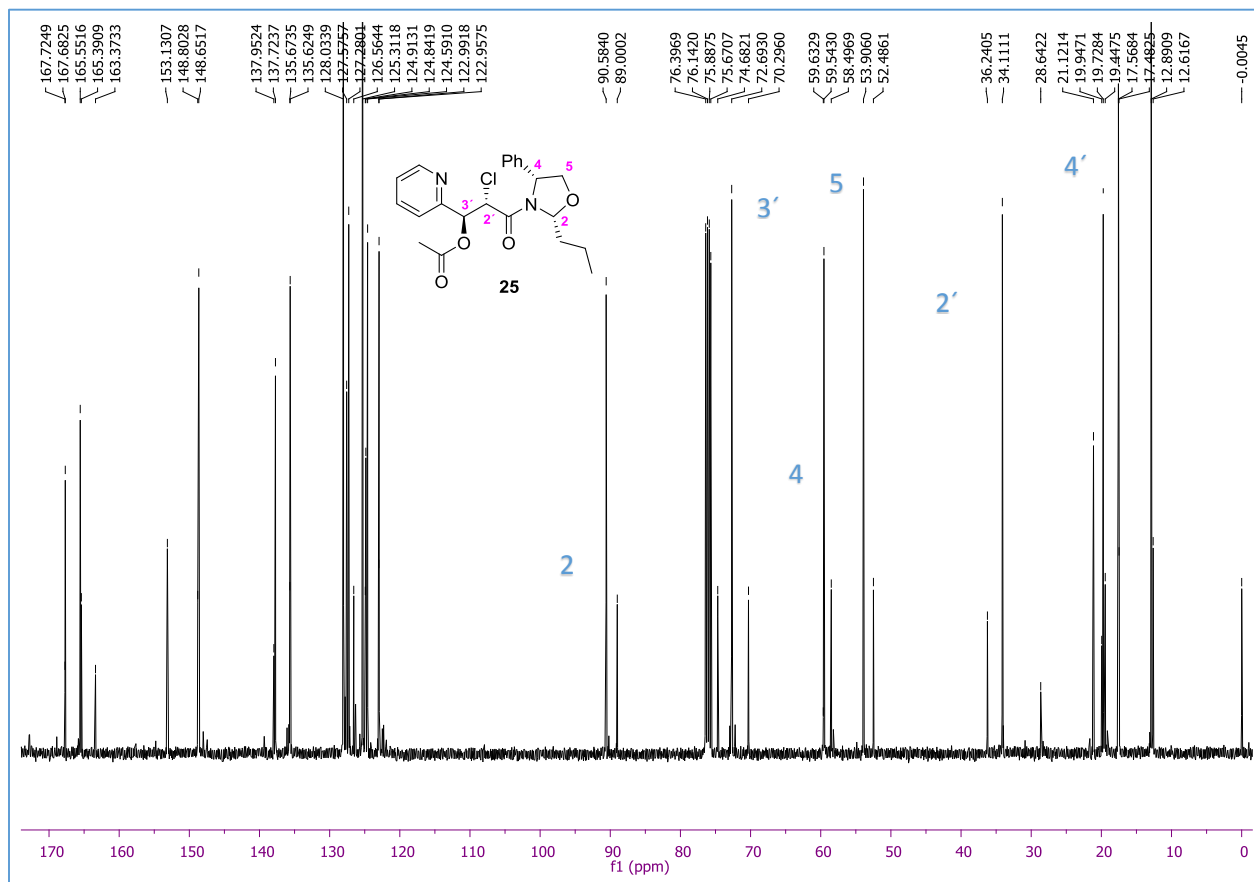
Esquema 41. Acetilación del alcohol bencílico.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H se pueden observar las señales que nos confirman la obtención del producto acetilado **25**, en 1.98 ppm una señal que integra para 3 hidrógenos asignadas a los hidrógenos del metilo del grupo aceto, en 5.92 ppm una señal doble con  $J= 9.5$  Hz que integra para un hidrógeno asignada para el hidrógeno hemiaminal H-2, en 5.40 ppm se observa una señal doble de dobles con una  $J=8.9, 2.3$  Hz asignada al hidrógeno bencílico H-4, en 5.31 ppm se encuentra una señal doble de doble con una  $J=6.4, 4.7$  Hz asignada al H-3', en 4.82 ppm una señal doble con una  $J=9.5$  Hz asignada al H-2', en 4.29 ppm y en 3.97 ppm dos señales múltiples que integran cada una para un hidrógeno asignadas a H-5. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 19).



Espectro 19. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **25**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **25** destacan las siguientes señales: en 167.7 ppm se observa una señal asignada al carbono de carbonilo del grupo acetilo, en 90.5 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal C-2, en 72.6 ppm una señal asignada al carbono C-3', 59.6 ppm una señal asignada al carbono C-4, en 52.4 ppm una señal asignada al carbono C-5, en 36.2 ppm una señal que se asigna al C-2'. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta. (Espectro 20).

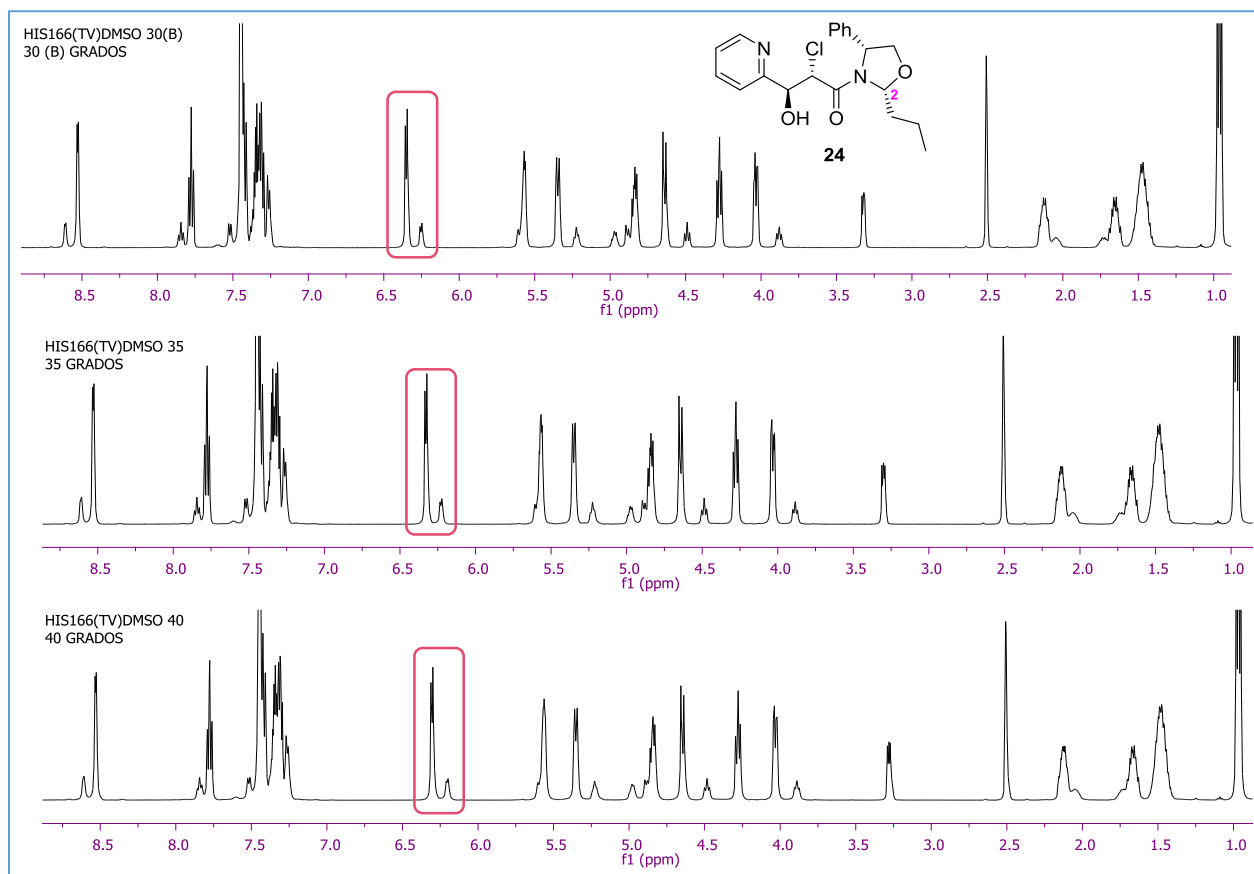


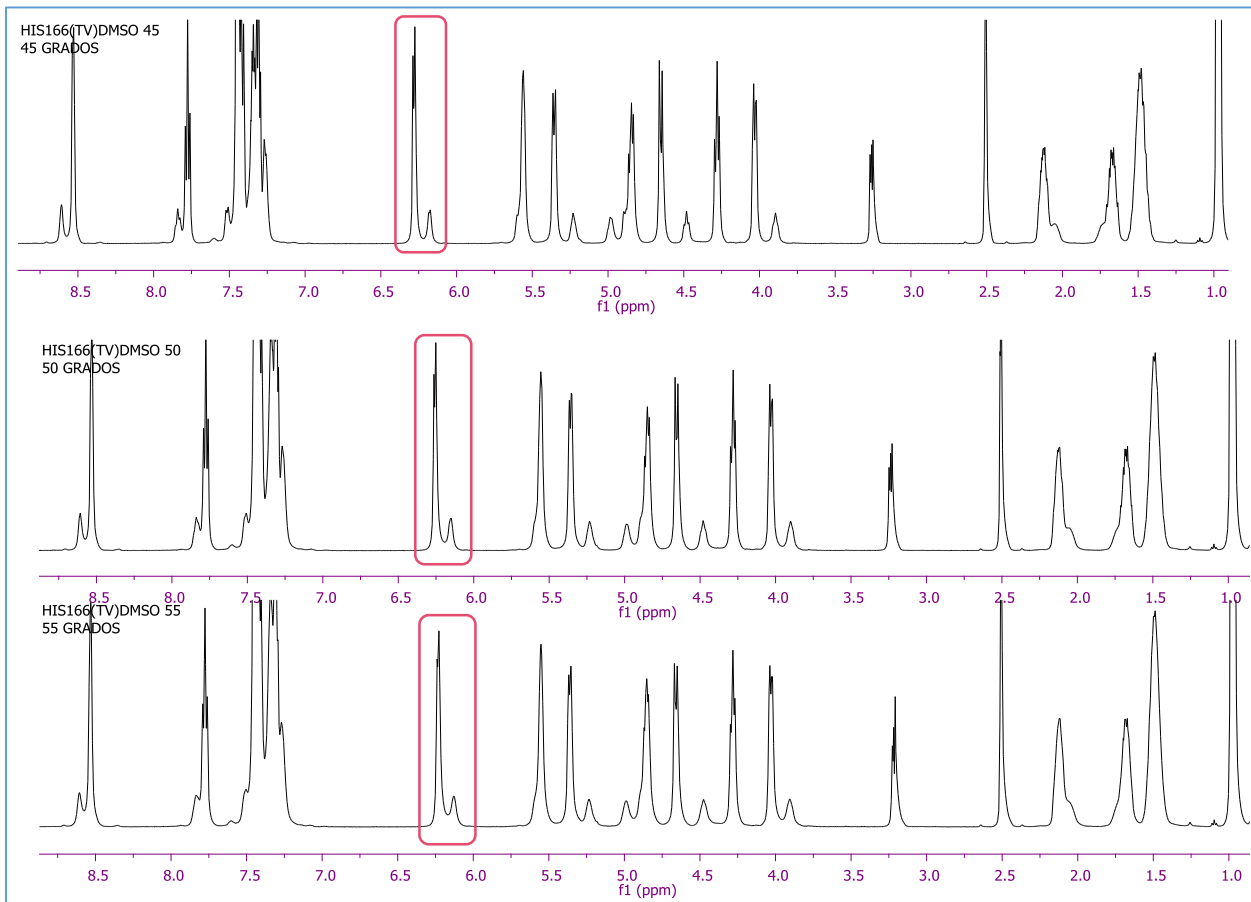
Espectro 20. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **25**.

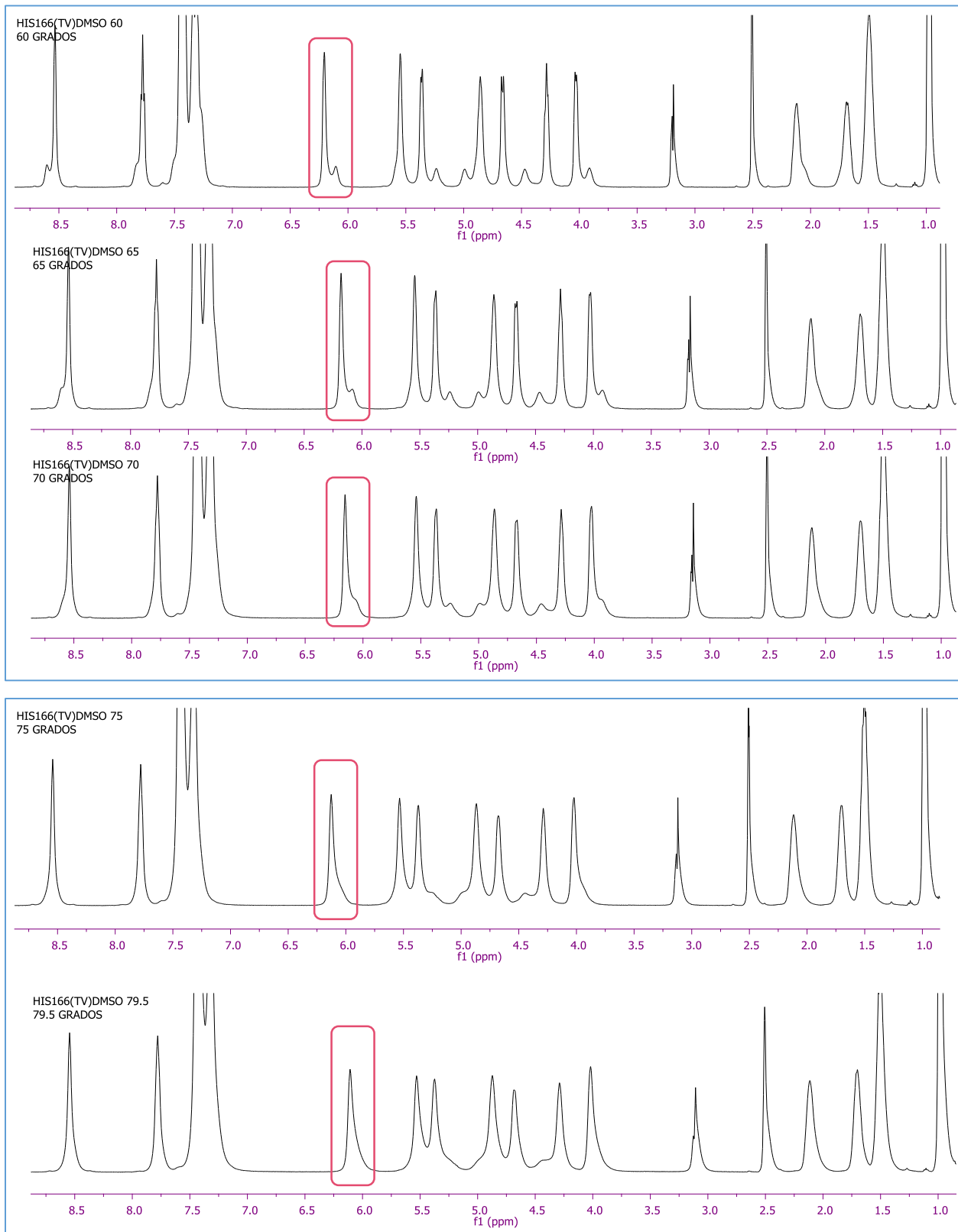
Debido a que acetilando el alcohol no pudimos confirmar la presencia de un equilibrio dinámico en solución, decidimos realizar experimentos de RMN a temperatura variable, con el fin de encontrar la temperatura de coalescencia de la mezcla rotamérica.

En un principio empleamos como disolvente cloroformo deuterado, sin embargo, no se observamos algún cambio significativo en los espectros de RMN cuando incrementamos la temperatura de 23°C a 50°C. Entonces decidimos emplear como disolvente DMSO-D<sub>6</sub>, cuyo punto de ebullición permite alcanzar una temperatura de 80°C en la cual pudimos comprobar la coalescencia de las señales, y demostrar la presencia de una mezcla rotamérica y la obtención de un solo diastereoisómero en la reacción de formación de la clorhidrina. Cabe mencionar que tomamos como referencia la señal

asignada al hidrógeno hemiaminal (encerrada con un recuadro rojo), además de que los experimentos de RMN-<sup>1</sup>H se realizaron de una temperatura de 30 a 80°C subiendo la temperatura de 5 en 5 °C (Espectro 21).

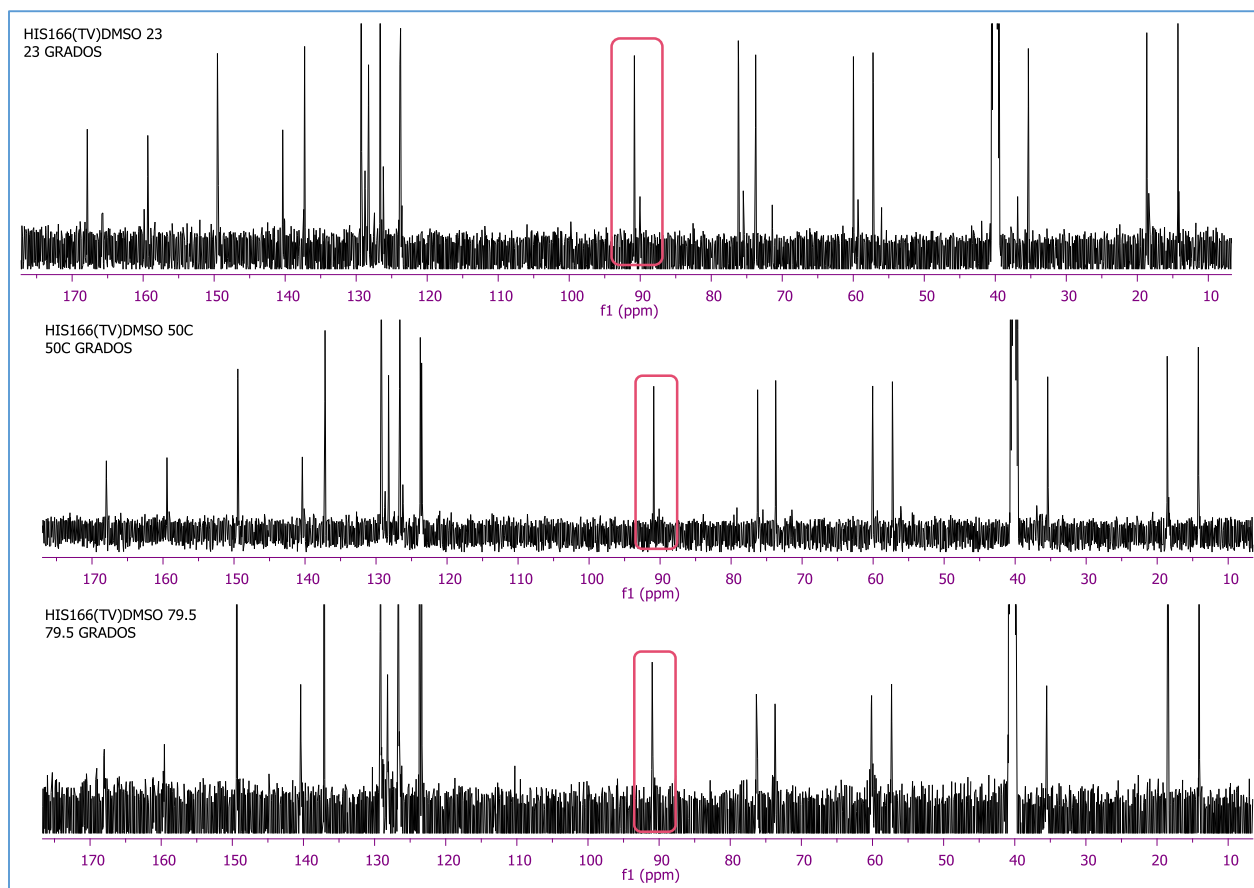






Espectro 21. RMN- $^1\text{H}$  de temperatura variable utilizando  $\text{DMSO-}D_6$ .

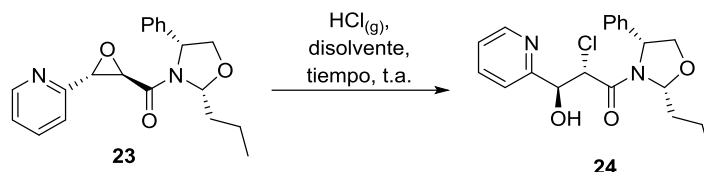
Con los datos obtenidos de los experimentos de temperatura de variable, podemos concluir que la temperatura de coalescencia se presenta aproximadamente a 80°C. Esto se corroboró al analizar los espectros de RMN-<sup>13</sup>C en donde comprobamos la coalescencia a 79.5 °C (Espectro 22).



Espectro 22. Resonancia dinámica espectro de <sup>13</sup>C, utilizando como disolvente DMSO-D6.

Una vez obtenido el producto de apertura utilizando ácido clorhídrico, nos enfocamos en estudiar el efecto de la naturaleza del disolvente en el proceso de apertura. Pudimos comprobar que la velocidad de reacción aumenta dramáticamente empleando disolventes no polares. Además, en este tipo de disolventes la clorohidrina es insoluble y puede ser fácilmente purificada por filtración. Un ejemplo claro es el experimento en el que se empleó CCl<sub>4</sub> en donde pudimos comprobar el consumo total de la materia prima al cabo de 1 hora (Tabla 5, experimento 4). Por el contrario, cuando se utilizó MeOH como disolvente la reacción no se llevó a cabo a pesar de que la mezcla de reacción se dejó por espacio de 72 h (Tabla 5, experimento 3).

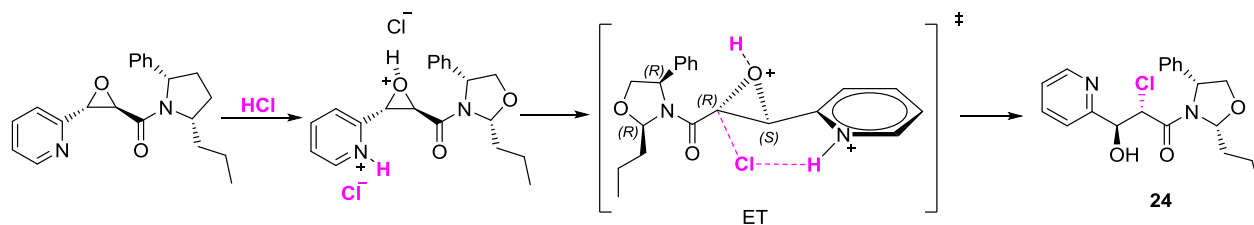
Tabla 5. Obtención de la clorohidrina 29 empleando diferentes disolventes.



Experimento	Disolvente	Tiempo	Rendimiento
1	THF	3.5h	100%
2	Tolueno	3h	100%
3	MeOH	72 h	-
4	$\text{CCl}_4$	1 h	100%
5	Acetona	26h	<b>24+Mp</b>
6	$\text{CH}_3\text{CN}$	20 h	80%

Tabla 5. Experimentos realizados con diferentes disolventes.

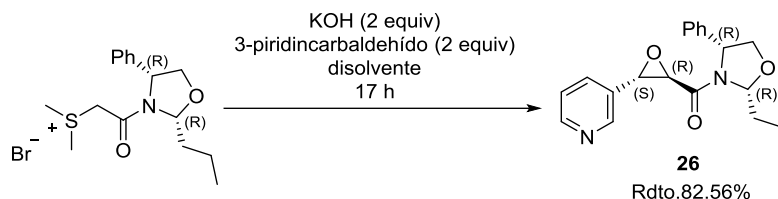
El posible mecanismo de reacción es el siguiente: primero existe una reacción ácido-base entre el átomo de nitrógeno de la piridina y el ácido clorhídrico formando la correspondiente sal de piridinio. Al mismo tiempo, el átomo de oxígeno del anillo de oxirano se protona, incrementando el carácter electrofílico de los átomos de carbono base del epóxido. Finalmente, hay un reconocimiento del orbital de anti-enlace del carbono  $\alpha$ -al grupo carbonilo, que permite que el ion cloruro, a través de un estado de transición cíclico de seis miembros y un mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$ , genere la clorohidrina deseada **24** (Esquema 42).



Esquema 42. Mecanismo de reacción.

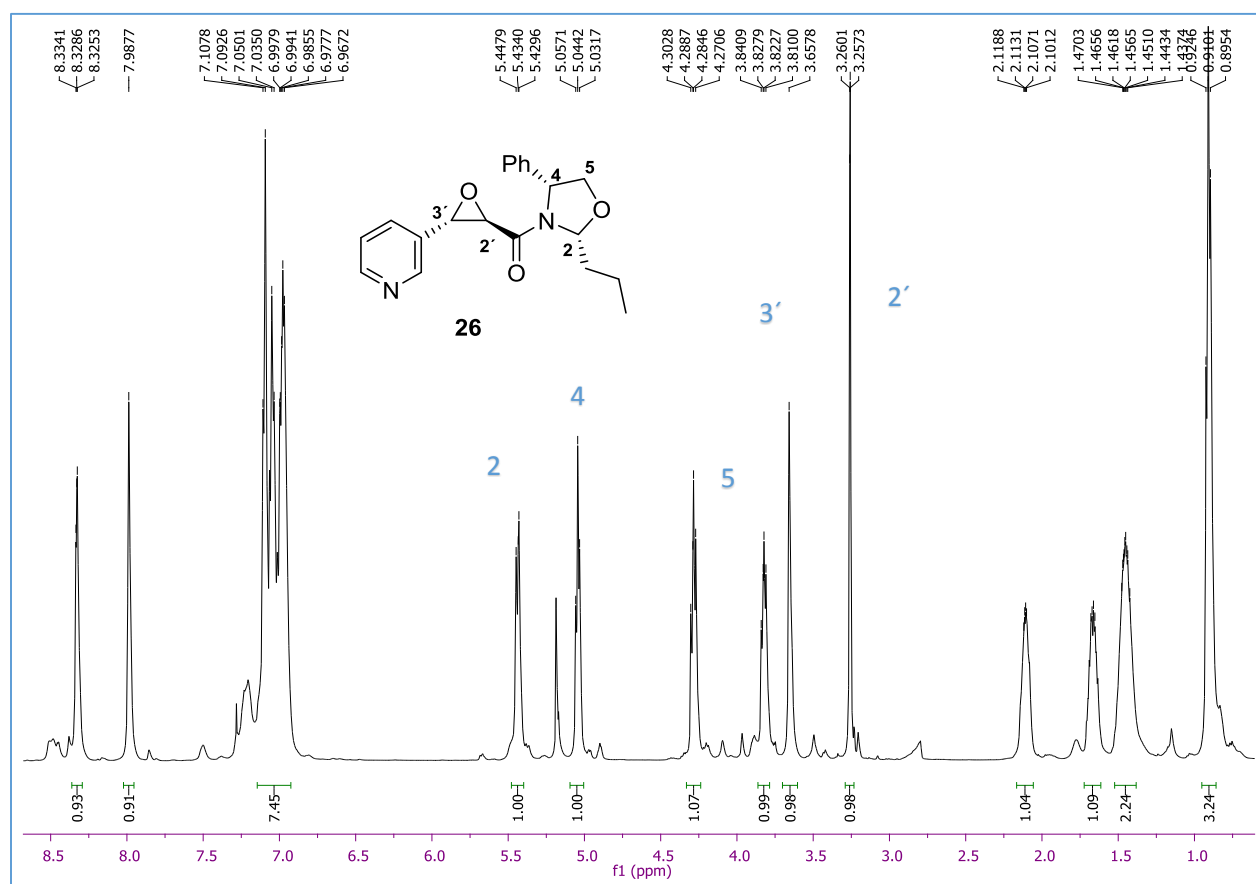
Es importante mencionar que, normalmente la apertura del anillo de oxirano en medio ácido para este tipo de amidas glicídicas, debería de ocurrir en el carbono bencílico, sin embargo, la presencia de la piridina-2-sustituída, desestabiliza la prevalencia del orbital de antienlace en la posición bencílica del oxirano.

Para comprobar esta hipótesis, sintetizamos la epoxiamida derivada del 3-piridincarboxaldehído, empleando las condiciones de reacción antes descritas (Esquema 43).



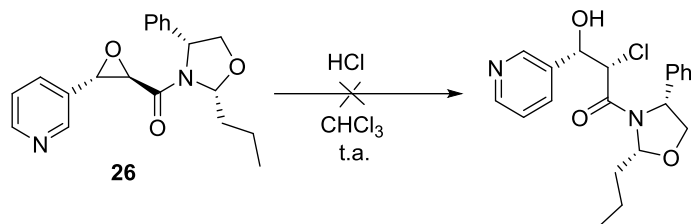
Esquema 43. Preparación de la epoxiamida derivada del 3-piridincarboxaldehído.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales que nos confirman la obtención del producto **26**, son las siguientes: en 5.44 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno hemiaminal H-2, en 3.66 ppm una señal simple asignada al hidrógeno H-3', en 3.26 ppm se observa una señal doble con una  $J=1.4$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-2', el resto de las señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 23).



Espectro 23. Espectro de <sup>1</sup>H del compuesto **26**.

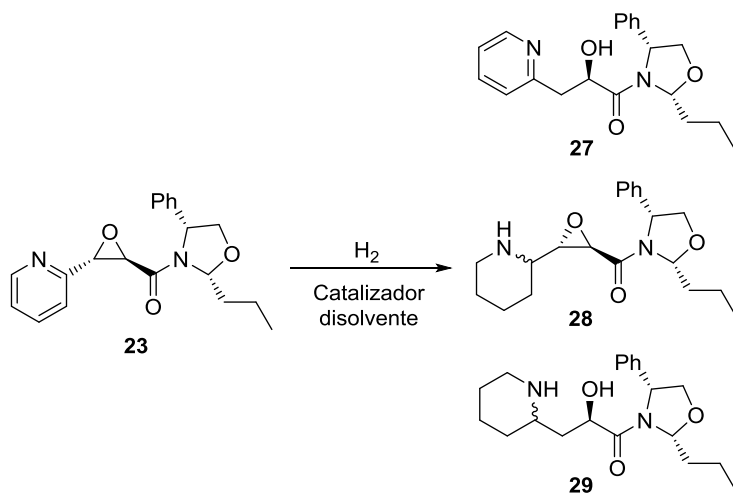
Luego, la epoxiamida **26** se trató con vapores de HCl en cloroformo como disolvente y a pesar de emplear prolongados tiempos de reacción, la materia prima fue recuperada sin cambio alguno. con estos resultados se puede confirmar que la posición del sustituyente en el anillo de la piridina es fundamental en la obtención de este tipo de clorohidras (Esquema 44).



Esquema 44. Experimento para la obtención de la clorohidrina derivada de la epoxiamida **26**.

Continuando con nuestra investigación y tomando en cuenta la experiencia adquirida en reacciones de hidrogenación catalítica, para el caso de las oxazolidinas útiles en la síntesis de ácido piperólico y conhidrina (antes discutida), nos dispusimos a realizar pruebas de hidrogenación catalítica con la epoxiamida **23** empleando diferentes catalizadores.

Es importante mencionar que, para esta reacción, es posible anticipar la formación de tres productos. El compuesto **27**, que es resultado de la apertura del anillo de oxirano generado a través de una reacción de desbencilación. El compuesto **28**, resultado de la hidrogenación del anillo de piridina y el compuesto **29** que resulta de la reacción de desbencilación del anillo de oxirano y la reducción del anillo aromático de la piridina (Esquema 45).



Esquema 45. Posibles productos derivados de la reacción de hidrogenación catalítica

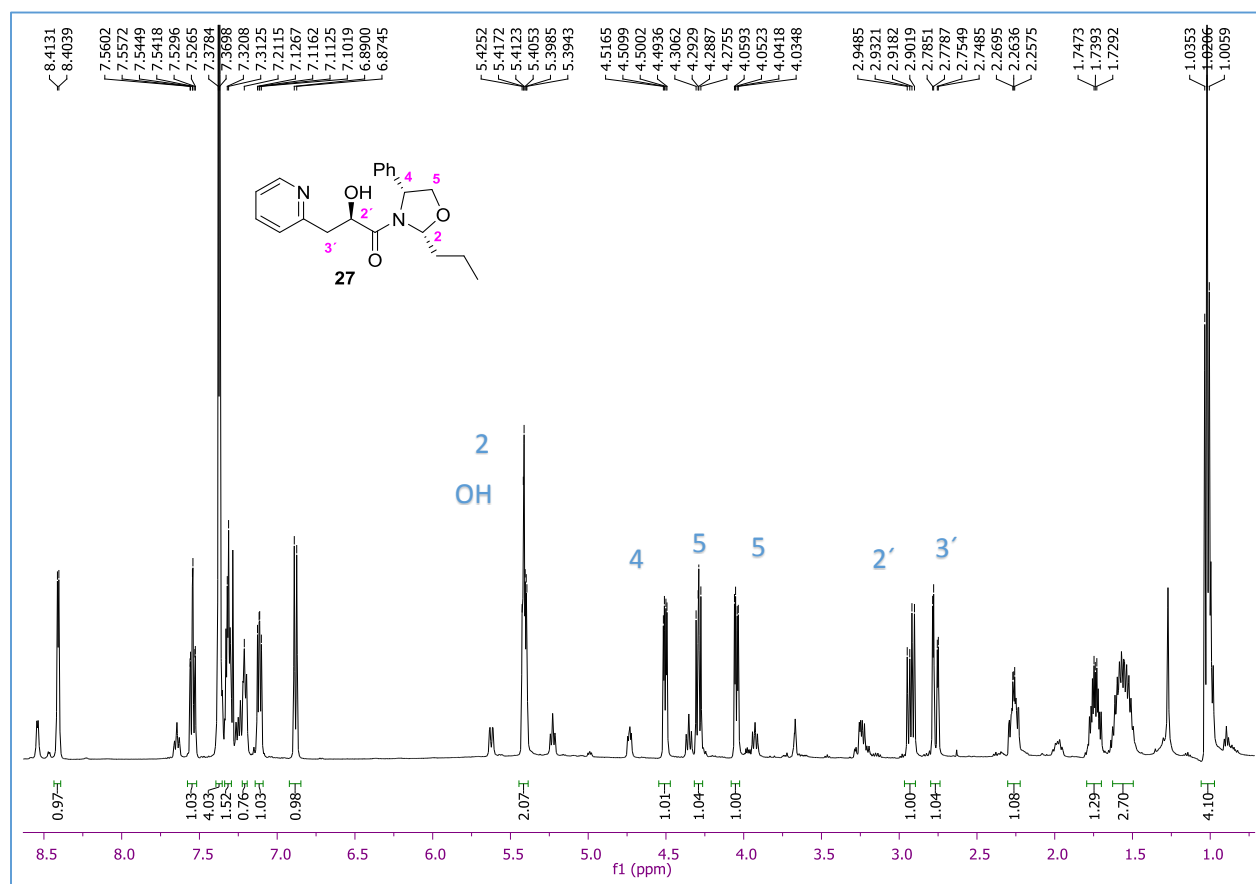
Cuando la hidrogenación se realizó utilizando Ni-Raney como catalizador, pudimos detectar por RMN del crudo de reacción la presencia de la mezcla diastereomérica **29** en una relación diastereomérica 1:1, sin embargo, observamos mucha materia prima a pesar de haber empleado tiempos prolongados de reacción (Tabla 6, experimento 1). Para nuestro beneplácito, el uso de PtO<sub>2</sub> (10% mol) en diclorometano como disolvente y a temperatura ambiente generó la mezcla diastereomérica **29** en  $rd = 1:1$  y un rendimiento químico cuasi cuantitativo (Tabla 6, experimento 2). Pudimos confirmar que la disminución de la temperatura de reacción no mejora la relación

diastereomérica (Tabla 6, exp 3). Mientras, el uso de Pd/C (10% mol) como catalizador en diclorometano como disolvente, generó exclusivamente el producto **27** en un rendimiento cuantitativo (Tabla 6, exp 4). Finalmente, el uso de Pd(OH)<sub>2</sub> genera el compuesto **27**, pero el rendimiento químico disminuye (Tabla 6, exp 5).

Experimento	Catalizador	Disolvente	Temperatura (°C)	Tiempo	Productos	rd	Rdto
1	H <sub>2</sub> , Ni raney	EtOH	t.a.	26 h	<b>29 + mp</b>	1:1	-
2	*H <sub>2</sub> , PtO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	19h	<b>29</b>	1:1	Cuantitativa
3	H <sub>2</sub> , PtO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	24h	<b>29</b>	1:1	Cuantitativa
4	H <sub>2</sub> , Pd/C	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	16h	<b>27</b>	-	cuantitativa
5	H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	t.a.	12h	<b>27</b>	-	90%

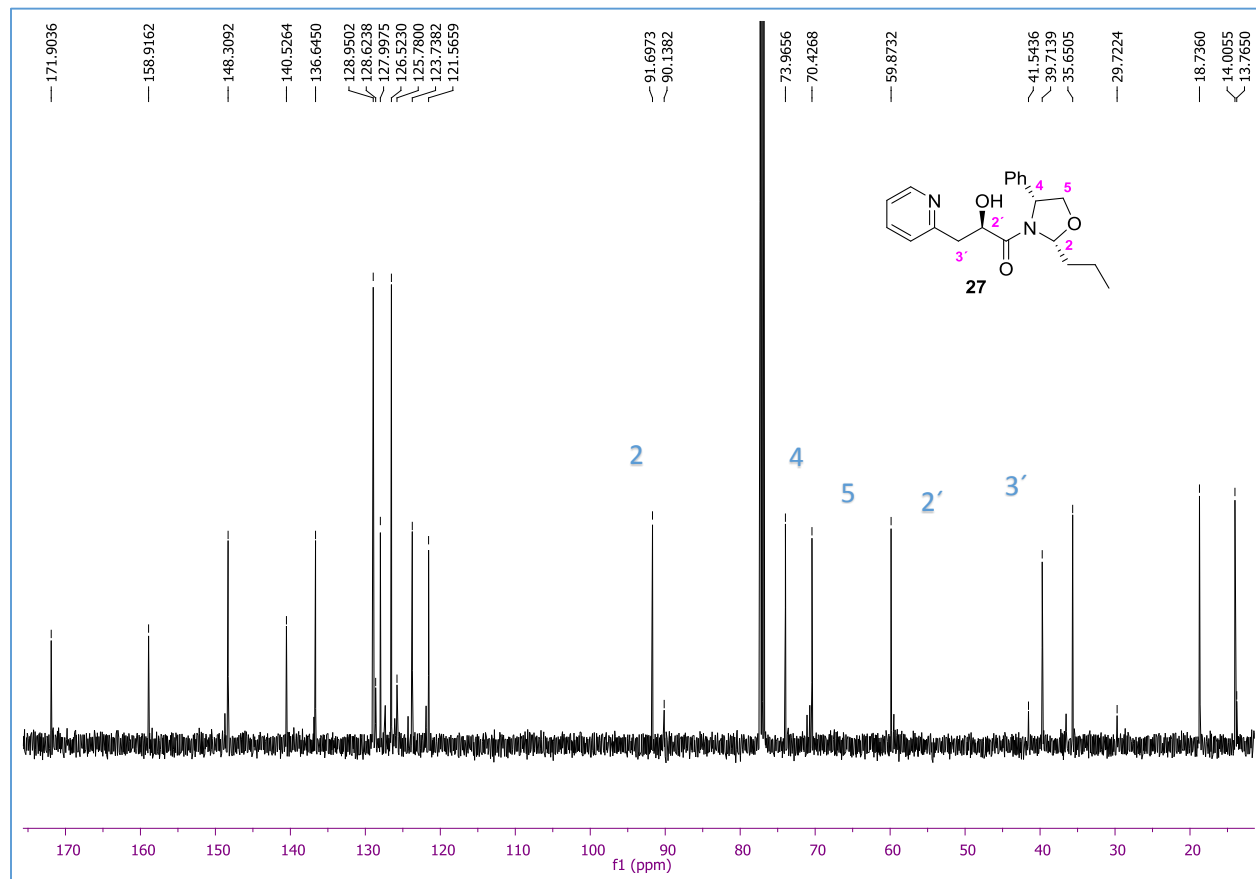
*Tabla 6. Experimentos de hidrogenación catalítica.*

A continuación, se muestra el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **27**. En 5.42 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados al hidrógeno hemiaminal H-2 y el hidrógeno del grupo OH, en 4.51 ppm se observa una señal doble de doble con  $J=8.1, 3.3$  Hz que integra para un hidrógeno asignado al hidrógeno bencílico H-4, en 4.29 ppm una señal doble de doble con  $J=8.7, 6.6$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a uno de los hidrógenos H-5, en 4.05 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada a uno de los hidrógenos H-5 con una  $J=8.8, 3.5$  Hz. En 2.93 ppm una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-2', en 2.77 ppm una señal doble de dobles con una  $J=15.1, 3.2$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-3'. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 24).



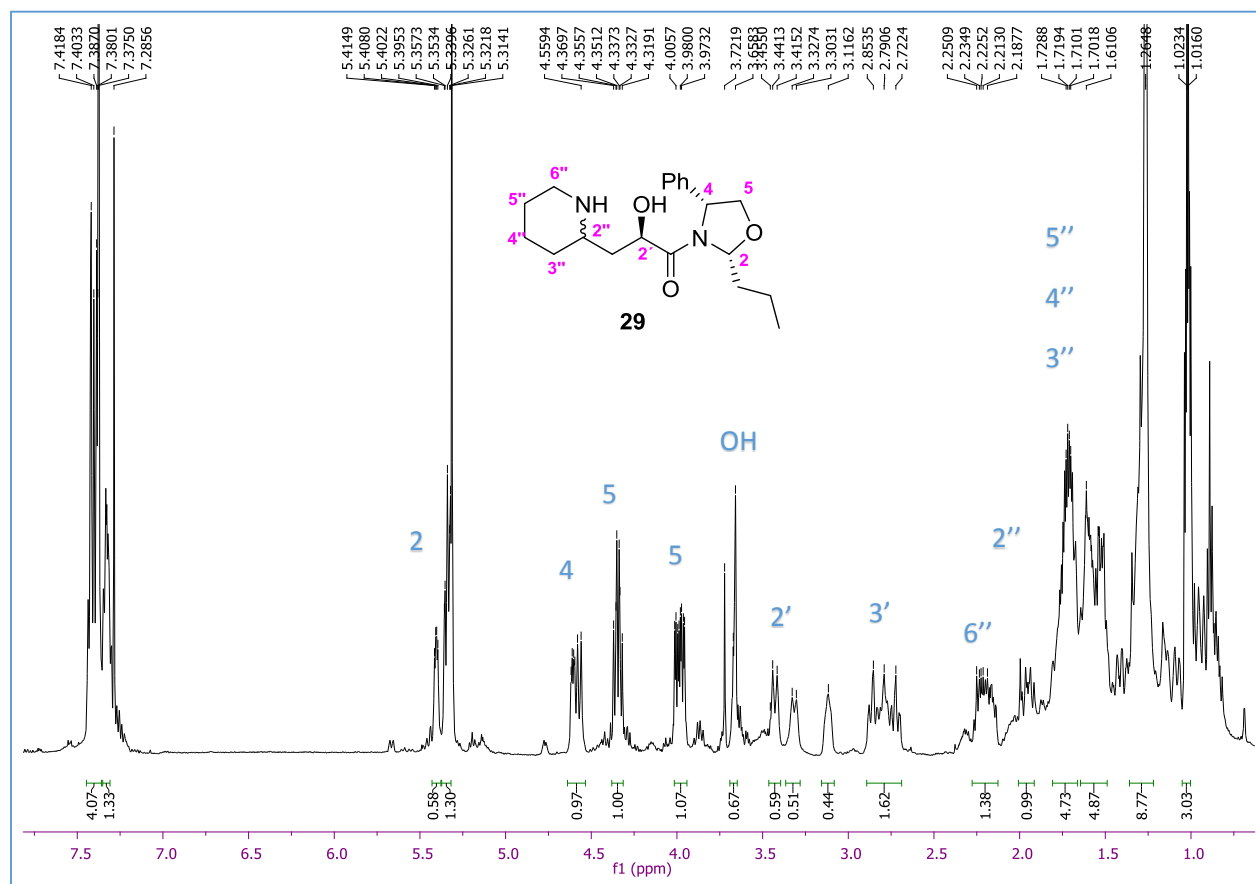
Espectro 24. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **27**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C las señales que nos confirman la obtención del producto **27** son: en 91.6 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal C-2, en 73.9 ppm una señal asignada al carbono bencílico C-4, en 70.4 ppm una señal asignada al carbono C-5, en 59.8 ppm una señal asignada al carbono C-2'. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta. (Espectro 25).



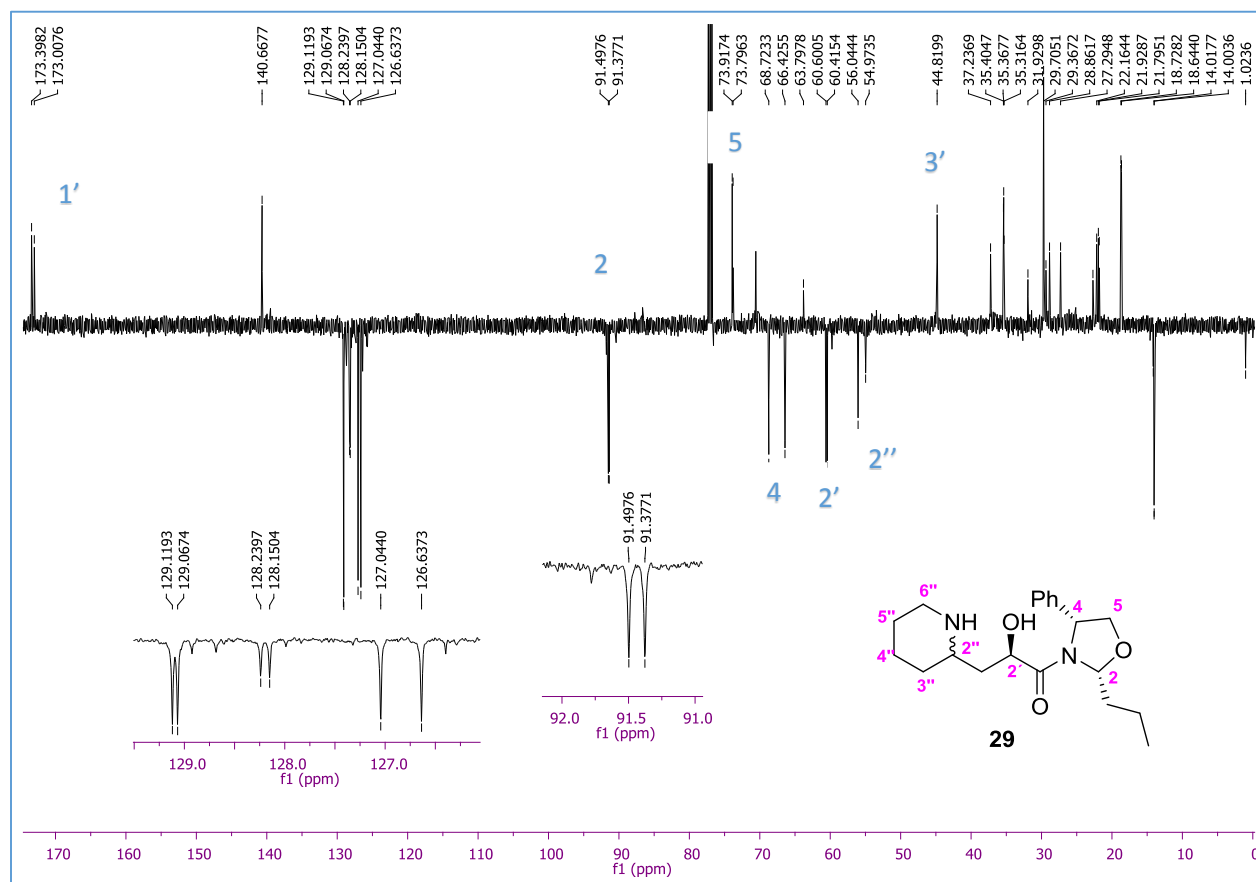
Espectro 25. RMN-<sup>13</sup>C del producto **27**.

A continuación, se presenta el espectro de resonancia RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **29**. Las señales que confirman la obtención del producto son: en 5.41 ppm se observa una señal que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno hemiaminal H-2, en 3.32 ppm una señal asignada al hidrógeno H-2', en 3.65 ppm una señal que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno de OH, en 2.85 ppm una señal que integra para 2 hidrógenos asignados a los H-3', 2.25 ppm una señal asignada H-6'', el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 26).



Espectro 26. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **29**.

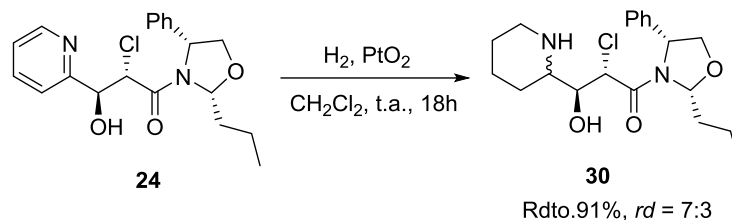
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C se pueden observar las señales duplicadas, permitiendo determinar la relación diastereomérica 1:1. Las señales significativas son las siguientes: en 91.4 y 91.3 ppm se observan dos señales características de carbonos hemiaminales en una proporción 1:1, en 73.9 ppm dos señales asignadas a C-5, en 68.7 ppm una señal asignada a C-4, en 60.6 ppm una señal asignada al carbono C-2', en 56.0 ppm una señal asignada al carbono C-2'', en 44.8 ppm una señal asignada al carbono C-3', el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta. (Espectro 27).



Espectro 27. RMN-<sup>13</sup>C del compuesto **29**.

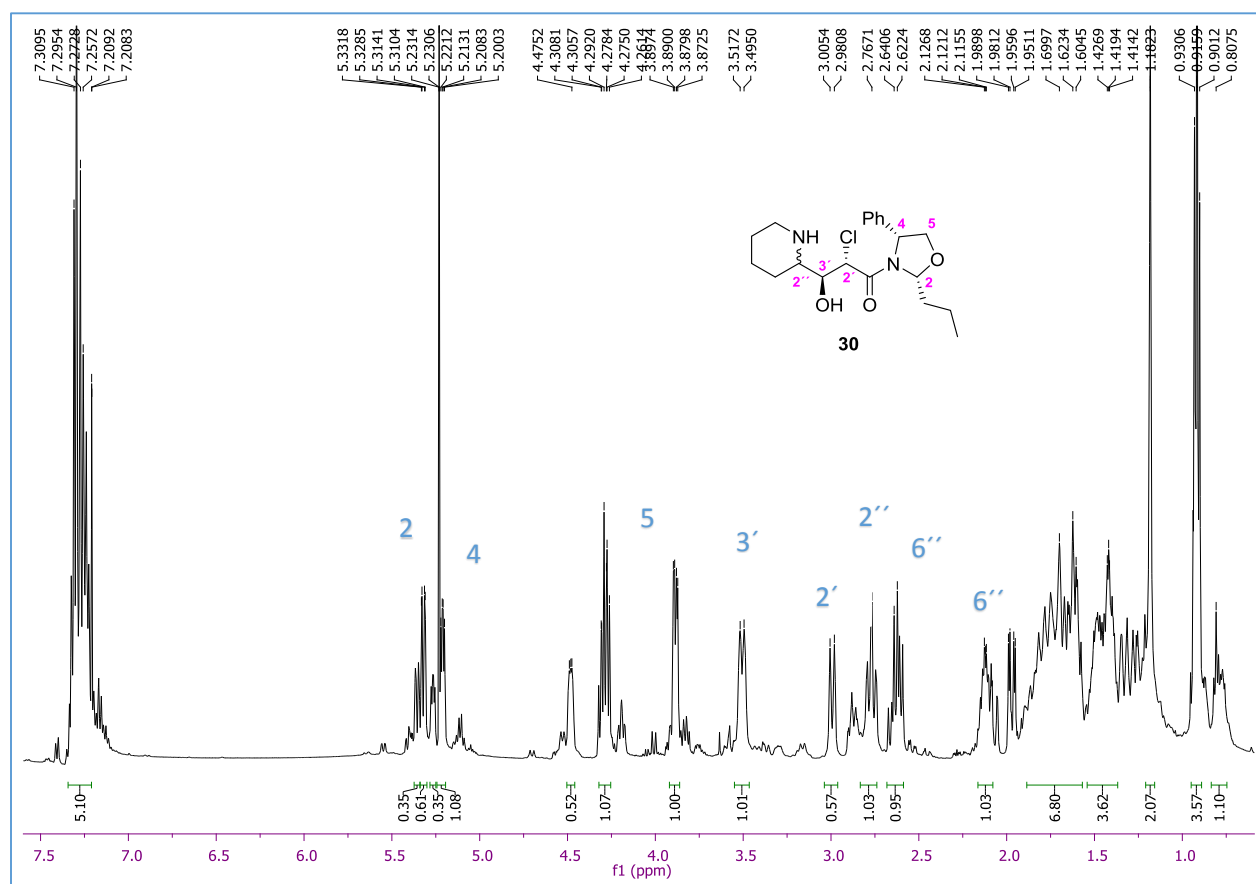
Una vez realizado el estudio de hidrogenación catalítica empleando la epoxiamida **23** y debido a que la reacción de hidrogenación, a pesar de generar excelentes rendimientos químicos, se lleva a cabo con una pobre diastereoselectividad, centramos nuestra atención en la reacción de hidrogenación catalítica de la clorohidrina **24**.

En el primer experimento se empleó como catalizador PtO<sub>2</sub> y como disolvente DCM, a temperatura ambiente. Después de 18 h de reacción, se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. El análisis por RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción permitió determinar la relación diastereomérica como 7:3, tomando como referencia la señal asignada al hidrógeno hemiaminal (Esquema 46)



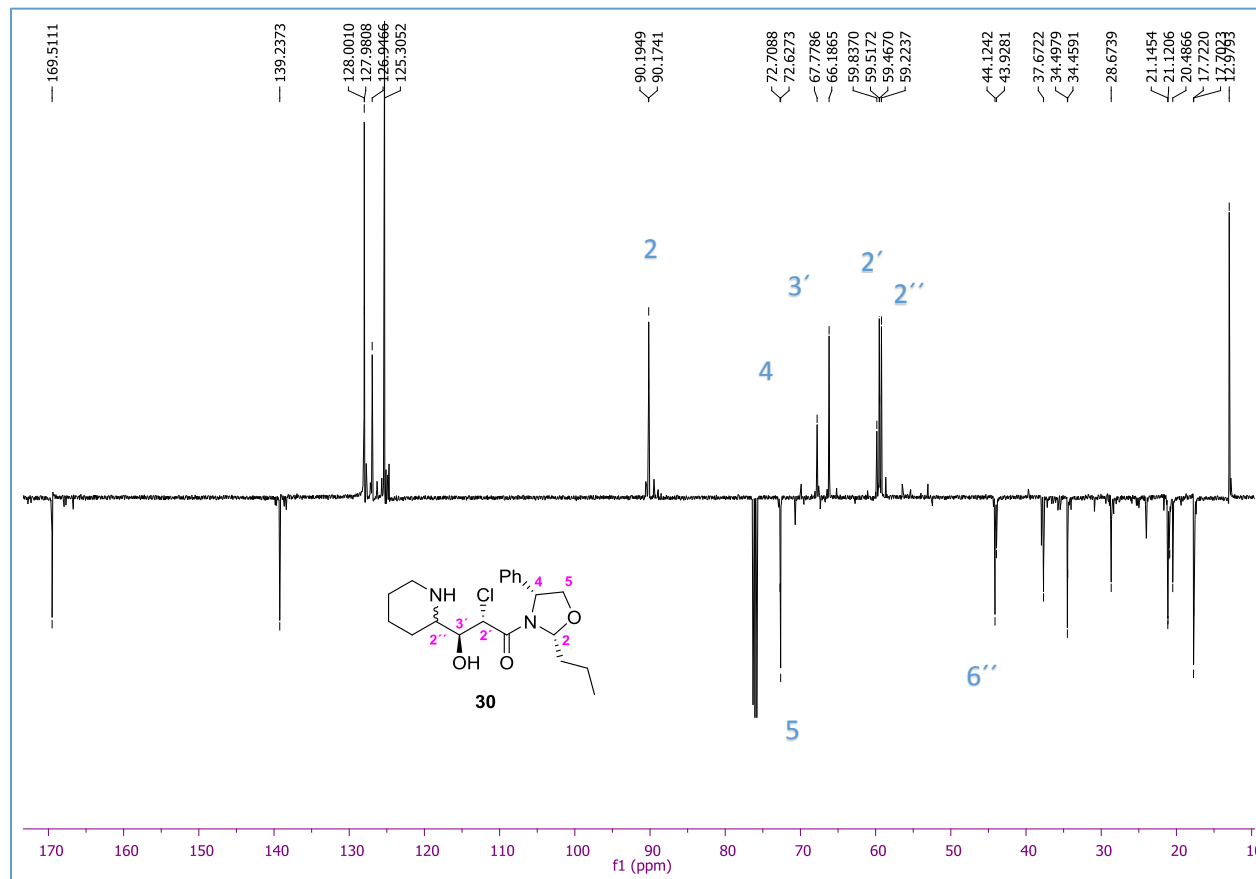
*Esquema 46. Hidrogenación de la clorohidrina.*

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **30**, destaca una señal doble en 5.33 ppm que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno hemiaminal H-2, en 5.21 ppm una señal asignada a H-4, en 4.3 y 3.8 ppm dos señales que integran cada una para un hidrógeno asignadas a H-5, en 3.51 ppm una señal que integra para un hidrógeno asignada a H-3', en 3.0 ppm una señal asignada al hidrógeno H-2', en 2.7 ppm una señal asignada a H-2''. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 28).



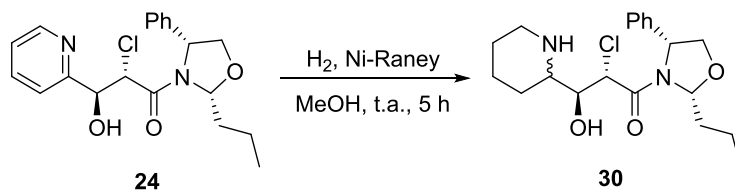
Espectro 28. RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **30**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , las señales que nos confirman la obtención del compuesto **30** son las siguientes: en 90.1 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal C-2, en 72.7 ppm una señal asignada al carbono C-4, en 67.7 ppm una señal asignada al carbono C-3', en 59.8 ppm una señal asignada al C-2', en 59.2 ppm una señal asignada al carbono C-2''. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 29).



Espectro 29. RMN- $^{13}\text{C}$  del compuesto **30**.

Posteriormente se realizó una prueba empleando como catalizador Ni-Raney, como disolvente MeOH a temperatura ambiente. Después de cinco horas de reacción se confirmó por CCF el consumo total de la materia prima. El análisis de los espectros de RMN del crudo de reacción revelaron la presencia de seis hidrógenos hemiaminales comprobando que estas condiciones de reacción proporcionan una pobre diastereoselectividad, además que algunos de los centros estereogénicos previamente formados sufren epimerización (Esquema 47).



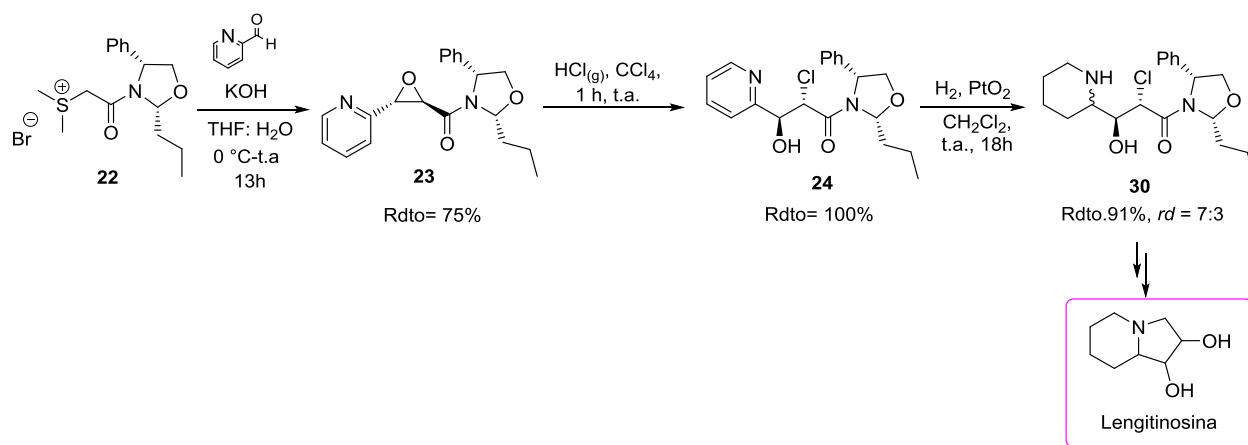
Esquema 47. Hidrogenación de clorohidrina con Ni-Raney.

Hasta ahora, en la ruta sintética de la lentiginosina, se realizó un estudio de la apertura de la función oxirano de la epoxiamida glicídica **23** en medio básico, medio ácido y bajo condiciones de hidrogenación catalítica.

El resultado más innovador fue la reacción de formación de la clorohidrina **24**, que se llevó a cabo a través de la apertura regio- y diastereoespecífica de la epoxiamida **23**. Además, hemos demostrado que este tipo de compuestos clorados presentan en solución un equilibrio rotamérico que puede ser observado a través de resonancia magnética nuclear.

Finalmente, llevamos a cabo la reacción de hidrogenación catalítica obteniendo un rendimiento químico elevado y una buena diastereoselectividad.

Durante el desarrollo de mi tesis doctoral continuaremos trabajando en la síntesis de la lentiginosina a partir de la epoxiamida **23** (Esquema 48).



Esquema 48. Desarrollo de la síntesis de lentiginosina

## 6. Conclusiones.

Se logró sintetizar una sal de piridinio metilada que permite acceder de manera diastereoespecífica a un compuesto piperidínico en un rendimiento cuantitativo. Esta ruta sintética deja abierta las posibilidades de acceder a compuestos piperidínicos 2 sustituidos con elevada diastereoselectividad.

Se demostró que la sal de sulfonio derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol es un excelente sustrato para la preparación de epoxiamidas alifáticas y aromáticas obteniendo exclusivamente epóxidos *trans*. El estudio de la apertura de la función epoxídica muestra que es posible obtener diversos intermediarios piperidínicos 2 sustituidos, que como se ha descrito en los antecedentes, son unidades estructurales contenidas en gran cantidad de compuestos de interés farmacológico y sintético. Esta estrategia versátil y escalable, se presenta como una excelente alternativa sintética para el diseño y obtención de nuevos análogos con posible actividad biológica.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL.

Los espectros de IR se hicieron en KBr en un espectrofotómetro marca NICOLET modelo Magna FT-IR-750.

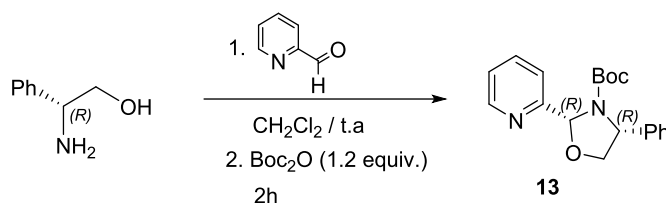
Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , APT, COSY, se obtuvieron en los espectrómetros: Bruker (500MHz), usando TMS como referencia interna. Las asignaciones de  $^1\text{H}$  se confirmaron por técnicas de correlación de  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  y  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ . Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz y las abreviaturas que se utilizan son las siguientes.

<b>Tipo de señal</b>	
<b>sa</b>	Señal ancha
<b>s</b>	Simple
<b>d</b>	Doble
<b>dd</b>	Doble de dobles
<b>ddd</b>	Doble de doble de dobles
<b>dt</b>	Doble de triples
<b>t</b>	Triple
<b>AB</b>	Sistema AB
<b>q</b>	Cuádruple

Las cromatografías en capa fina (CCF) fueron hechas en cromatofolios Merck de gel de sílice 60 con el mismo indicador y espesor, y se revelaron en una cámara de yodo o una solución de permanganato de potasio o una solución de Dragendorff. Los productos se detectaron con radiación ultravioleta a 254 y 365 nm. Para las cromatografías en columna se utilizó gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm) Merck.

Los reactivos que se utilizaron fueron de calidad grado analítico y se utilizaron directamente sin purificar. Todos los disolventes empleados se purificaron y se secaron de acuerdo a los métodos reportados en la literatura.

### Obtención de *tert*-butil (2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il) oxazolidina-3-carboxilato.

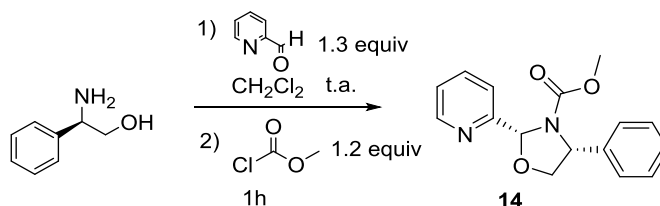


A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente, se adicionaron 1.2 equiv. de 2-piridindicarboxaldehído. La mezcla se mantuvo en agitación hasta la comprobación por CCF del consumo total de la materia prima (aproximadamente 15 minutos). De manera in situ se agregaron 1.2 equiv. de di *ter*-butil dicarbonato, y la mezcla resultante se dejó en agitación por espacio de 2h. Finalmente, al crudo de reacción se le realizaron lavados con agua salada. La fase orgánica fue separada y se secó NaSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se llevó a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el producto **13** con un 90 % de rendimiento.

### *tert*-butil (2*R*,4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il)oxazolidina-3-carboxilato, **13**.

Rendimiento 90%. IR (KBr) 305, 2976, 2930, 2870, 1703, 1592, 1439, 1394, 1367, 1256, 1170, 1134, 1073, 984, 929, 862, 760, 701, 616, 542 cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 1.26 (s, 9H), 4.30 (m, 1H), 4.42 (s, 1H), 5.03 (sa, 1H), 6.24 (sa, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.31 (s, 2H), 7.49 (s, 3H), 7.68 (m, 1H), 8.65 (s, 1H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.0, 60.7 (sa), 74.0 (sa), 80.6, 91.1 (sa), 121.8, 123.4, 127.2, 127.4, 128.3, 136.5, 140.4, 149.2, 153.7, 158.3.

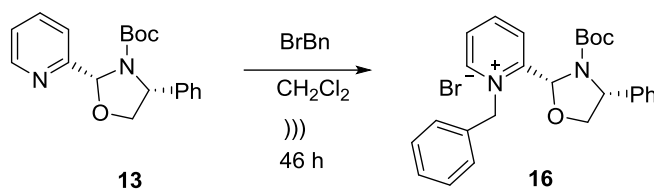
### Síntesis de metil (4*R*)-4-fenil-2-(piridin-2-il) oxazolidina-3-carboxilato, **14**.



A una solución de fenilglicinol en diclorometano se agregó 1.3 equivalentes de 2-piridincarbaldéido, a temperatura ambiente, después de 15 minutos en agitación se comprobó el consumo total de materia prima se agregó de manera in situ 1.2 equivalentes el cloroformiato de metilo, se mantuvo en agitación por una hora, hasta observar por CCF la formación de un nuevo producto. Al crudo de reacción se le realizaron extracciones con solución salina y diclorometano, la fase orgánica fue separada y secada con sulfato de sodio, posteriormente se evaporó el disolvente, obteniendo el producto **5** como un producto líquido incoloro.

Rendimiento 56%. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 3.59 (s, 9H), 4.29 (dd, *J*= 8.8, 4.7 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 6.42 (d, *J*=13.0 Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 7.35 (s, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 8.71 (m, 1H); RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.1, 55.7, 60.7, 86.2, 89.1, 120.9, 121.7, 123.0, 124.6, 125.0, 126.8, 127.8, 127.9, 128.6, 137.1, 137.5, 139.4, 140.4, 149.1, 150.1, 153.1, 155.0, 155.6, 193.3.

**Obtención de bromuro de 1-bencil-2-((4*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-feniloxazolidin-2-il)piridin-1-io, 16.**

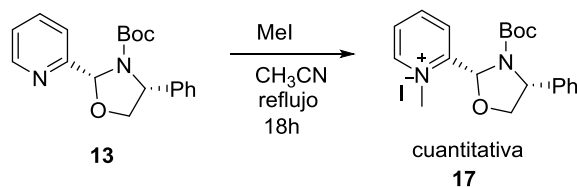


Una solución del compuesto **13** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente, se colocó en ultrasonido. Posteriormente se adicionaron 2 equiv. de bromuro de bencilo, y la mezcla se mantuvo en ultrasonido por 46 h, tiempo en el que se comprobó por CCF el consumo de las materias primas. Al crudo de reacción se le agregó un exceso de bencina y se agitó vigorosamente para después dejar precipitar la sal de piridinio 17. Después, se decantó y los residuos de disolvente fueron eliminados en bomba de vacío.

**Bromuro de 1-bencil-2-((4*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-feniloxazolidin-2-il)piridin-1-io, 16.**

Rendimiento 85%. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 1.29 (s, 9H), 4.27 (dd, *J*= 9.0, 4.4 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 5.19 (sa, 1H), 6.36 (d, *J*= 15.1 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.66 (d, *J*= 14.2 Hz, 1H), 7.41 (m, 10H), 7.92 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 8.32 (sa, 1H), 8.69 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H), 9.96 (sa, 1H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 27.9, 53.6, 60.6, 61.1, 73.8 (sa), 82.9, 85.5, 126.2, 127.0, 127.8, 128.3, 128.9, 129.1, 129.3, 129.5, 132.5, 138.3, 146.6, 148.7, 152.3.

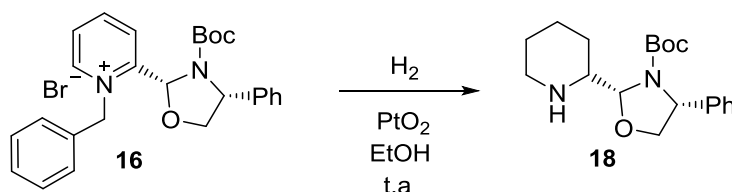
**Obtención de yoduro de 2-((2*R*,4*R*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-feniloxazolidin-2-il)-1-metilpiridin-1-io, 17.**



Una solución de la oxazolidina **13** en acetonitrilo, se colocó a temperatura de reflujo. Posteriormente se agregó ioduro de metilo y se dejó refluendo por 18 horas tiempo en que se comprobó el consumo total de la materia prima por CCF. Luego, el disolvente fue removido por destilación y el producto fue purificado por precipitación, primero disolviendo el crudo de reacción con diclorometano y agregando un exceso de bencina. El producto se obtuvo como un sólido blanquecino con un rendimiento cuantitativo.

Rendimiento cuantitativo. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 1.36 (s, 9H), 4.31 (dd, *J*= 9.1, 4.1 Hz, 1H), 4.74 (dd, *J*=9.1, 6.8 Hz, 1H), 4.83 (s, 3H), 5.21 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.42 (d, *J*=5.9 Hz, 5H), 7.96 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 8.30 (t, *J*= 6.8 Hz, 1H), 8.73 (t, *J*= 7.5 Hz, 1H), 9.75 (d, *J*=6.0 Hz, 1H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.7, 45.1, 51.5, 58.2, 80.6, 83.2, 123.8, 124.6, 125.9, 126.4, 126.6, 136.4, 144.1, 145.8, 150.3, 151.2.

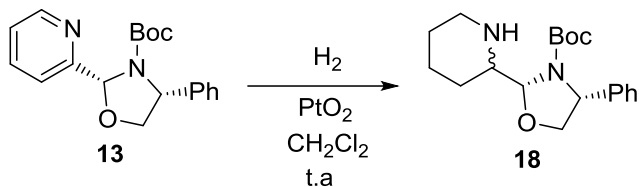
**Obtención de *tert*-butil (2*R*-4*R*)-4-fenil-2-((*S*)-piperidin-2-il) oxazolidina-3-carboxilato, **18**.**



A una solución de la sal de piridinio **17** en etanol, se adicionó PtO<sub>2</sub> como catalizador en una proporción de 20% mol. La mezcla resultante se colocó bajo atmósfera de hidrógeno y se mantuvo en agitación por 17 horas a temperatura ambiente. Una vez comprobado el consumo total de la materia prima por CCF, el producto se filtró y concentró en alto vacío. El compuesto **18** se obtuvo como un líquido viscoso incoloro.

Rendimiento 80 %. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 1.36 (s, 9H), 1.88 (m, 6H), 2.99 (d, *J*=12.8 Hz, 2H), 3.58 (t, *J*=11.4 Hz, 1H), 3.70 (dt, *J*=8.2, 4.5 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.93 (d, *J*=27.3 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.36 (m, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 21.8, 25.7, 28.1, 29.6, 31.9, 37.4, 41.4, 44.9, 57.6, 58.2, 58.9, 59.8, 60.7, 82.2, 82.4, 88.0, 89.1, 126.7, 127.7, 128.1, 128.5, 128.7, 129.3, 139.3, 154.8.

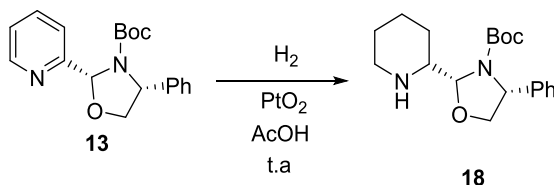
**Obtención de *tert*-butil (2*R*,4*R*)-4-fenil-2-((*S*)-piperidin-2-il) oxazolidina-3-carboxilato, **18**.**



A una solución de la oxazolidina **13** en diclorometano se agregó PtO<sub>2</sub> en una proporción 10% mol, y se colocó bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla resultante se dejó agitando a temperatura ambiente por 12 horas, tiempo en que se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima, posteriormente el crudo de reacción fue filtrado y concentrado a alto vacío.

Rendimiento 95%. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 1.35 (s, 9H), 1.71 (m, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.40 (t, *J*=15.2 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 5.36 (dd, *J*= 18.4, 6.1 Hz, 1H), 7.36 (m, 5H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.0, 25.0, 28.2, 28.3, 29.7, 53.4, 54.5, 59.4, 60.6, 81.6, 90.7, 126.5, 127.5, 127.5, 127.5, 140.4, 154.8.

#### Obtención de *tert*-butil (2*R*,4*R*)-4-fenil-2-((*S*)-piperidin-2-il) oxazolidina-3-carboxilato. **18**.

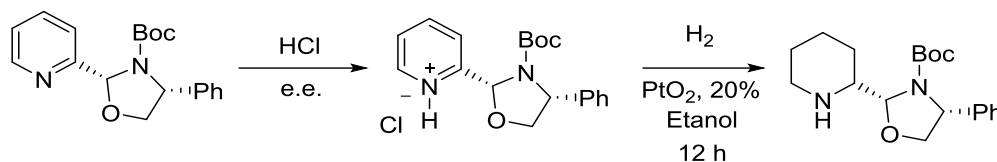


A una solución de la oxazolidina **13** en 0.5 mL de AcOH, fue adicionado PtO<sub>2</sub> en una proporción de 5% mol. La mezcla resultante se colocó bajo atmósfera de hidrógeno y se dejó en agitación por 12h, tiempo en que se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se filtró a través de diatomita y se llevó a sequedad. El producto **18** se obtuvo como un líquido de consistencia aceitosa e incoloro.

Rendimiento 90%. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 0.98 (m, 2H), 1.11(m, 1H), 1.17 (d, *J*=9.6Hz, 3H), 1.25 (s, 5H), 1.34 (s, 10 H), 1.47 (d, *J*=3.8 Hz, 20H), 1.76 (s, 7H), 1.84 (d, *J*=8.4Hz, 7H), 1.92 (s, 3H), 2.65(m, 3H), 2.90 (m, 3H), 2.96 (s, 1H), 3.11(d, *J*=2.0 Hz, 3H), 3.64 (s, 1H), 3.74 (dd, *J*=8.6, 6.2Hz, 1H), 3.90 (dd, *J*= 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J*=4.3 Hz, 1H), 5.01 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 7.35 (m, 3H).; RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 25.8, 26.1, 26.4, 28.1, 28.3, 28.3, 30.1, 41.0, 41.4, 46.4, 46.6, 47.0, 47.1, 58.4, 58.8, 59.2, 61.9, 68.0, 68.4, 80.3, 80.4, 80.7, 92.0, 92.5, 92, 8, 93.1, 125.9, 126.4, 127.3, 128.4, 128.5, 140.5, 154.7, 154.8, 155.1, 155.3.



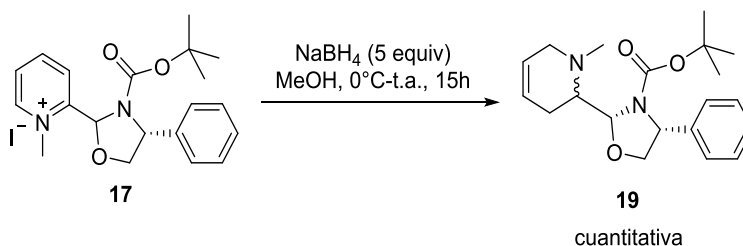
### Obtención de *tert*-butil (2*R*,4*R*)-4-fenil-2-((*S*)-piperidin-2-il) oxazolidina-3-carboxilato, 18.



La oxazolidina **13** se disolvió en la mínima cantidad de éter etílico, y se colocó en agitación. Posteriormente se burbujeó HCl(g), hasta observar un precipitado blanco. Posteriormente, el disolvente se evaporó y el clorhidrato resultante fue disuelto en etanol y se adicionó PtO<sub>2</sub> como catalizador en una proporción de 20 % mol. La mezcla resultante se colocó bajo atmósfera de hidrógeno y fue monitoreada por CCF hasta la comprobación del consumo total del clorhidrato. El crudo de reacción se filtró y se llevó a sequedad en alto vacío.

Rendimiento 90%. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 1.31(d, *J*=11.2Hz, 9H), 1.71( s, 5H), 1.91(s, 5H), 2.84 (m, 1H), 3.39 (d, *J*=8.6Hz, 1H), 3.51 (d, *J*=11.16 Hz, H), 4.01 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.38 (t, *J*=8.5 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 5.47 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 5.58 (d, *J*=7.9 Hz, H), 7.16 (d, *J*=7.3 Hz, H), 2.22 (m, H), 7.28 (m, H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1, 22.4, 22.6, 22.8, 28.1, 28.3, 29.2, 29.3, 29.6, 31.8, 45.0, 45.7, 53.4, 53.8, 55.0, 57.5, 59.1, 60.4, 63.4, 81.8, 89.0, 90.0, 126.7, 127.6, 127.7, 128.4, 128.6, 139.4, 140.0, 1554.2, 154.7.

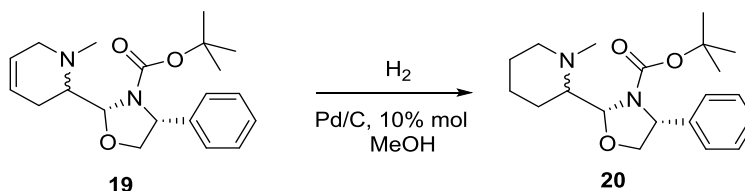
### Obtención de *tert*-butil (4*R*)-2-(1-metil-1, 2, 3, 6,-tetrahidropiridin-2-il)-4-feniloxazolidina-3-carboxilato, 19.



Una solución de la sal de piridinio **17** en metanol se colocó en agitación magnética a una temperatura de 0°C. Luego, se adicionaron lentamente y por porciones 5 equivalentes de borohidruro de sodio. La mezcla resultante se dejó en agitación por espacio de 15 h tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Luego, el disolvente fue removido por evaporación y al crudo de reacción se le realizaron extracciones con solución salina y diclorometano. La fase orgánica fue separada y se secó con sulfato de sodio anhidro, Finalmente, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna.

Rendimiento cuantitativo. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 1.36 (s, 9H), 2.30 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.96 (sa, 1H), 3.27 (d, *J*= 17.5 Hz, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.92 (t, *J*= 9.1 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 5.63 (t, *J*=10.3 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J*=19.1, 8.9, 6.9 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 7.63 (m, 5H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 22.8, 28.2, 28.3, 29.3, 40.8, 51.0, 54.5, 54.9, 57.8, 59.1, 60.9, 72.0, 80.9, 89.7, 124.4, 125.8, 126.8, 127.3, 127.3, 128.3, 128.6, 140.1, 140.4, 154.5, 155.1.

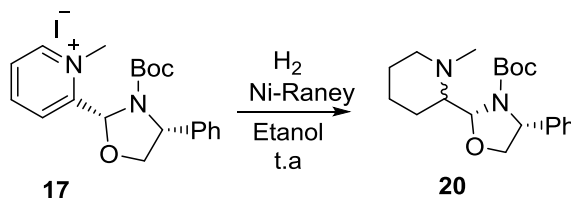
**Obtención de *tert*-butil (4*R*)-2-(1-metilpiperidin-2-il)-4-feniloxazolidina-3-carboxilato, 20.**



A una solución del producto **19** en metanol, con agitación magnética y a temperatura ambiente se adicionó Pd/C como catalizador en una proporción de 10% mol. La mezcla de reacción se colocó bajo atmósfera de hidrógeno, y se dejó por espacio de 10 horas, tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se filtró a través de diatomita y el disolvente fue removido por destilación. El producto **20** se obtuvo como un líquido aceitoso incoloro.

Rendimiento cuantitativo. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 1.37 (s, 9H), 1.61 (m, 3H), 1.82 (d, 1H), 1.91 (dd, 1H), 2.52 (d, *J*=12.1 Hz, 5H), 2.99 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 3.97 (t, *J*=8.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J*=9.0, 7.9 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 5.52 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.36 (m, 2H); ); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 23.6, 28.2, 29.5, 56.0, 61.0, 63.4, 71.8, 81.0, 91.9, 126.2, 127.4, 128.6, 139.9, 155.1.

**Obtención de *tert*-butil (2*R*,4*R*)-2-((*S*)-1-metilpiperidin-2-il)-4-feniloxazolidina-3-carboxilato, 20.**



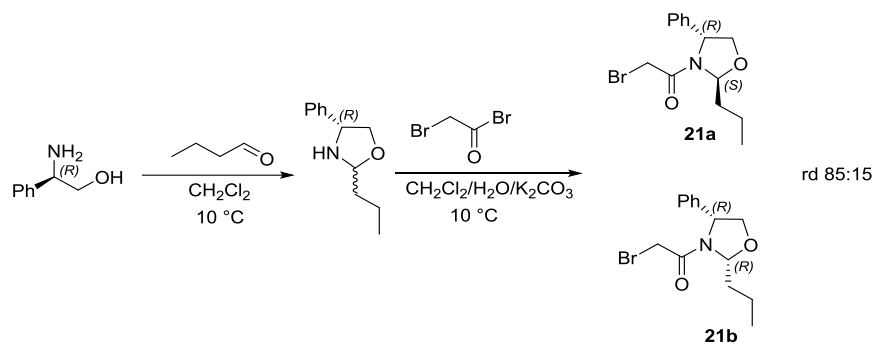
A una solución de la sal de piridinio **17** en etanol a temperatura ambiente y con agitación magnética se adicionaron 0.5 mL de Ni-Raney, y se colocó bajo atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se

dejó en agitación por espacio de 24 h tiempo en el cual se confirmó por CCF en consumo total de la materia prima. Finalmente, el crudo de reacción se filtró y se evaporó el disolvente.

Rendimiento 90%. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 1.26 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.78 (dd, *J*= 10.2,5.6 Hz, 3H), 1.97 (d, *J*=11.3 Hz, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.92 (sa, 1H), 3.22 (d, *J*=12.2 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.47 (t, *J*= 8.6 Hz, 1H), 4.99 (sa, 1H), 5.56 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J*=18.4, 6.6 Hz, 3H), 7.35 (m, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.1, 22.6, 28.1, 28.3, 29.3, 29.6, 31.9, 54.8, 55.9, 61.1, 65.3, 69.7, 81.4, 81.7, 88.3, 126.1, 127.2, 127.7, 128.3, 128.7, 137.7, 139.2, 139.9, 141.5, 155.0.

## Síntesis de epoxiamidas.

### Obtención de 2-bromo-1-((2*R*,4*R* / 2*S*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona, **21a**.



A una solución de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol (1.0 g, 1 equiv.) en 30 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C se adicionaron 2 equivalentes de butiraldehído (1.05 g), la mezcla se mantuvo en agitación por 30 minutos. Después se adicionó una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv. en 30 mL) y 2 equivalentes de bromuro de bromoacetilo. La mezcla resultante fue agitada a 0 °C por 30 minutos, tiempo en el que no se observó por CCF materia prima. Finalmente, la reacción se terminó adicionando una solución salina, la fase orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se llevó a sequedad. La mezcla de diastereoisómeros fue separada por cromatografía en columna, obteniendo el 2-bromo-1-(2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona **21b** como diastereoisómero mayoritario, en un rendimiento de 80%.

### 2-Bromo-1-(2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona, **21b** (diastereoisómero mayoritario).

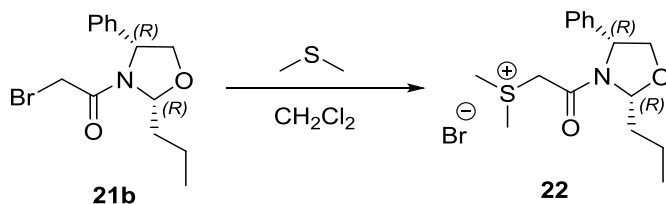
Rendimiento 80%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -80.3 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); IR (KBr) 2958, 1658, 1378 cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.99 (dd, *J* = 5.2, 9.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 6.4, 6.8, 9.0 Hz, 1H), 5.0 (t, *J* = 5.2, 6.4 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.25-7.50 (m, 5H); RMN-<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  13.7, 18.4, 27.9, 35.0, 60.5, 73.5, 91.7, 125.9, 128.3, 129.1, 138.8, 164.8.

### 2-Bromo-1-(2*S*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etanona, **21a** (diastereoisómero minoritario).

Rendimiento 20%. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -184.6 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); mp= 62-63 °C; IR (KBr) 2962, 1658, 1394 cm<sup>-1</sup>. RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  0.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 3.43 (dd, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.91 (dd, *J* = 1.6, 2.0, 9.0 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 6.4, 8.8 Hz, 1H),

5.01 (dd,  $J = 1.6, 6.4$  Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.7, 17.9, 28.0, 32.8, 59.9, 72.9, 91.6, 125.6, 128.3, 129.2, 140.7, 164.4.

### Obtención del Bromuro de dimetil (2-oxo-2-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il) etil) sulfonio, **22**.



A una solución del compuesto **23b** de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente se adicionaron 4 equiv. de  $\text{S(CH}_3)_2$ , la mezcla se mantuvo en agitación por 6h, tiempo en el que comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Finalmente, el disolvente y el exceso de sulfuro de dimetilo se eliminaron con destilación al alto vacío, obteniendo la sal de sulfonio **22** en un rendimiento de 99%.

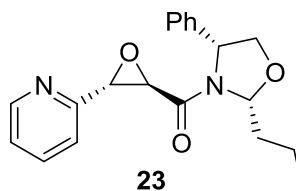
Rendimiento 99%.  $[\alpha]_{\text{D}} = -77.4$  ( $c$  1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ); IR (KBr) 3421, 2960, 1648, 1432, 1090, 799  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 3.17 (s, 3H,  $\text{S(CH}_3)_2$ ), 3.29 (s, 3H,  $\text{S(CH}_3)_2$ ), 3.76 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 4.6, 9.0$  Hz, 1H), 4.38 (dd,  $J = 6.6, 9.0$  Hz, 1H), 5.36 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 5.58 (dd,  $J = 4.0, 6.4$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 7.32-7.46 (m, 5H); RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.7, 18.3, 25.0, 25.3, 35.0, 48.0, 60.3, 73.8, 91.6, 126.5, 128.4, 129.2, 138.5, 162.1.

### Síntesis de Epoxiamidas.

#### Procedimiento general para la síntesis de epoxiamidas quirales:

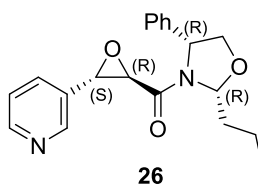
La sal de sulfonio **22** (1 equiv.) se disolvió en un medio bifásico THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 10 mL), después se adicionaron 4 equiv. del correspondiente aldehído y la reacción se mantuvo en agitación a  $0^\circ\text{C}$ . Posteriormente, se agregaron 2 equiv. de KOH disueltos en 1 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente por espacio de 13 horas. La reacción se terminó adicionando una solución salina y se extrajo con éter etílico, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y evaporó. El producto se purificó por cromatografía en columna.

**((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il), (2*R*,3*S*)-3-(piridin-2-il) oxiran-2-il) metanona, 23.**



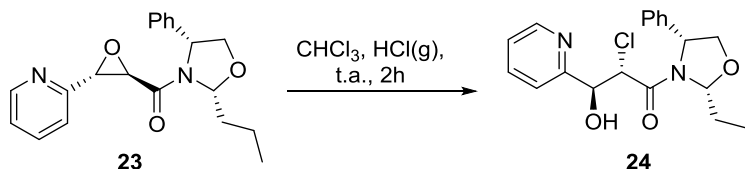
Rendimiento 75%. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ . RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.96 (t,  $J=7.4$  Hz, H), 1.61 (m, H), 1.76 (m, H), 2.15 (dd,  $J=6.5, 3.3$  Hz, H), 3.60 (d,  $J=1.4$  Hz, H), 3.82 (s, H), 3.90 (dd,  $J=9.0, 6.4$  Hz, H), 4.34 (dd,  $J=8.9, 7.1$  Hz, H), 5.10 (t,  $J=6.6$  Hz, H), 5.52 (dd,  $J=9.2, 2.1$  Hz, H), 6.98 (m, H), 7.03 (s, H), 7.08 (dd,  $J=7.4, 5.0$  Hz, H), 7.14 (d,  $J=7.6$  Hz, H), 7.45 (t,  $J=7.6$  Hz, H), 8.34 (d,  $J=4.5$  Hz, H), RMN- $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.5, 13.8, 18.5, 35.0, 37.1, 56.3, 56.4, 57.7, 57.8, 59.4, 60.4, 70.9, 73.6, 89.8, 91.6, 121.2, 123.3, 125.9, 126.0, 127.8, 128.6, 128.8, 136.2, 136.8, 138.8, 138.9, 149.3, 149.8, 153.7, 165.1.

**((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)((2*R*,3*S*)-3-(piridin-3-il)oxiran-2-il)metanona, 26.**



Rendimiento 85%. RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.67 (dd,  $J=8.9, 4.3$  Hz, 1H), 2.11 (dd,  $J=5.9, 2.9$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.83 (dd,  $J=9.0, 6.4$  Hz, 1H), 4.29 (dd,  $J=9.1, 7.0$  Hz, 1H), 5.04 (t,  $J=6.4$  Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 7.15 (m, 7H), 7.99 (s, 1H), 8.39 (m, 1H).

**Obtención de (2*S*, 3*S*)-2-cloro-3-hidroxi-1-((2*R*, 4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)-3-(piridin-2-il) propan-1-ona 24.**

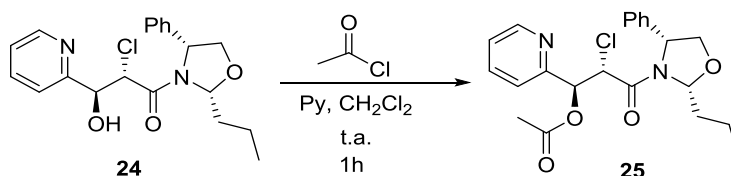


La epoxiamida **23** se disolvió con la mínima cantidad de cloroformo y se colocó en agitación. La solución resultante fue burbujeada con vapores de  $\text{HCl(g)}$  por lapsos de 15 minutos con volúmenes de 45 mL cada por espacio de una hora. Después se dejó en agitación y al cabo de 2 horas se

comprobó el consumo total de la materia prima por CCF. A continuación, se adicionó  $K_2CO_3$  y se dejó agitando hasta llegar a  $pH=7$ . Finalmente, la mezcla de reacción se filtró y se evaporó todo el disolvente. El compuesto **24** se obtuvo como un sólido de color rosa palido con un rendimiento cuantitativo.

Rendimiento cuantitativo. RMN- $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  1.00 (dt,  $J=14.7, 7.4$  Hz, 4 H), 1.61 (m, 3H), 1.77 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 3.99 (dd,  $J=8.9, 4.5$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J=8.9, 6.7$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J=6.1$  Hz, 1H), 4.99 (dd,  $J=11.6, 5.7$  Hz, 1H), 5.23 (m, 3H), 5.36 (m, 1H), 6.79 (dd,  $J=7.5, 1.6$  Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (q,  $J=6.8$  Hz, 1H), 7.34 (dd,  $J=9.5, 4.7$  Hz, 3H) 7.43 (m, 2H), 7.57 (dd,  $J=16.5, 7.9$  Hz, 1H), 7.78 (m, 2H), 8.55 (d,  $J=4.8$  Hz, 2H); RMN- $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  18.5, 35.0, 36.2, 54.5, 55.8, 59.1, 60.8, 75.6, 76.1, 90.1, 91.2, 122.1, 122.7, 122.9, 123.4, 125.1, 126.3, 125.1, 126.3, 127.4, 128.3, 128.6, 129.0, 136.9, 137.0, 138.2, 138.6, 148.5, 148.5, 158.7, 159.6, 167.0, 169.0.

#### Obtención de (1*S*, 2*S*)-2-cloro-3-oxo-3-((2*R*, 4*R*))-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)-1-(piridin-2-il) propil acetato, **25**.

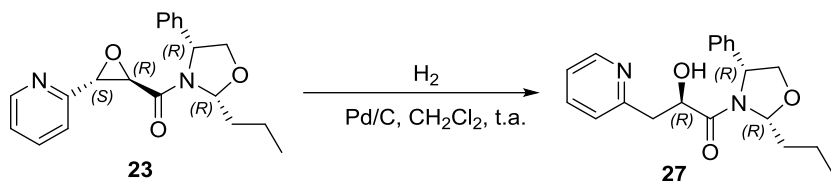


Una solución de la clorohidrina **24** en diclorometano se colocó en agitación en un baño de hielo. Después se adicionaron consecutivamente 1.6 equivalentes de piridina y un equivalente de cloruro de acetilo. La mezcla resultante se mantuvo en agitación por espacio de una hora tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Para terminar la reacción, se adicionaron 4 mL de agua, y la mezcla se dejó agitando por 30 minutos. Al cabo de este tiempo se hicieron extracciones con solución salina. La fase orgánica fue separada y secada con  $Na_2SO_4$  anhidro.

Rendimiento cuantitativo. RMN- $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  0.96 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.98 (d,  $J=3.3$  Hz, 3H), 2.25 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.82 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 5.31 (dd,  $J=6.4, 4.7$  Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J=8.9, 2.3$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 7.22 (dt,  $J=13.8$  Hz, 3H), 7.33 (ddd,  $J=20.7, 9.7, 5.5$  Hz, 5H), 7.63 (m, 1H), 8.48 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H); ); RMN- $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  12.6, 12.8, 17.4, 17.5, 19.4, 19.7, 21.1, 34.1, 36.2, 52.4, 53.9, 58.4, 59.5, 70.2, 72.6, 74.6,

75.6, 75.8, 76.1, 76.3, 89.0, 90.5, 122.9, 122.9, 124.5, 124.8, 124.9, 125.3, 126.5, 127.2, 127.5, 128.0, 135.6, 135.6, 137.7, 148.6, 148.8, 153.13, 165.3, 165.5, 167.6.

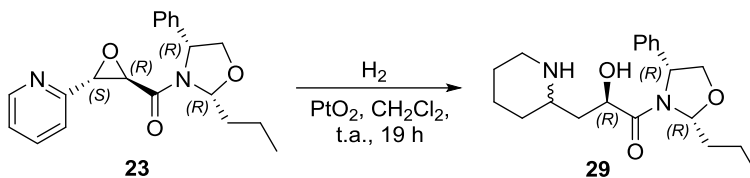
**Obtención de (R)-2-hidroxi-1-((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)-3-(piridin-2-il)propan-1-ona, 27.**



A una solución de la epoxiamida **23** en diclorometano se adicionó Pd/C como catalizador en una proporción de 10% mol. La mezcla resultante se colocó bajo atmósfera de hidrógeno en agitación magnética. Después de 16 h de reacción se comprobó el consumo total de la materia prima por CCF. El crudo de reacción se filtró a través de diatomita y se evaporó todo el disolvente. El producto **27** se obtuvo como un líquido incoloro.

Rendimiento cuantitativo. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 1.02 (t, *J*=7.4 Hz, 4H), 1.66 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.77 (dd, *J*=15.1, 3.2 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J*=15.1, 8.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J*=8.8, 3.5 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J*=8.7, 6.6 Hz, 1H), 4.51 (dd, *J*=8.1, 3.3 Hz, 1H), 5.46 (m, 2H), 6.88 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.32 (d, *J*=4.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=4.3 Hz, 4H), 7.54 (td, *J*=7.7, 1.5 Hz, 1H), 8.41 (d, *J*=4.6 Hz, 1H); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13.7, 14.0, 18.7, 29.7, 35.6, 39.7, 41.5, 59.8, 70.4, 73.9, 90.1, 91.6, 121.5, 123.7, 125.7, 126.5, 127.9, 128.6, 128.9, 136.6, 140.5, 148.3, 158.9, 171.9.

**Obtención de (2R)-2-hidroxi-1-((2R,4R)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)-3-(piperidin-2-il)propan-1-ona, 29.**

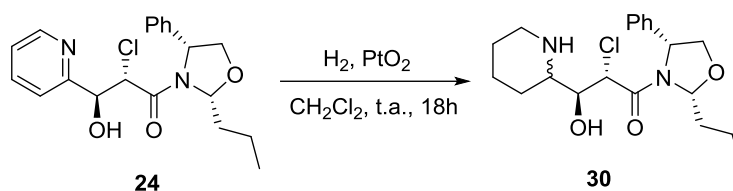


A una solución de la epoxiamida **23** en diclorometano se adicionó como catalizador PtO<sub>2</sub> en una proporción de 10% mol. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y

bajo atmósfera de hidrógeno por espacio de 19 horas, tiempo en el cual se comprobó el consumo total de la materia prima por CCF. Finalmente, el curso de reacción se filtró a través de diatomita y el disolvente fue eliminado a presión reducida.

Rendimiento cuantitativo. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ 1.02 (d, J=3.7 Hz, H), 1.26 (s, H), 1.55 (m, H), 1.61 (s, H), 1.72 (dd, J=9.1, 4.4 Hz, H), 2.28 (m, H), 2.91 (m, H), 3.66 (d, J=6.3 Hz, H), 3.98 (ddd, J=16.2, 8.9, 3.6 Hz, H), 4.34 (td, J=9.2, 6.9 Hz, H), 5.37 (m, H), 5.41 (dd, J=6.3, 3.5 Hz, H), 7.36 (m, H), 7.45 (m, H); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02, 14.00, 14.01, 14.13, 18.64, 18.72, 21.79, 21.92, 22.16, 22.69, 27.29, 28.86, 29.36, 29.70, 31.92, 35.31, 35.23, 44.81, 54.97, 56.04, 60.41, 60.60, 63.79, 66.42, 68.72, 73.79, 73.91, 91.37, 91.49, 126.63, 127.04, 128.15, 128.23, 129.06, 129.11, 140.66, 173.00, 173.39.

**Síntesis de (2*S*, 3*S*)-2-cloro-3-hidroxy-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)-3-((*R*)-piperidin-2-il)propan-1-ona, **30**.**



A una solución del compuesto **24** en DCM en agitación magnética y a temperatura ambiente se adicionó PtO<sub>2</sub> como catalizador en una proporción de 10% mol. La mezcla resultante se colocó bajo atmósfera de hidrógeno y se continuó agitando por espacio de 18 h tiempo en el que se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Finalmente, el crudo de reacción fue filtrado a través de diatomita, y el disolvente fue eliminado a presión reducida.

Rendimiento 91%. RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.99 (m, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.87 (m, 6H), 2.12 (tdd, *J*=11.8, 8.6, 4.2 Hz, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.77 (t, *J*=11.7Hz, 1H), 2.99 (d, *J*=12.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J*=22.7, 7.4 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 7.34 (m, 5H); RMN-<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 14.0, 18.7, 21.5, 22.1, 29.7, 35.4, 35.5, 38.6, 45.1, 60.2, 60.4, 60.5, 67.2, 73.6, 91.1, 126.3, 127.9, 129.0, 140.2, 170.5.