



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

Tesis presentada para obtener el título de Licenciado en Farmacia

**“El clorito de sodio en la síntesis de un aza-azúcar
inhibidor de la biosíntesis de glicolípidos”**

Presenta

Carlos Gerardo Gómez Fosado

Dirección

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Dra. Leticia Quintero Cortés

Asesora

M.C. Lilia Fuentes Morales

Mayo 2015

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil y la Dra. Leticia Quintero Cortés, contando con el apoyo económico recibido por la VIEP-BUAP

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los integrantes de la comisión revisora por sus valiosos comentarios para la redacción de este trabajo de tesis. Por su tiempo, disposición y trato siempre amable y cordial, muchas gracias...

Dra. Sara Montiel Smith

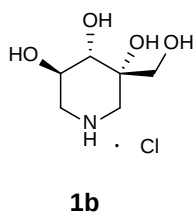
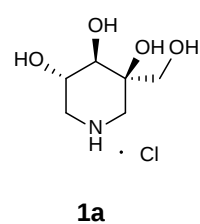
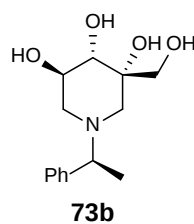
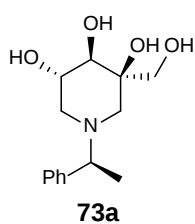
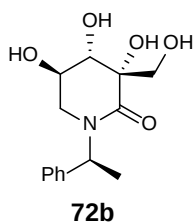
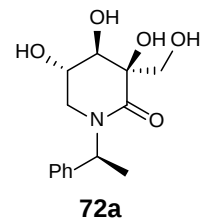
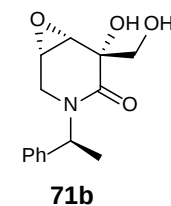
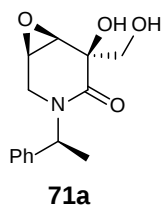
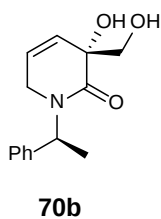
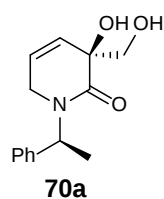
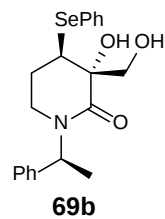
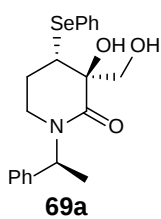
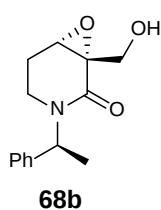
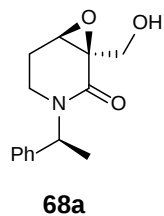
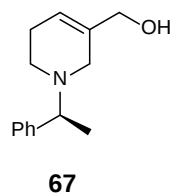
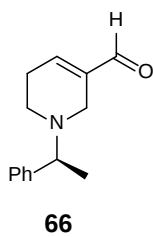
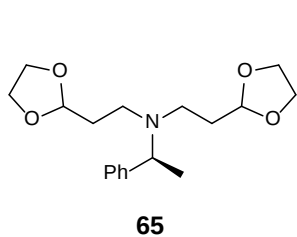
Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dra. Martha Virginia Sosa Rivadeneyra

ÍNDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	5
ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES.....	12
Doble oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con NaClO ₂	13
Síntesis de la Norbalasubramida.....	16
Iminoazúcares	20
Orígenes y perspectiva histórica de la primera generación de iminoazúcares	20
Síntesis de la isofagomina: un nuevo y potente inhibidor de glicosidasas.	25
OBJETIVO GENERAL.....	35
OBJETIVOS PARTICULARES	35
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	36
CONCLUSIONES	51
PARTE EXPERIMENTAL.....	52
Procedimiento general para la apertura del epóxido en amidas glicídicas.	52
Eliminación del selenio con clorito de sodio	54
Procedimiento general para la epoxidación-hidrólisis y reducción del carbonilo de amida.....	55
Procedimiento general para la obtención del aza-azúcar	57

ÍNDICE DE COMPUESTOS



ABREVIATURAS

CH₂Cl₂	Diclorometano
<i>t</i>-BuOH	<i>tert</i> -Butanol
(S)-FEA	(S)-1-Feniletilamina
AcOEt	Acetato de etilo
BH₃SMe₂	Sulfuro de dimetil borano
c	Señal cuádruple en RMN
CaCO₃	Carbonato de calcio
CDCl₃	Cloroformo deuterado
CH₃CN	Acetonitrilo
d	Señal doble en RMN
dd	Señal doble de doble en RMN
EDTA-Na₂	Ácido etilendiaminotetraacético disódico
EtOH	Etanol
H₂O₂	Peróxido de hidrogeno
H₂SO₄	Ácido sulfúrico
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
K₂CO₃	Carbonato de potasio
M	Señal múltiple en RMN
<i>m</i>-CPBA	Acido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
Na₂CO₃	Carbonato de sodio

NaIO₄	Peryodato de sodio
Na₂SO₄	Sulfato de sodio
NaBH₄	Borohidruro de sodio
NaClO₂	Clorito de sodio
NaH₂PO₄	Fosfato ácido de sodio
NaHCO₃	Bicarbonato de sodio
NaOCH₃	Metóxido de sodio
OsO₄	Tetróxido de Osmio
PdCl₂	Cloruro de paladio
PhCOCl	Cloruro de benzoilo
PhSeSePh	Difenil diselenuro
Ppm	Partes por millón
<i>p</i>-TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
S	Señal simple en RMN
t	Señal triple en RMN
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TMDA	Tetrametiletilendiamina

INTRODUCCIÓN

Los carbohidratos son moléculas orgánicas cuya principal función consiste en proporcionar energía a los seres vivos. Si bien es cierto que constituyen una parte fundamental de la dieta humana, su papel va más allá del energético, algunos derivados, *generalmente unidos a una fracción proteínica (glucoproteínas, proteoglicanos) o lipídica (glicolípidos)*; adquieren un rol estructural y funcional.

A pesar de contar con elementos para el reconocimiento, control, función y dinámica de las proteínas, sus funciones precisas a nivel molecular son poco conocidas. Actualmente, se reconoce que los carbohidratos y sus derivados, desempeñan funciones fundamentales como mediadores químicos independientes o como marcadores y receptores superficiales celulares.¹

El reconocimiento bioquímico mediado por carbohidratos representa un interesante campo de estudio para el desarrollo de nuevos fármacos; así saber cómo funcionan enzimas como las glucosidasas y glucosiltransferasas pueden encaminarnos al descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos para prevenir o mitigar diversas enfermedades o desordenes metabólicos tales como la diabetes y enfermedades virales como el VIH.

El potencial que tienen estas enzimas como blancos terapéuticos ha generado la necesidad de desarrollar nuevos derivados poli-hidroxilados que actúen como “miméticos” de los carbohidratos; es por eso que diversos grupos de investigación se han enfocado en el diseño y la síntesis de un grupo heterogéneo de alcaloides constituido por derivados hidroxilados de pirrolidinas, piperidinas e indolisinas (Figura 1).

¹ (a) Glycoconjugates: Composition, Structure and Function; Allen, H., Kisailus, 1^{er} Ed., **1992**, (b) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 683.

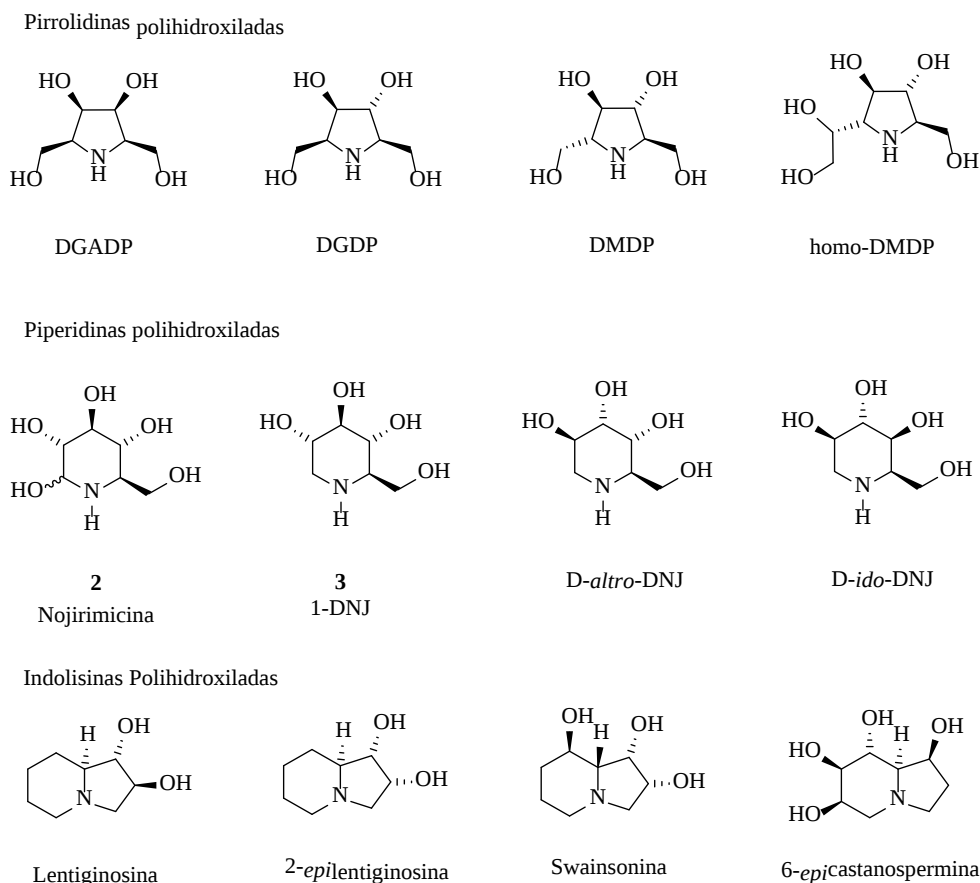


Figura 1. Pirrolidinas, piperidinas e indolisinas polihidroxiladas

A los integrantes de esta familia cada vez más diversa y creciente, que resalta por su parecido estructural con los carbohidratos se les ha denominado, *alcaloides polihidroxilados*, *aza-azúcares* o *iminoazúcares*.

Los iminoazúcares, son atractivos compuestos miméticos de los carbohidratos. Hasta ahora, los diversos estudios se han centrado en la capacidad que tienen estos compuestos al inhibir las glicosidasas. En un principio, el alcance y la especificidad de la inhibición se asociaron a la posición y a la estereoquímica de los grupos hidroxilo en la molécula; sin embargo, diversos estudios han reportado que la configuración de los grupos hidroxilo de los iminoazúcares no es suficiente para predecir su capacidad en la inhibición enzimática.² Existen otros factores a los que se atribuye el poder inhibidor de

² Elbein, A. D.; Molyneux, R. J. *Alkaloids: Chem. Biol. Perspect II* **1987**, 5, 1.

los iminoazúcares, como son: la posición del centro básico, el grado de hidroxilación, el tamaño y la flexibilidad conformacional del anillo, las interacciones de la aglicona con el centro activo del enzima y la formación de enlaces tipo puente de hidrógeno con el centro catalítico.

Desde la comercialización del primer iminoazúcar utilizado como fármaco en 1966 (GlysetTM), se incrementaron los reportes hacia la síntesis de iminoazúcares dramáticamente. En 1980 la industria farmacéutica (BAYER) mostró gran interés por la extracción de estos compuestos a partir de diversas plantas usadas cientos de años antes en la medicina tradicional china. Actualmente varias de estas moléculas se encuentran bajo ensayo clínico como el Migalastat (Amigal, DGJ) de Amicus Therapeutics que se usa para el tratamiento de la enfermedad de Fabricio; el Celgosivir (Migenix), un profármaco que resulta de la esterificación de la castanospermina (un producto natural) y UT-231B se encuentran en la más avanzada fase de ensayo clínico como potentes antivirales en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C, la isofagomina (comercialmente se conocería como Plicera) de Amicus Therapeutics llegó hasta la fase II para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher; y la Swainsonina (GlycoDesign) que se usa en el tratamiento de cáncer en células renales (Figura 2).

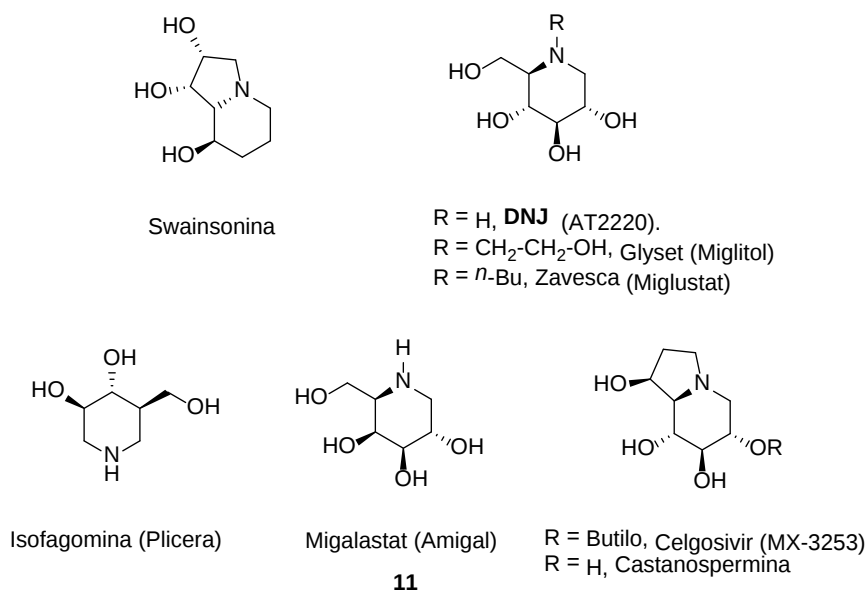


Figura 2. Iminoazúcares con aplicaciones terapéuticas disponibles comercialmente

Debido a esta importancia de los iminoazúcares en este trabajo se plantea la síntesis total no racémica de un iminoazúcar análogo de la isofagomina, el cual es un potente inhibidor de la biosíntesis de glicolípidos, aplicando el método de doble oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con NaClO₂ desarrollado por nuestro grupo de investigación (Figura 3).

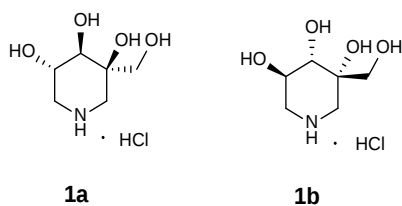


Figura 3. Análogos de la isofagomina

ANTECEDENTES

Durante muchos años el uso más extendido del clorito de sodio (NaClO_2) en síntesis orgánica ha sido el de agente oxidante para convertir aldehídos en ácidos carboxílicos conocida como oxidación de Pinnick.³ En virtud de su poder oxidante y de su naturaleza inocua, recientemente se han desarrollado nuevas metodologías sintéticas con NaClO_2 que incluyen: la oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos,⁴ la epoxidación de dobles enlaces,⁵ la oxidación C-H de las posiciones alílica y bencílica;⁶ y la preparación de 2,3-epoxiamidas a partir de aminas alílicas terciarias desarrollado por nuestro grupo de investigación (Figura 4).⁷

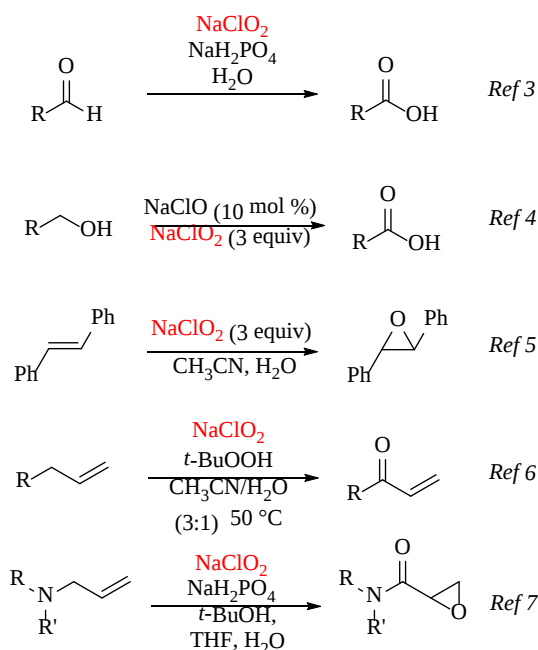


Figura 4. Usos del Clorito de sodio en Síntesis Orgánica

³ Bal, B.S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, 37, 2091.

⁴ Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Edward J. J. Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2564.

⁵ Geng, X.; Wang, X.; Li X. L.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9610.

⁶ Silvestre, S. M.; Salvador, A. R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2439.

⁷ Fuentes L.; Osorio U.; Quintero L.; Höpfl H.; Vázquez-Cabrera N.; Sartillo-Piscil F.; *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (13), 5515.

Doble oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con NaClO₂

Generalmente las 2,3-epoxiamidas se preparan mediante condensaciones de Darzens entre una α -haloacetamida (o cualquiera de sus derivados) y un compuesto carbonílico;⁸ o bien, a través de la epoxidación de amidas α,β -insaturadas.⁹ Ambos métodos constan de dos etapas; en una etapa se prepara la amida y en otra se construye al epóxido (Figura 5).

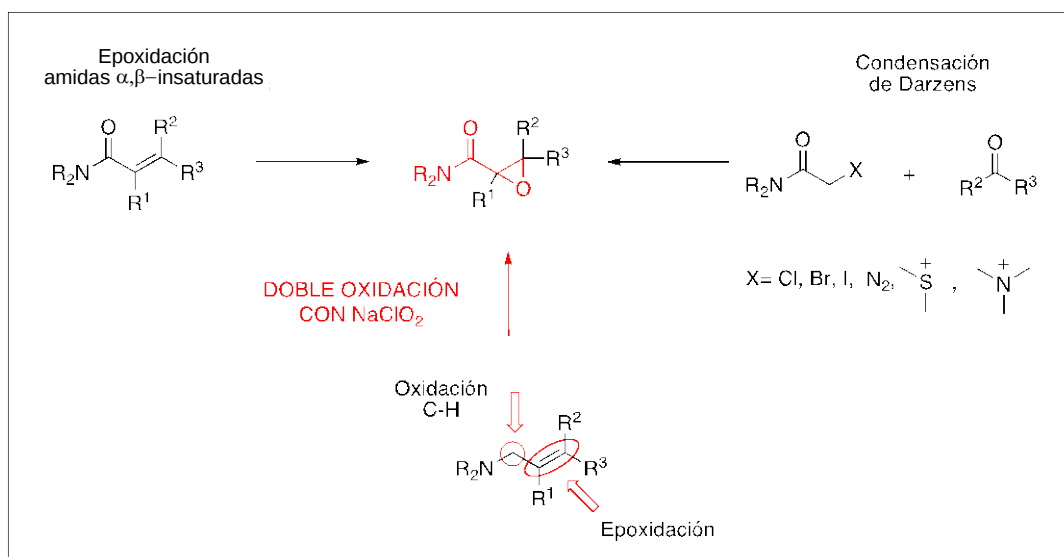


Figura 5. Métodos para preparar amidas glicídicas

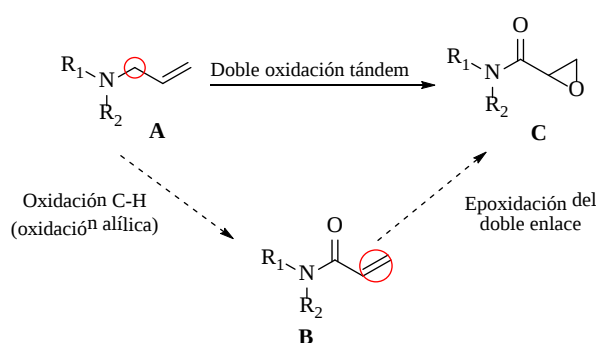
A pesar de la preeminencia de estos compuestos en la química orgánica, no había un método más inmediato para prepararlos. Atendiendo a esta insuficiencia, Fuentes⁷ y colaboradores consideraron necesario introducir en el escenario químico un método para preparar amidas glicídicas a partir de sustratos y reactivos químicos más simples.

⁸ Tung, C. C.; Speziale, A. J.; Frazier, H. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1514. Ejemplos representativos: (a) Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1828. (b) McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841. (c) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964. (d) Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Xia, L. J.; Tang, M.-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *77*. (e) López-Herrera, F. J.; Sarabia-García, F.; Pino-González, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2933. (f) Waser, M.; Herchi, R.; Müller, N. *Chem. Commun.* **2001**, *47*, 2170.

⁹ (a) Díez, D.; Núñez, M. G.; Antón, A. B.; García, P.; Moro, R. F.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 189. (b) Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikda, V.; Tosaki, S.-Y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544.

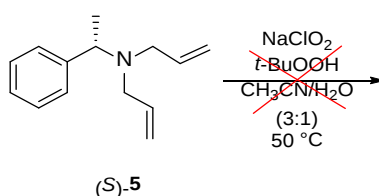
Teniendo en mente que el uso de clorito de sodio era una buena elección (especialmente por ser un reactivo barato y amigable con el ambiente), se dieron a la tarea de desarrollar un nuevo método para preparar amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias empleando clorito de sodio como agente oxidante.

La propuesta planteada consistió en desarrollar un proceso de doble oxidación de alilaminas vía la oxidación C-H (posición alílica) en **A** seguida de la epoxidación del doble enlace en el intermediario **B**; de modo secuencial (Esquema 1).



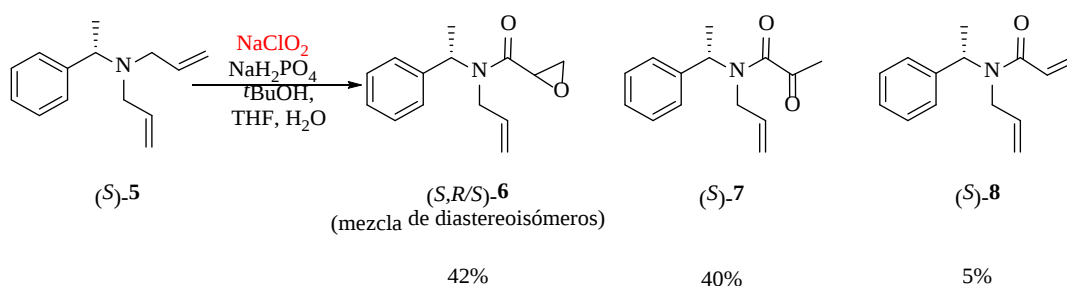
Esquema 1. Síntesis directa de α,β -epoxiamidas con clorito de sodio

Con el fin de aplicar dicha estrategia, Fuentes⁷ y colaboradores decidieron emplear las condiciones de reacción reportadas por Salvador y Silvestre⁶ para llevar a cabo la oxidación C-H de la posición alílica de la amina terciaria quiral (S)-5 derivada de la (S)-FEA (feniletilamina), empleando clorito de sodio y *tert*-butil hidroperóxido (TBHP). Lamentablemente la oxidación del compuesto modelo (S)-5 no procedió bajo esas condiciones de reacción (Esquema 2).



Esquema 2. Oxidación de la alilamina 5 empleando las condiciones de Salvador y Silvestre

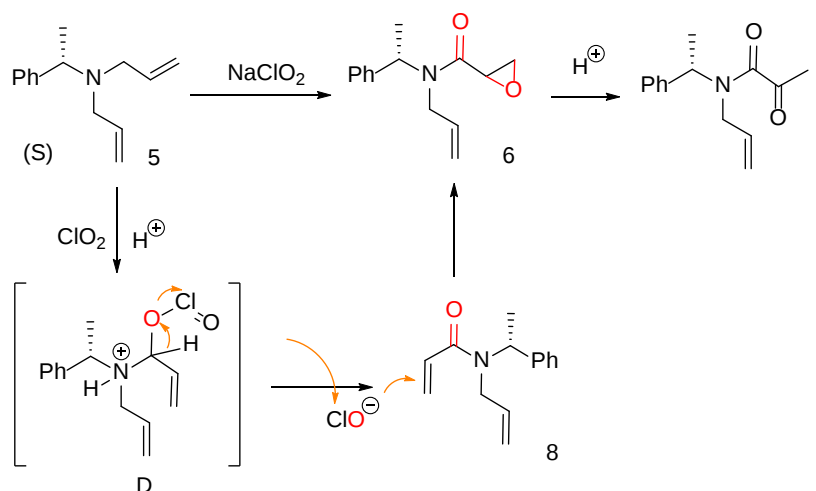
Ante esos resultados, optaron por emplear un medio ácido para acentuar el poder oxidante del clorito de sodio y probaron las condiciones de oxidación de Pinnick. No sólo oxidaron la alilamina (S)-5 en la posición alílica; sino que también obtuvieron la epoxiamida (S,S/R)-6 de modo “tándem” como mezcla inseparable de diastereoisómeros (S,R/S)-6, junto a la cetoamida (S)-7 en cantidades casi equimolares. Su formación se explicó debido al proceso de isomerización que sufren los epóxidos hacia compuestos ceto o aldehídos en condiciones ácidas (Esquema 3).



Esquema 3. Productos de la oxidación selectiva de la alilamina (S)-5

Otro resultado interesante fue que sólo se oxida un grupo alilo, lo que sugirió que las alilaminas y no las alilamidas experimentaron la oxidación C-H con clorito de sodio en medio ácido. Para probar esto, trataron la alilamida (S)-8 bajo las mismas condiciones que la amina 5, y después de 20 h de reacción la materia prima permaneció sin cambio. La ausencia de reactividad de la amida 8 puso de manifiesto que la especie química responsable de la epoxidación de este doble enlace desactivado no era el NaClO₂ (Esquema 4); proponiendo que la reacción se llevó a cabo mediante la producción *in situ* de dióxido de cloro ClO₂ a partir de NaClO₂ y el medio ácido. El ClO₂ se insertó en la posición alílica presumiblemente de forma radicalaria y generó el intermediario D; la eliminación de ácido hipocloroso dio lugar a formación de la amida α,β-insaturada. Gracias a la formación *in situ* del ión hipoclorito se epoxidó el doble enlace desactivado

en (S)-**8** y se produjo la amida glicídica (S,S/R)-**6**; parte de la cual se isomerizó a la cetoamida (S)-**7** por el medio ácido de reacción. A través de un experimento de marcaje isotópico, empleando H₂O enriquecida en ¹⁸O demostraron que el átomo de oxígeno de la amida formada provino del NaClO₂, descartando el agua del medio de reacción como la fuente del mismo (Esquema 4).



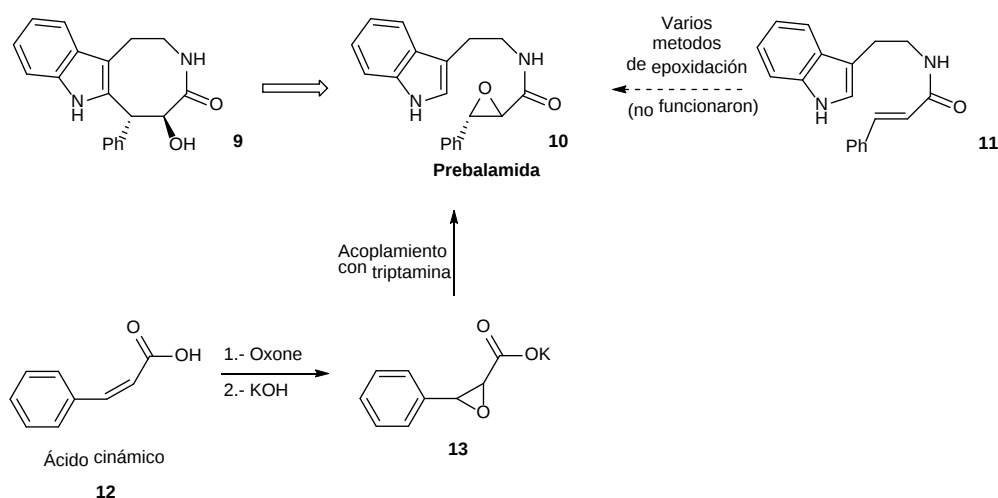
Esquema 4. Propuesta del curso de reacción de la oxidación selectiva de alilaminas terciarias con clorito de sodio

Adicionalmente, aplicaron la reacción de doble oxidación tándem a una serie de alilpiperidinas, obteniendo exclusivamente a las correspondientes 2,3-epoxiamidas, en rendimientos que iban de modestos a buenos.⁷

Síntesis de la Norbalasubramida

En vista de que los resultados obtenidos fueron satisfactorios, Fuentes⁷ y colaboradores decidieron aplicar dicho protocolo en la solución de un problema sintético real; deseando que el ejercicio sintético permitiera mostrar ventajas sustanciales de éste sobre los métodos convencionales, se aplicó esta metodología para la síntesis no racémica de la norbalasubramida.

Kerr¹⁰ y su grupo de investigación concibieron sintetizar la norbalasubramida **9** a partir de la prebalamida **10** de forma biomimética a través de la apertura intramolecular del anillo oxiránico catalizada por Yb(TfO)₃. La prebalamida a su vez se prepararía mediante la epoxidación de la triptamina insaturada **11**; sin embargo todos los intentos que realizaron resultaron solo en la recuperación de la materia prima y de productos de descomposición (Esquema 5).



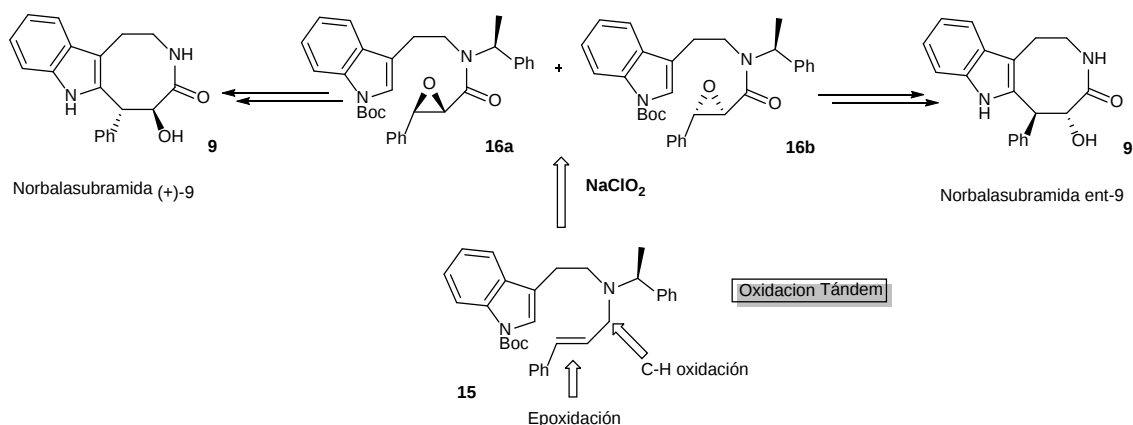
Esquema 5. Síntesis biomimética de la norbalasubramida postulada por Kerr

Entonces, decidieron cambiar de estrategia y optaron por epoxidar al ácido cinámico **12** para luego acoplarlo con la triptamina, de esta manera lograron preparar la prebalamida **10** en un 43% de rendimiento en dos etapas. La ciclación intramolecular se llevó a cabo utilizando cantidades catalíticas de Yb(OTf)₃ y la radiación de microondas, completando la síntesis de la norbalasubramida **9** de forma racémica.

La propuesta de nuestro grupo de investigación mantuvo el enfoque biomimético concebido por Kerr, con la sola diferencia de que se prepararía a la prebalamida a través de la doble oxidación tandem de la alilriptamina quiral **15** derivada de la (S)-FEA con

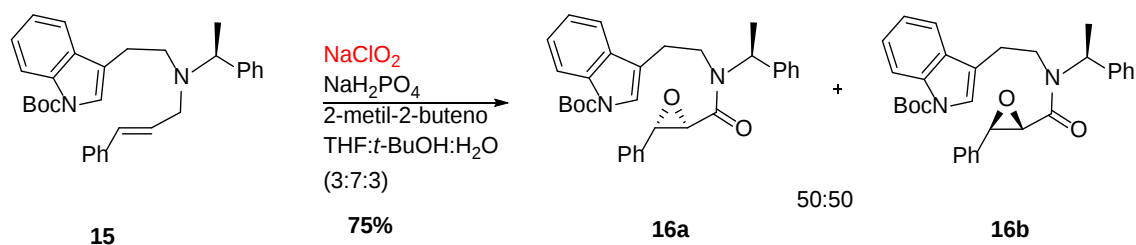
¹⁰ Johansen, M. B.; Leduc, A. B.; Kerr, M. A. *Synlett* **2007**, 2593.

clorito de sodio, en un solo paso (Esquema 7).¹¹



Los primeros esfuerzos sintéticos estuvieron dirigidos hacia la preparación de la *N*-boc-alitriptamina **15**. La protección del anillo del indol con el grupo *t*-butiloxicarbonilo obedeció a la necesidad de disminuir la reactividad del heterociclo. La alquilación de la (*S*)-FEA con el derivado protegido del 3-(2-bromoetil)indol, seguida de la alquilación con bromuro de cinamilo produjo la amina alílica quiral **15** en un 87% de rendimiento (Esquema 6).

Se probó el método de oxidación tandem con clorito de sodio sobre la alitriptamina **15** y se obtuvieron las amidas glicídicas correspondientes **16a** y **16b** como una mezcla de diastereoisómeros (50:50) en un rendimiento del 75% (Esquema 7).

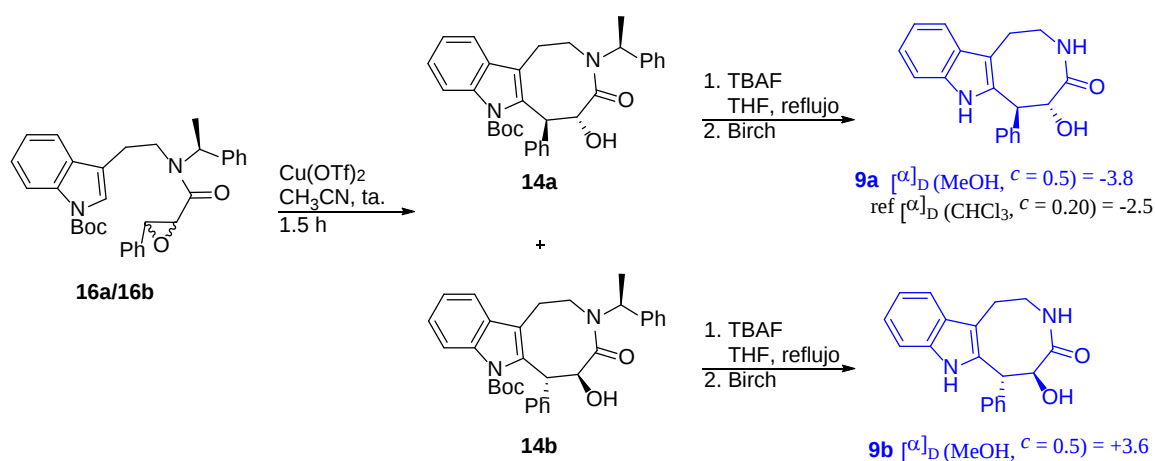


Esquema 7. Síntesis de 2,3-epoxiamidas **16a** y **16b** empleando clorito de sodio

Debido a que las amidas glicídicas **16a** y **16b** resultaron inseparables, se llevó a cabo la

¹¹ Fuentes, L.; Hernández-Juárez, M.; Terán, J. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett*. **2013**, 24, 878.

apertura intramolecular del anillo oxiránico empleando $\text{Cu}(\text{TfO})_2$ con la mezcla diastereoisomérica. Las lactamas **14a** y **14b** se obtuvieron en un rendimiento del 80%. La remoción del grupo protector Boc seguida por una desbencilación de Birch rindieron a ambos enantiómeros de la norbalasubramida. Los datos espectroscópicos de RMN así como la rotación óptica de la norbalasubramida (-)-**9a** son idénticos a los reportados por Zhao y colaboradores¹² (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis de ambos enantiómeros de la norbalasubramida

¹². Zheng, C.; Li, Y.; Yang, Y.; Wang, H.; Cui, H.; Zhang, J.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1685.

Iminoazúcares

Continuando con el proyecto dirigido a la aplicación de esta nueva oxidación tándem de aminas alílicas a amidas glicídicas con clorito de sodio, nuestro grupo de investigación dirigió su atención a la síntesis no racémica de un análogo de la 5-hidroxiisofagomina que posee una actividad biológica importante por su capacidad como un nuevo tipo de inhibidor hacia las α,β -galactosidasas, y en menor potencia hacia las α,β -glucosidasas, siendo comparado su efecto inhibidor con la 1-desoxigalactonojirimicina (1-DGJ). Se propone que estos compuestos puedan servir también como herramienta útil para estudiar la función biológica de glicolípidos¹³ (**1a** y **1b**, Figura 6).

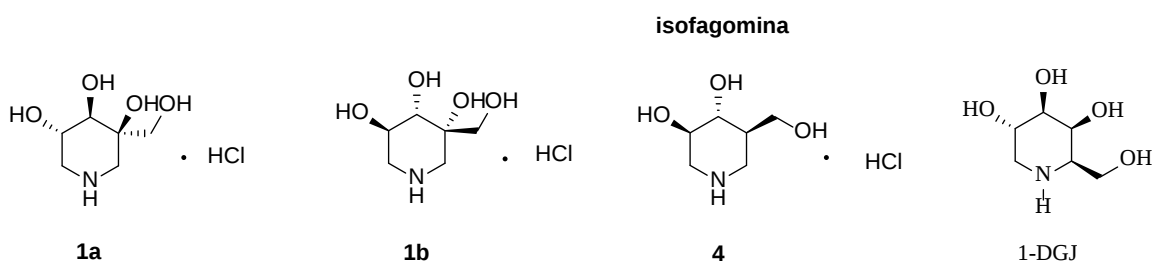


Figura 6. Polihidroxi-piperidinas análogos de la Isofagomina

Orígenes y perspectiva histórica de la primera generación de iminoazúcares

Los iminoazúcares, también llamados aza-azúcares, son compuestos en los que se ha sustituido el oxígeno endocíclico de un azúcar por un átomo de nitrógeno. Esta sustitución tiene como consecuencia propiedades biológicas notables de gran interés, por ejemplo; diversos iminoazúcares de origen natural como la 1-desoxinorijimicina (1-DNJ) y la castanospermina son capaces de inhibir enzimas que hidrolizan los disacáridos intestinales y por lo tanto retrasan la hiperglicemia postprandial, haciendo

¹³ Ichikawa, Y.; Igarashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4585.

de ellos potentes fármacos contra la obesidad y antidiabéticos;¹⁴ pero además, los iminoazúcares también se han utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades tales como cáncer, e infecciones virales como la influenza y el VIH. El uso terapéutico de los iminoazúcares se remonta a la medicina tradicional china de miles de años atrás, a los extractos de la morera blanca (*Morus alba*) los cuales son ricos en iminoazúcares. Estos y otros iminoazúcares naturales son el punto de partida para el desarrollo de esta clase de compuestos como agentes terapéuticos¹⁵ (Figura 7).

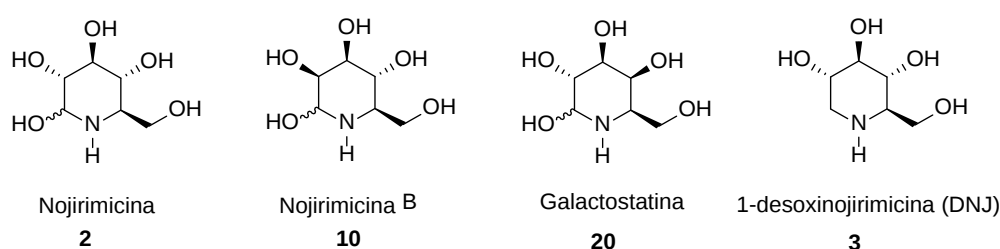


Figura 7. Iminoazúcares aislados

La primera generación de iminoazúcares está fundada sobre tres productos naturales; swainsonina, desoxinojirimicina (DNJ) y castanospermina; sin embargo, su falta de potencia y selectividad restringieron el número de compuestos desarrollados que progresaron más allá de la fase de descubrimiento. A pesar de estas desventajas, un par de iminoazúcares como *Miglustad* y *Miglitol* llegaron hasta la fase de comercialización,¹⁶ y los resultados observados en las etapas iniciales del tratamiento para algunos pacientes con cáncer resaltaron el potencial terapéutico de estos compuestos, culminando hacia una segunda generación de iminoazúcares más potentes y selectivos (Figura 8).

¹⁴Compain P.; Martin O. R. *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications* 1^{er} Ed. John Wiley & Sons **2007**, 1.

¹⁵Horne G.; Wilson F. X.; Tinsley J.; Williams D. H.; Storer R. *Drug Discovery Today* **2011**, 16, 107.

¹⁶Winchester, B.G. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, 20, 645.

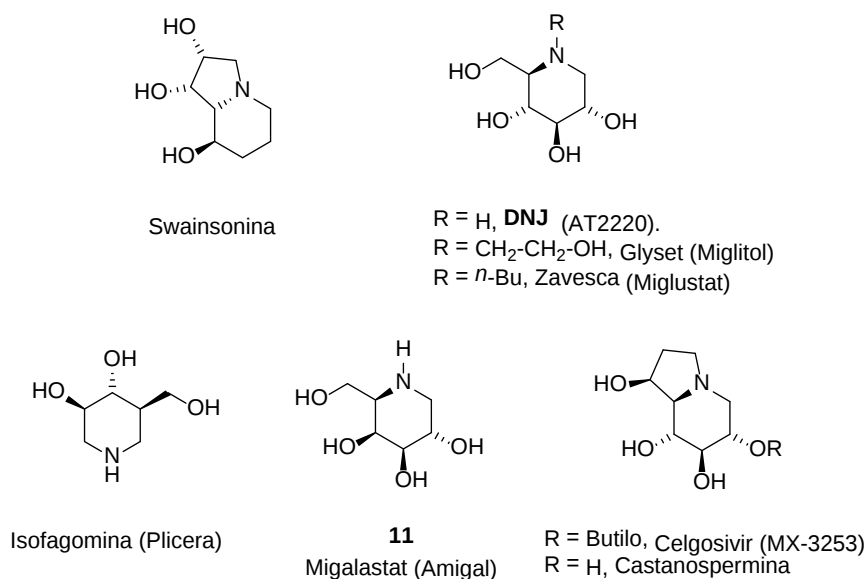


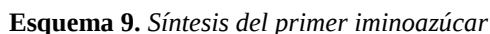
Figura 8. Primera Generación de aza-azúcares

Las primeras investigaciones en el campo de los iminoazúcares datan de la década de los 60's con los reportes de manera independiente por los grupos de investigación de Paulsen,¹⁷ Hanessian-Haskell¹⁸ y Jones-Szarek¹⁹ de la preparación de la 5-acetamido-5-desoxi-D-xilopiranososa **17**, como el primer compuesto representativo de los iminoazúcares (Esquema 9).

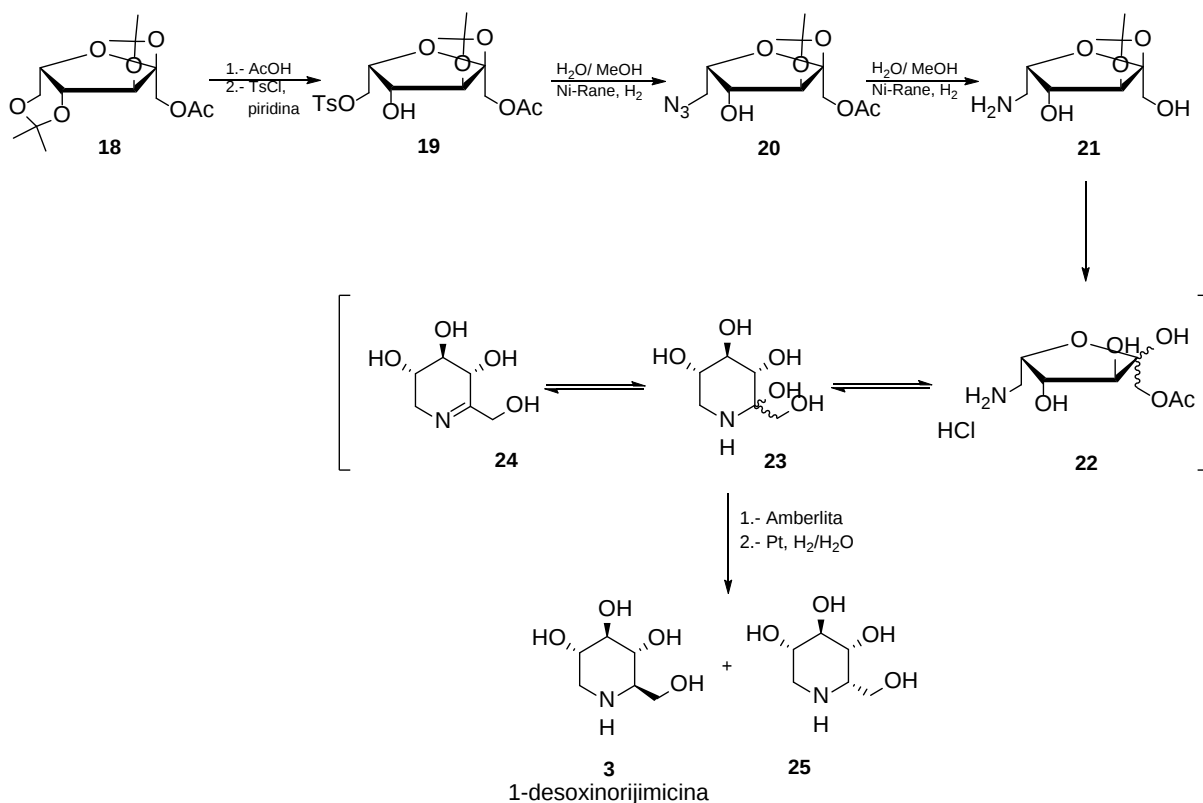
¹⁷ Paulsen H. *Angew. Chem.* **1962**, 74, 901.

¹⁸ Hanessian S.; Haskell T. H. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2604.

¹⁹ Jones J. K. N.; Turner J. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4699.



²⁰ (a) Paulsen, H.; *Angew. Chem.* **1966**, *78*, 501; *Angew Chem, Int Ed Engl.* **1966**, *5*, 495. (b) Paulsen H, Todt K, *Chem Ber.* **1967**, *100*, 3385.



Esquema 10. Síntesis total de 1-DNJ

En ese tiempo, sustituir al oxígeno endocíclico en el azúcar por un heteroátomo (N, S, P) constituía un ejercicio académico; lo que verdaderamente atrajo el interés de la comunidad científica fue que, una década más tarde, los químicos de BAYER aislaron a la 1-desoxinojirimicina **3** de la fermentación de *Bacillus* y descubrieron su capacidad inhibitoria contra α -glucosidasas. Este descubrimiento produjo un interés generalizado en la síntesis y la actividad biológica de los azúcares análogos con nitrógeno en lugar del oxígeno en el anillo conduciendo al descubrimiento de un amplio rango de productos naturales relacionados entre 1975 y finales de la década de los 90's.

Síntesis de la isofagomina: un nuevo y potente inhibidor de glicosidasas.

Encaminados hacia la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por carbohidratos, diversos grupos de investigación como aquellos liderados por Bols, Ichikawa y Nichimura desarrollaron una gama de azúcares miméticos inhibidores de las glicosidasas cuyas estructuras contenían un átomo de nitrógeno en la posición anomérica; tal como es el caso de la isofagomina **4**.

La isofagomina era un fármaco experimental para el tratamiento de ciertas formas de la enfermedad de Gaucher, desarrollado por Amicus Therapeutics y Shire plc hasta que un ensayo clínico fracasado en el año 2009 dio lugar a la terminación de su desarrollo. Este iminoazúcar se diseñó y sintetizó por Bols²¹ en el año 1994.

Este tipo de aza-azúcares ha sido considerado como miméticos intermediarios ocasionando el rompimiento del enlace glicosídico, en el cual la carga positiva está localizada en la posición del oxígeno del anillo. Cuando el iminoazúcar se enlaza al centro activo de una glicosidasa, la protonación del nitrógeno conduce a la formación de un par iónico entre el inhibidor y un anión carboxilato en el centro activo de la enzima. El inhibidor protonado imita al catión glicosídico involucrado en la hidrólisis enzimática de los glicósidos por lo que constituye un “análogo del estado de transición” del proceso enzimático.²² Estos análogos tienen en común una estructura heterocíclica preferencialmente aplanada e idealmente con densidad de carga positiva en la zona correspondiente al carbono anomérico (Figura 9).

²¹ Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem Int. Ed Engl* **1994**, 33, 1778.

²² (a) Stutz, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1926. (b) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 340. (c) Sinnot, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171.

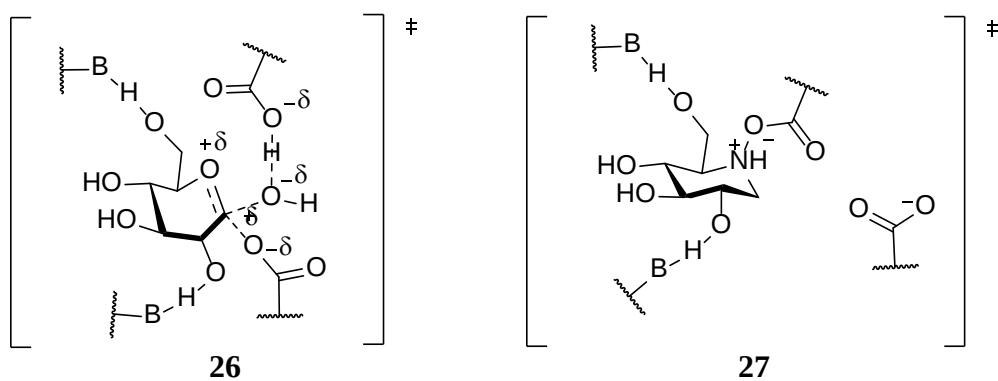


Figura 9. Estado de transición para la hidrólisis de glicósidos (a) y par iónico del iminoazúcar y el centro activo de la glicosidasa

Basado en esta premisa, Bols²⁰ diseñó y sintetizó al análogo **4** de la glucosa, en el cual el átomo de oxígeno en el anillo se sustituyó por carbono y el carbono anomérico en **29** se reemplazó por nitrógeno, además el grupo 2-hidroxilo se eliminó. El compuesto **4** tiene la estructura general de la glucosa, es estable y capaz de aceptar una carga positiva en la posición anomérica (Figura 10).

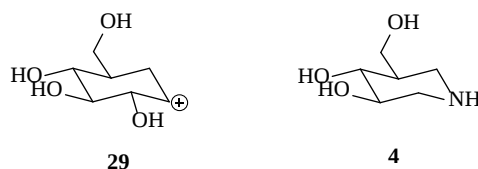
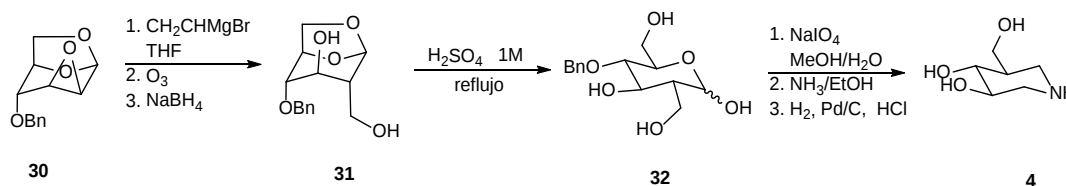


Figura 10. Aza-azúcares miméticos

La síntesis comenzó con la apertura del epóxido **30** con bromuro de vinil magnesio a reflujo, obteniendo el correspondiente compuesto vinílico en un 87% de rendimiento, el cual después de una ozonólisis en etanol a 0 °C y la subsecuente reducción con NaBH₄ se convirtió al derivado **31** en 63% de rendimiento. La hidrólisis a reflujo en ácido sulfúrico dio a **32** en 97% de rendimiento. El tratamiento de **32** con cinco equivalentes de NaIO₄ a 45 °C resultó en un rompimiento lento del enlace entre C5 y C6 para dar el resultante di-aldehído. Esta reacción es muy lenta comparada con otros rompimientos

similares con peryodato, debido a que sólo reacciona la forma de cadena abierta de estos compuestos. La incorporación del di-aldehído en 0.23 M de amoníaco en EtOH dio la piperidina en un 86% de rendimiento. El grupo bencilo se removió por hidrogenación en presencia de ácido clorhídrico para dar el clorhidrato de isofagomina **4** en un 71% de rendimiento (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de la isofagomina

Fue así como Bols reportó la síntesis total de la isofagomina y, además diseñó al más potente inhibidor de β -glucosidasas conocido hasta entonces; esto motivó al grupo de investigación de Ichikawa²³ a reportar la síntesis de un iminoazúcar, el cual también contiene al átomo de nitrógeno en la posición del carbono anomérico.

Al igual que Bols, Ichikawa se basó en la estructura del estado de transición (Figura 9) por dos razones: (i) generar una carga positiva sobre la posición anomérica que imite muy bien la ruptura del enlace glicídico y, (ii) para tener los grupos hidroxilo del azúcar con la correcta orientación topológica, sintetizando al iminoazúcar tipo galactosa y que mostro ser un potente inhibidor selectivo de la β -galactosidasa.²⁴

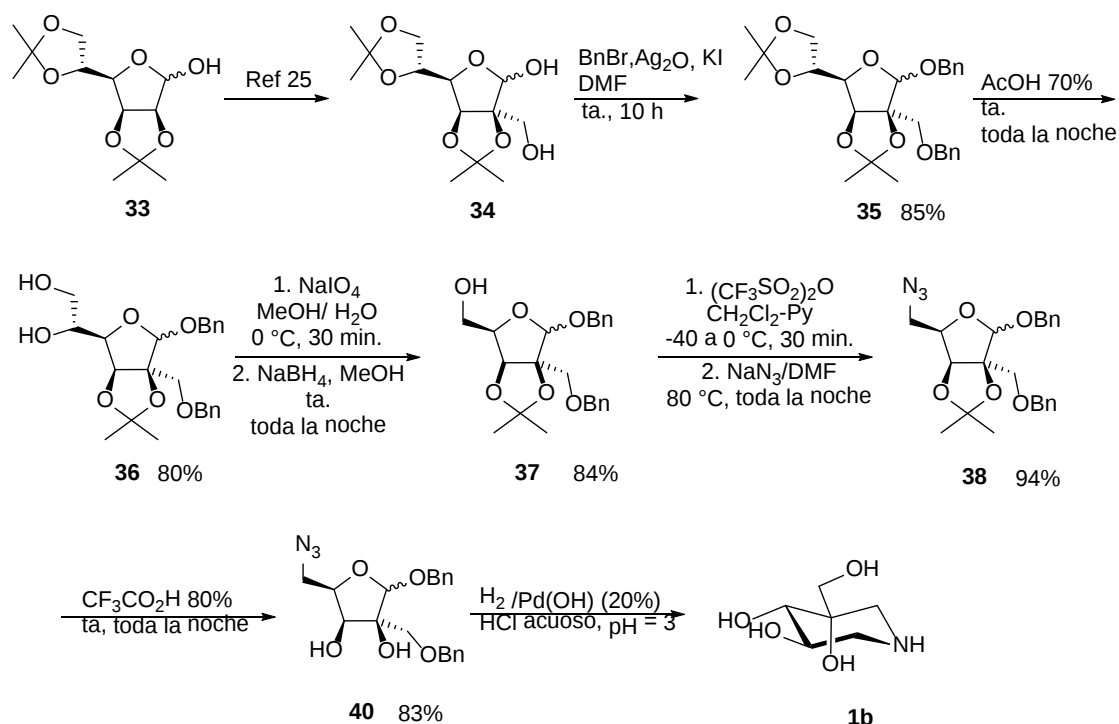
La síntesis comenzó con el derivado de D-manofuranosa **33**, (Esquema 11), el cual se convirtió al 2-C-(hidroximetil)-2,3:5,6-di-O-isopropiliden-D-manofuranosa **34** de acuerdo al procedimiento reportado.²⁵ La bencilación de **34** con Ag₂O y BnBr dio en un alto rendimiento el compuesto dibencilado **35** como una mezcla de anómeros (>9:1), el

²³ Ichikawa, M.; Igarashi, Y.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 1767.

²⁴ Ichikawa, M.; Ichikawa, Y. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1995**, 3, 161.

²⁵ Ho, P.-T. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 381.

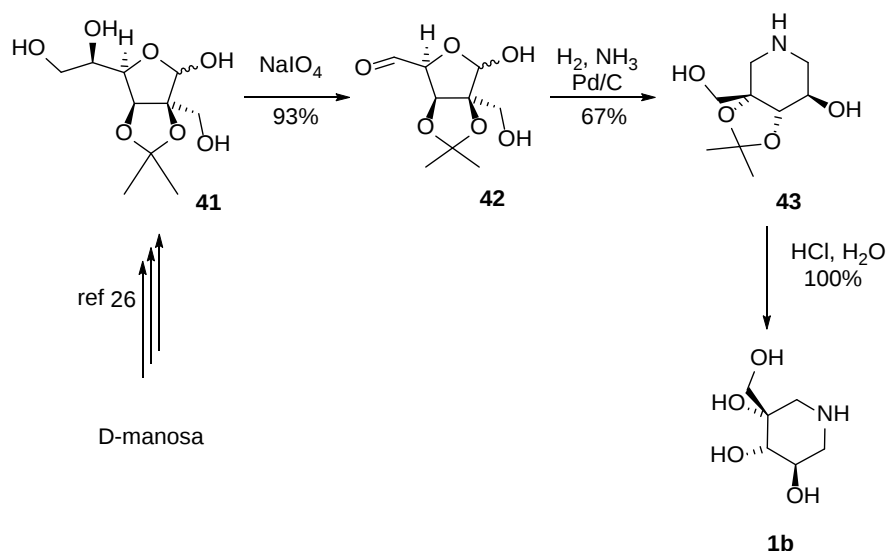
cual se hidrolizó selectivamente produciendo el diol **36**; este a su vez se sometió a oxidación con NaIO_4 obteniendo el 5-aldehído que reducido con NaBH_4 generó el alcohol **37**. La trifluorometanosulfonación del 5-OH dio al triflato, el cual se trató después con NaN_3 para dar la azida **38**. El grupo 2,3-O-isopropilideno se removió con $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ al 80% para dar **40**. La hidrogenación con H_2 sobre $\text{Pd}(\text{OH})_2$ en medio ácido rindió el iminoazúcar deseado **1b** (Esquema 11).



Esquema 11. Diseño y síntesis del análogo 5-hidroxi de la isofagomina **1b**

Bols²⁶ y su equipo de trabajo reportaron en 1996 la síntesis del análogo 5-hidroxi de la isofagomina **1b**. La ruptura selectiva de **41** con NaIO_4 dio **42** en un 93% de rendimiento, el cual mediante una aminación reductiva produjo al derivado **43** en un 67% de rendimiento. La hidrólisis ácida de **43** rindió **1b** como el clorhidrato en un rendimiento cuantitativo (Esquema 12).

²⁶ Bols, M.; *Tetrahedron* **1996**, 37, 2097.

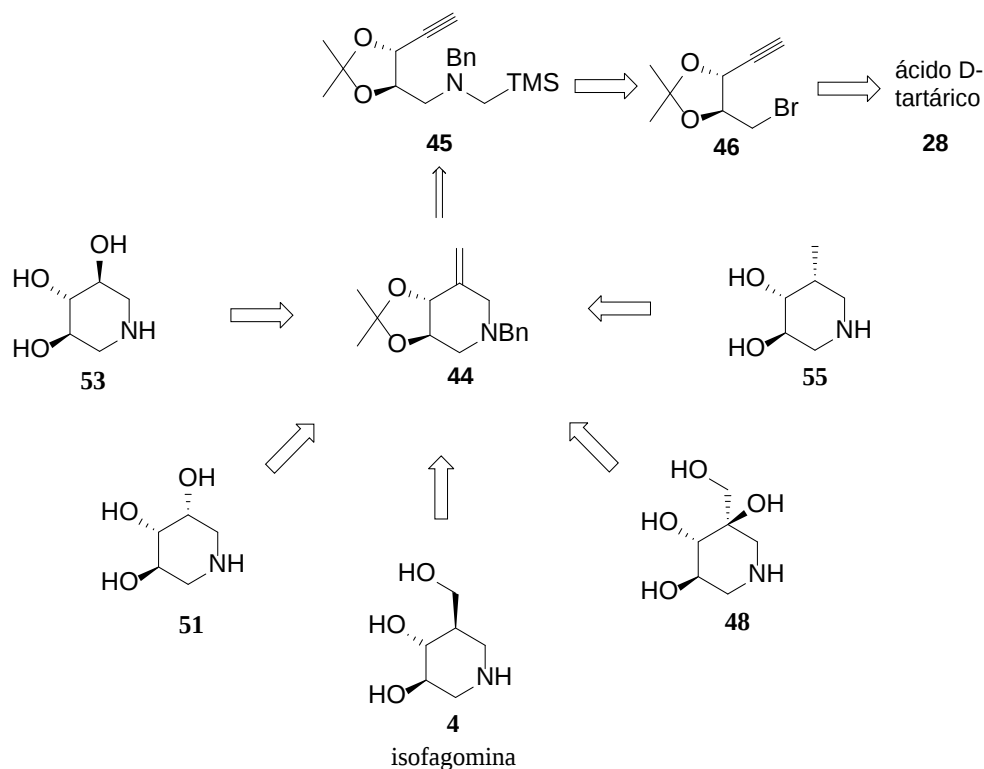


Esquema 12. Síntesis de **1b** realizada por Bols

Como se ve, la estrategia que siguieron estos grupos de investigación para la incorporación del heteroátomo fue a través del desplazamiento de un buen grupo saliente por un nucleófilo nitrogenado, para llevar a cabo después una aminación reductiva.

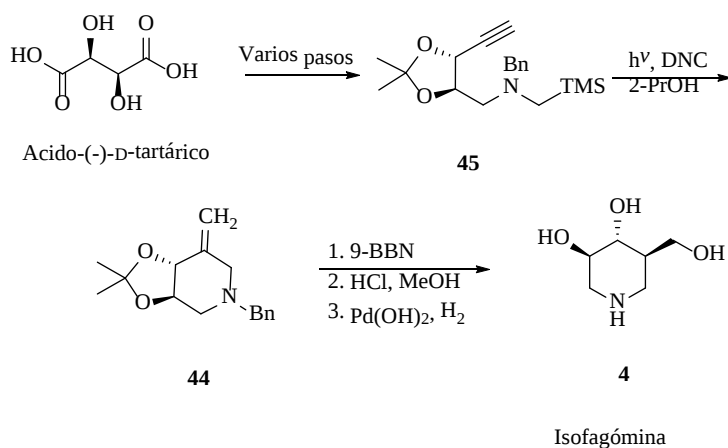
Ya que la utilización del acervo quiral significa cambiar la materia prima para cada síntesis, resulto conveniente diseñar un precursor común para la síntesis de varios derivados. Este fue el caso del compuesto **44** preparado por Pandey²⁷ *et. al.* inicialmente diseñado para la síntesis de la isofagomina y que más tarde utilizaron en la preparación de otros derivados de iminoazúcares (Esquema 13).

²⁷ Pandey, G.; Kapur, M.; Khan, M. I.; Gaikwad S. M. *Org.Biomol.Chem.* **2003**, 1, 3321.



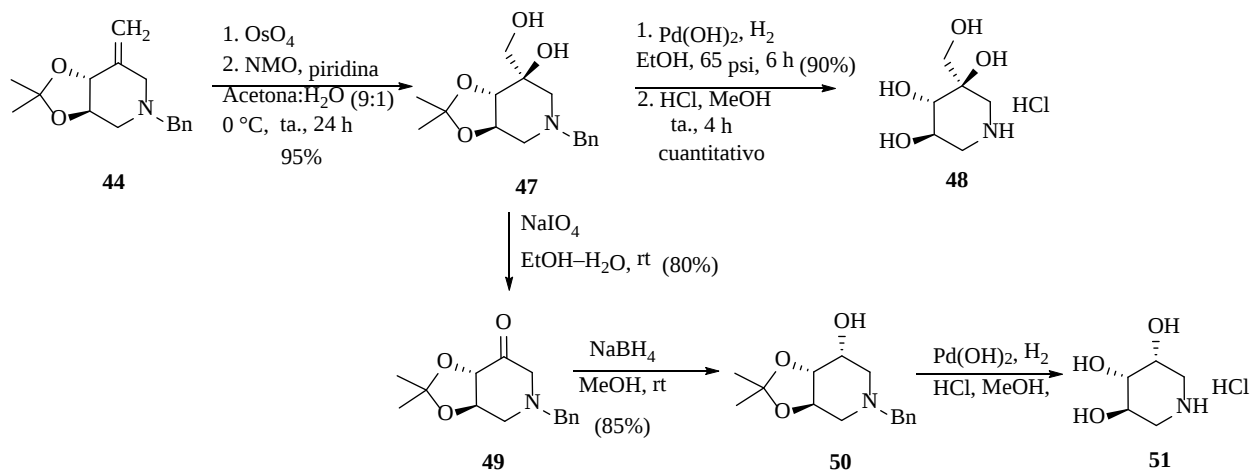
Esquema 13. Síntesis de una variedad de aza-azúcares diseñada por Pandey

La isofagomina **4** se preparó mediante una hidrobioración con 9-BBN de **44**, seguido de la eliminación de los grupos protectores.²⁷ El precursor **44** se obtuvo por ciclación de transferencia de electrones fotoinducida del correspondiente radical catiónico α -trimetilsililmetilamina de **45**, que a su vez provino del ácido tartárico (Esquema 14).



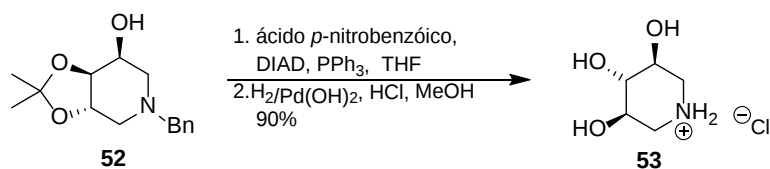
Esquema 14. Síntesis de la isofagomina

Motivados por los resultados, diseñaron una estrategia que los condujera a la síntesis de **48**. Como se puede ver en el Esquema 15 la dihidroxilación de **44** con tetróxido de osmio los condujo a la obtención de un solo diastereoisómero **47**. La posterior *N*-desbencilación seguida de la remoción del grupo protector isopropilo condujo a la obtención del clorhidrato de la 5-hidroxi-*epi*-isofagómina **48**. Por otro lado, la ruptura oxidativa de **47** con peryodato de sodio rindió la cetona **49**, la cual al ser sujeta a una reducción del grupo carbonilo con NaBH₄ produjo la mezcla diastereoisomérica en un 85% de rendimiento en una relación 9:1. La *N*-desbencilación y la remoción del acetónido en **50** produjeron al clorhidrato **51** (Esquema 15).



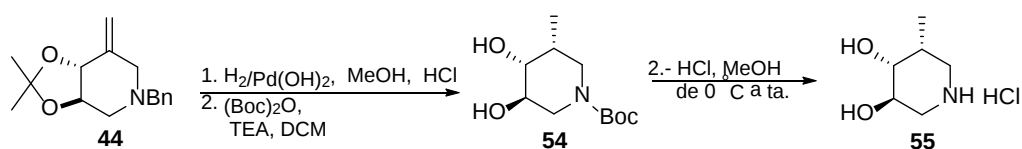
Esquema 15. Síntesis de la 5-hidroxi-*epi*-isofagómina

Para sintetizar a la *meso*-des(hidroximetil)-desoxinojirimicina **53**, se llevó a cabo la inversión de la configuración del alcohol secundario **50** mediante una reacción de Mitsunobu. La esterificación de Mitsunobu en el compuesto **50**, seguido de la escisión del *p*-nitrobenzoato y la desprotección del acetónido en **52**, así como su *N*-desbencilación proporcionaron el compuesto **53** como clorhidrato (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis del derivado 53

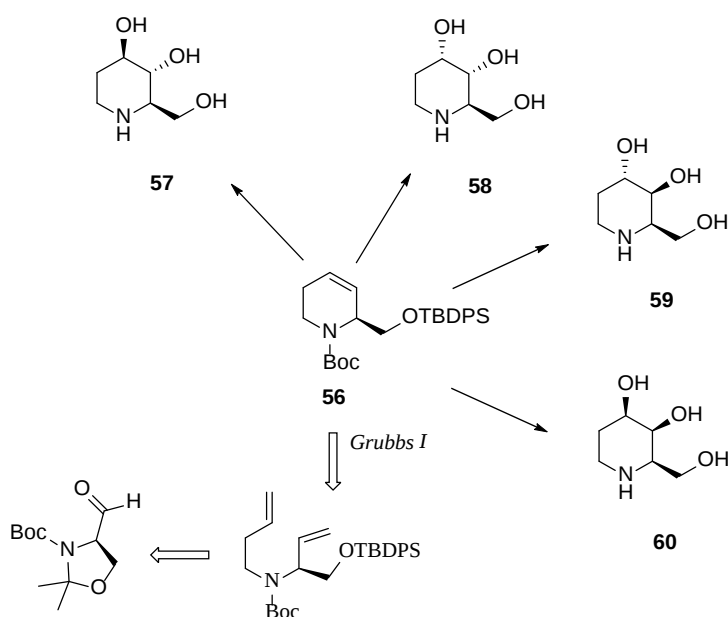
Finalmente, la hidrogenación catalítica de **44**, y la *N*-desbencilación así como la remoción del acetónido proporcionó al compuesto **55** en una relación 4 : 1 (determinado por RMN). Las aminas libres no pudieron ser separadas, así que se convirtieron a los correspondientes *N*-Boc derivados y posteriormente **54** se transformó al clorhidrato **55** (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis del clorhidrato 55

La reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM por sus siglas en inglés) también ha sido una reacción clave para la formación de piperidinas insaturadas, y para acceder a una pequeña colección de iminoazúcares. Por ejemplo, Takahata²⁸ y colaboradores lograron la síntesis asimétrica de la D-fagomina **57** y sus tres isómeros a partir de la 1,2,5,6-tetrahidropiridina **56** que se construyó mediante metátesis de cierre de anillo (97% de rendimiento) con el catalizador de Grubbs I. Luego, Empleando diversos métodos para la oxidación del doble enlace en el compuesto **56** lograron acceder a los productos **57**, **58**, **59** y **60** (Esquema 18).

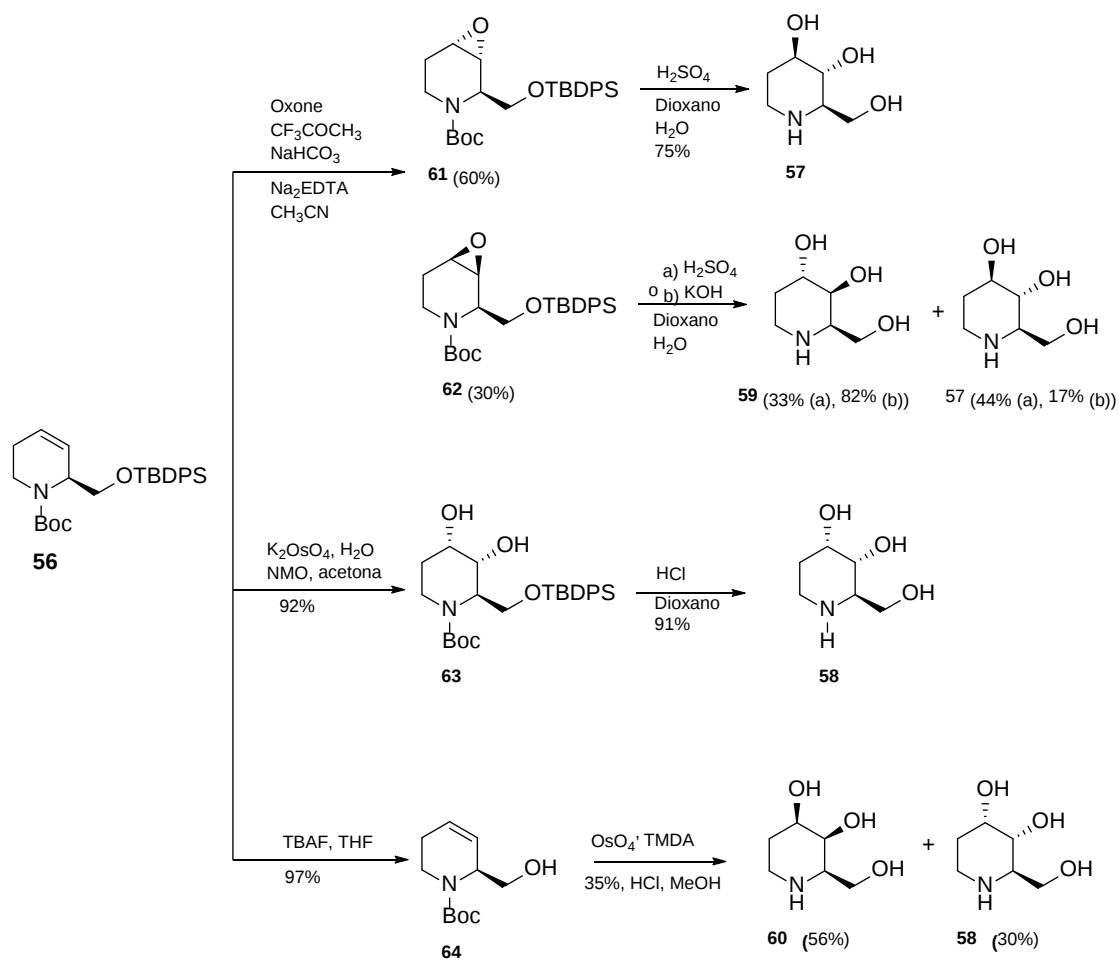
²⁸ (a) Banba C. Y.; Abe, H.; Nemoto A.K.; Adachi I.; Takahata H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 817; (b) Takahata H.; Banba Y.; Ouchi H.; Nemoto H.; Kato A.; Adachi I. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3603.



Esquema 18. Síntesis de diversos aza-azúcares a partir de **56**

Para preparar al compuesto **59**, se llevó a cabo la epoxidación del doble enlace en **56** con Oxone® que rindió a los epóxidos **61** *anti* 60% y **62** *syn* 30%. La posterior hidrólisis ácida de **61** produjo la fagomina **57** en un 75% de rendimiento, mientras que la hidrólisis ácida del esteroisómero *syn* **62** generó la mezcla de D-fagomina y de la 3,4-di-*epi*-fagomina en un rendimiento total de 77%, en una proporción **57:59** = 1.3:1. Interesantemente bajo condiciones básicas, la hidrólisis se vio favorecida hacia la formación de la 3,4-di-*epi*-fagomina en una proporción **57:59** = 0.2:1.

Por otro lado la dihidroxilación de **56** y la posterior desprotección de **63** en medio ácido condujeron a **58** (3-*epi*-fagomina) como único producto en un 91% de rendimiento. Finalmente, la dihidroxilación de **64** con tetraóxido de osmio y su posterior desprotección condujo a la mezcla de productos de **60** (56%) y **58** (30%) con solo una moderada selectividad hacia la formación de la D-4-*epi*-fagomina **60** (Esquema 19).



Esquema 19. Síntesis Total de la D-fagomina y sus esteroisómeros

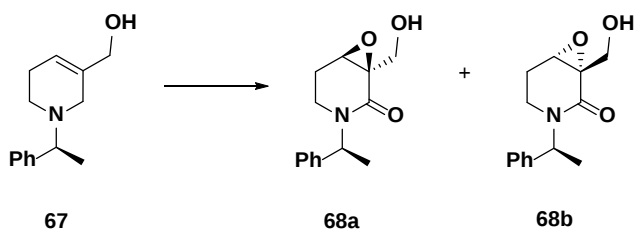
Estos antecedentes y la estrategia desarrollada por nuestro grupo de investigación con clorito de sodio como agente oxidante nos llevó a plantearnos este proyecto dirigido a la aplicación de una nueva oxidación *tándem* de aminas alílicas terciarias para llevar a cabo la síntesis de ambos enantiómeros de la 5-hidroxiisofagomina **1a-b**.

OBJETIVO GENERAL

Síntesis no racémica de la 5-hidroxiisofagomina.

OBJETIVOS PARTICULARES

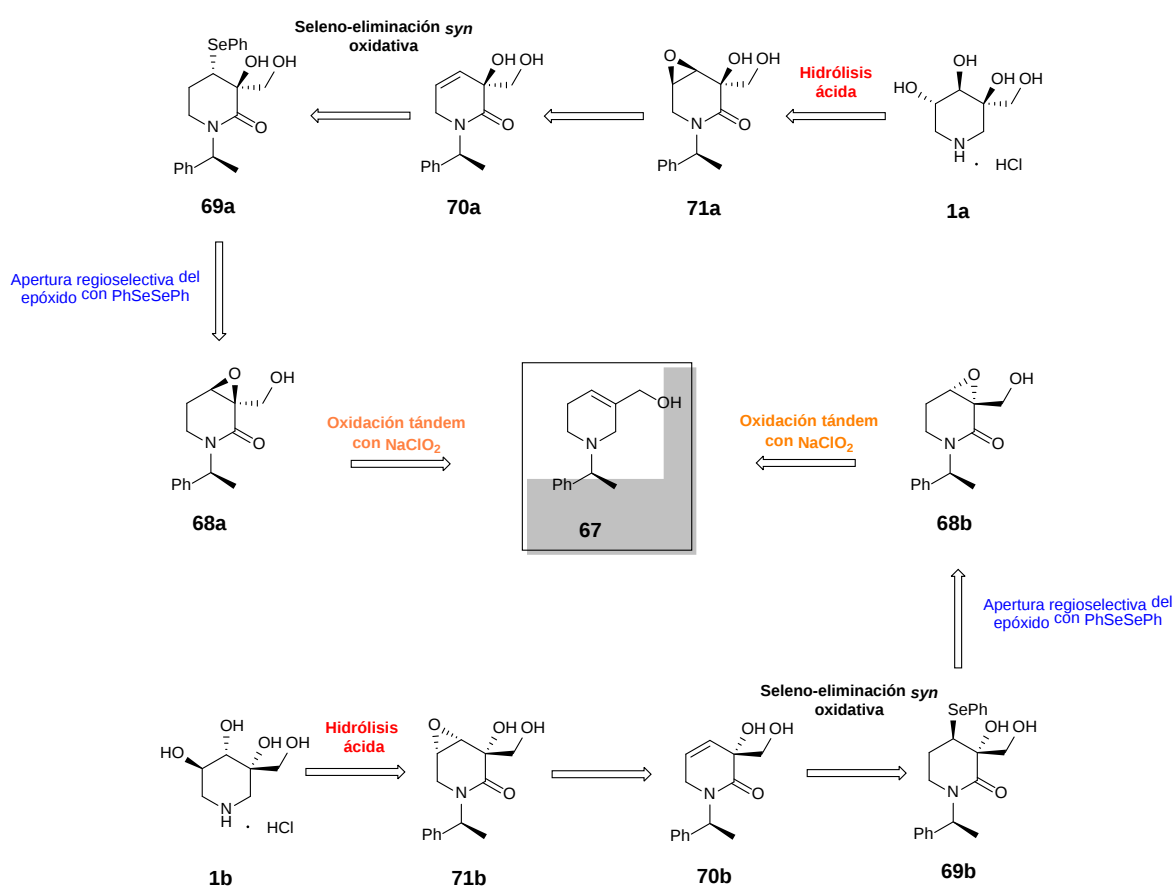
- Emplear la reacción de oxidación *tándem* de aminas alílicas terciarias en presencia de NaClO_2 para la obtención de 2,3-epoxiamidas a partir de una alílpiperidina.



- Lograr la apertura regioselectiva del anillo oxiránico con PhSeSePh .
- Comprobar la efectividad de nuestro método oxidativo en la seleno-eliminación de los compuestos órgano-selenados hacia la síntesis de ambos enantiómeros de la 5-hidroxiisofagomina.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para lograr nuestro objetivo utilizaríamos dos nuevas aplicaciones del NaClO_2 en síntesis orgánica: (i) la preparación de 2,3-epoxiamidas a partir de aminas alílicas terciarias, (ii) y la eliminación oxidativa de selenio en compuestos organoselenados, para lo cual nos planteamos el siguiente plan retrosintético (Esquema 20).



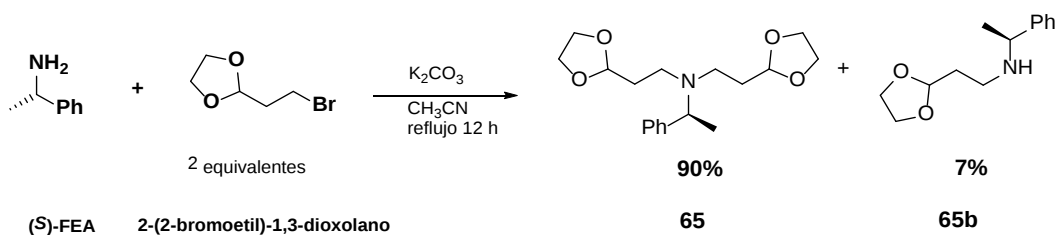
Esquema 20. Mapa retrosintético para la obtención de los iminoazúcares **1a** y **1b**

En el cual uno de los pasos clave para lograr la estereoquímica adecuada de ambos enantiómeros de la 5-hidroxiisofagomina fue la apertura del epóxido **71a** y **71b** en

medio ácido que permitiría orientar a los grupos hidroxilo de las posiciones C4 y C5 *trans* respecto a los diastereoisómeros **1a** y **1b**.

Como podemos observar el epóxido **71a** provendría del alcohol alílico **70a** que a su vez se prepararía a partir de la reacción de seleno-eliminación aplicando nuestro método oxidativo en **69a**, este se generaría por la apertura nucleofílica del anillo oxiránico del compuesto **68a** debido al ion selenuro. La epoxiamida **68a** se prepararía bajo el protocolo de doble oxidación tandem de amins alílicas terciarias con NaClO₂ a partir de la alilpiperidina **67** derivada de la (S)-FEA que se utiliza como fuente nitrogenada y de quiralidad.

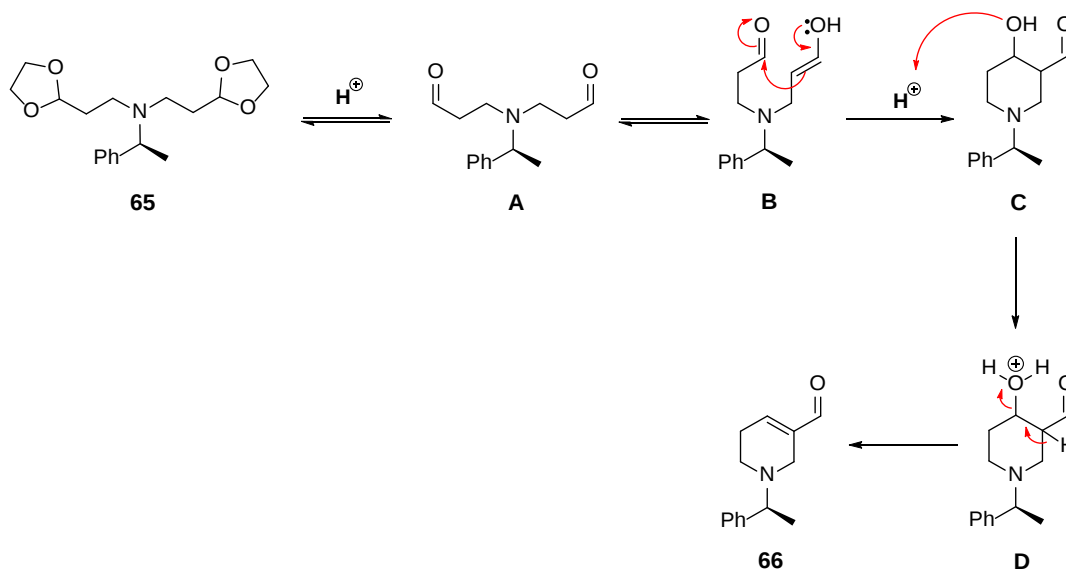
La obtención de las epoxiamidas **68a** y **68b** se realizó conforme lo reportado previamente por nuestro grupo de investigación; es decir, la síntesis inicia a partir de la alquilación de la (S)-FEA y el 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano en presencia de carbonato de potasio (K₂CO₃) a reflujo por un periodo de 12 horas, al cabo de las cuales se obtuvo la amina terciaria **65** en un 90% de rendimiento (Esquema 21).



Esquema 21. Alquilación de la (S)-FEA

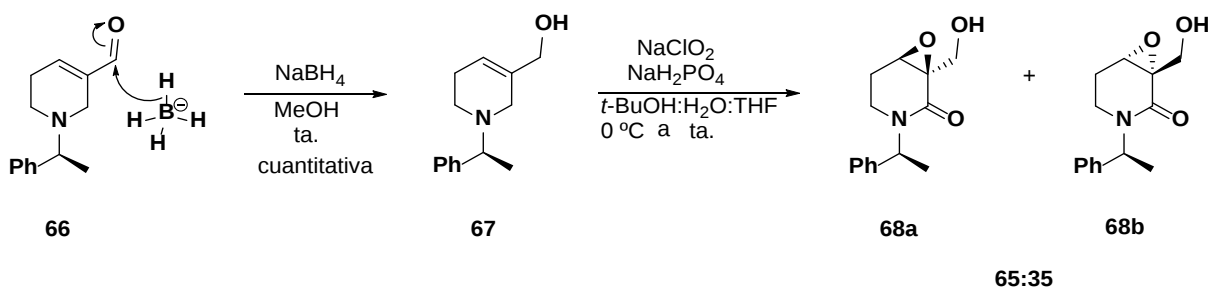
La preparación de esta amina terciaria con dos grupos acetales incorporados permitió llevar a cabo la construcción del anillo piperidínico. La hidrólisis ácida de los acetales en **65** con HCl 5N generó el di-aldehído **A** que se condensó intramolecularmente formando el aldol cíclico **C**. Debido a que el medio de reacción es fuertemente ácido se

produjo la subsecuente deshidratación del aldol **C** dando lugar a la formación del aldehído α,β -insaturado piperidínico **66** en rendimientos cuantitativos (Esquema 22).



Esquema 22. Construcción del anillo piperidínico a través de una condensación aldólica en medio ácido

La reducción del aldehído α,β -insaturado **66** se llevó a cabo con NaBH_4 en metanol a temperatura ambiente. En estas condiciones de reacción se necesita destacar que no se obtuvo el producto de adición-1,4 y solo se obtuvo el alcohol alílico **67** en rendimientos cuantitativos; el cual se utiliza para llevar a cabo la reacción de *doble oxidación tándem* sin necesidad de purificar (Esquema 23).



Esquema 23. Adición-1,2 selectiva de NaBH_4 y doble oxidación tándem con NaClO_2

Una vez obtenido el alcohol alílico **67** se realizó la oxidación *C-H/epoxidación del doble enlace* empleando NaClO_2 como agente oxidante, 2-metil-2-butenol como un agente captador de cloro y NaH_2PO_4 para garantizar un pH ligeramente ácido.

Como resultado obtuvimos el par de amidas glicídicas diastereoisoméricas en un rendimiento global del 80% y una relación 65:35 para **68a** y **68b** respectivamente. La determinación del rendimiento se llevó a cabo después de su purificación en columna cromatográfica y la relación diastereoisomérica se estableció mediante RMN de ^1H del crudo de reacción (Figura 11).

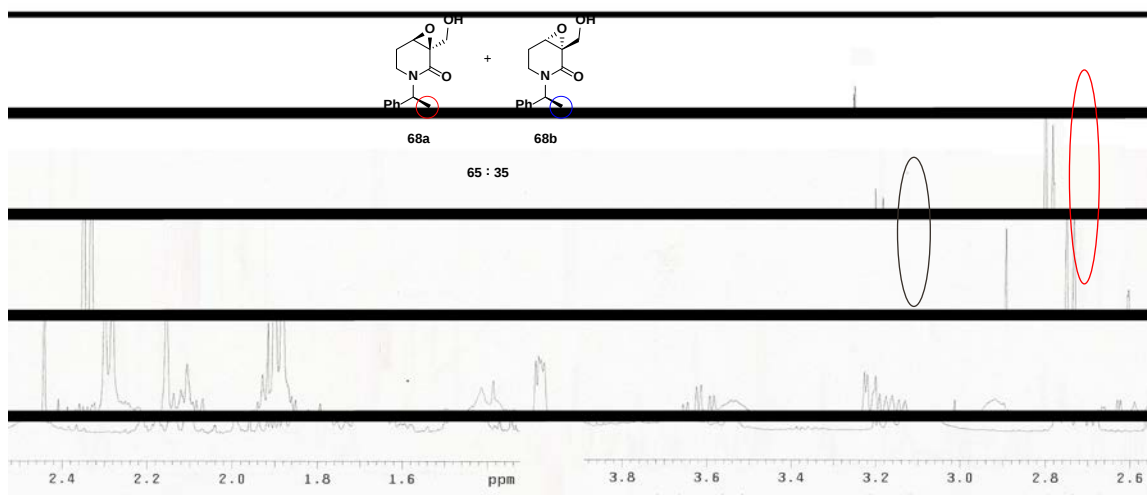
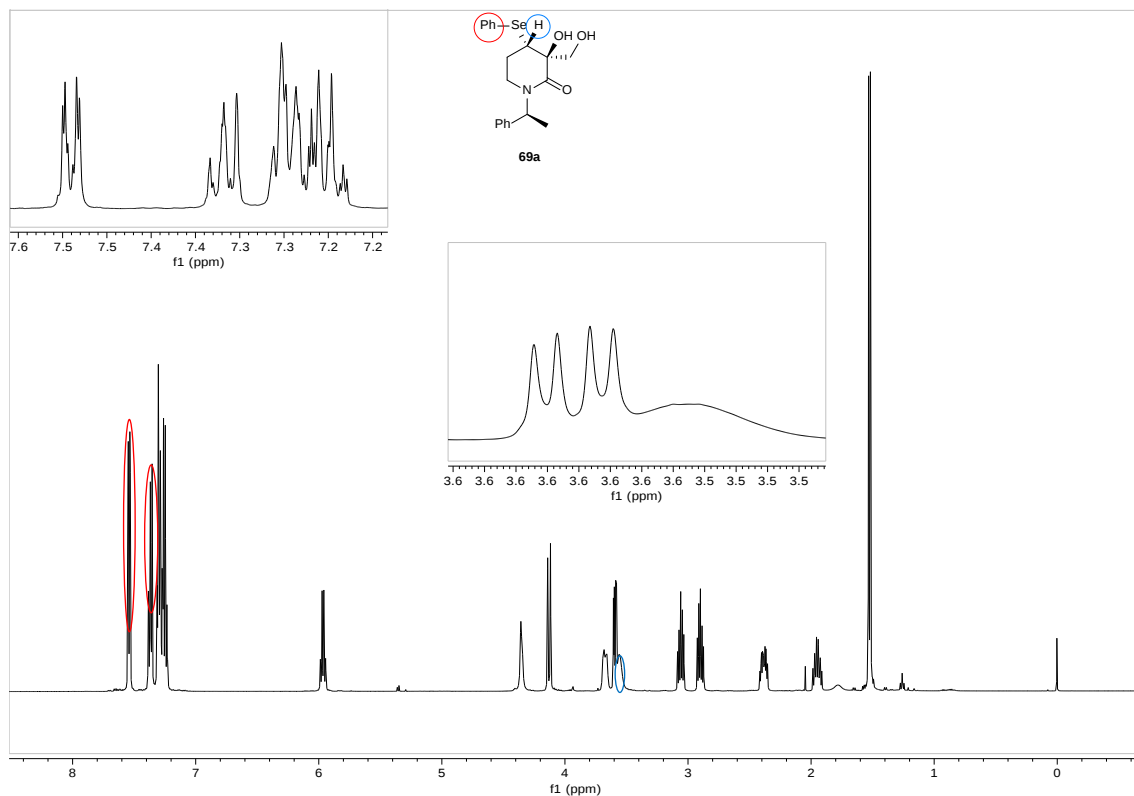
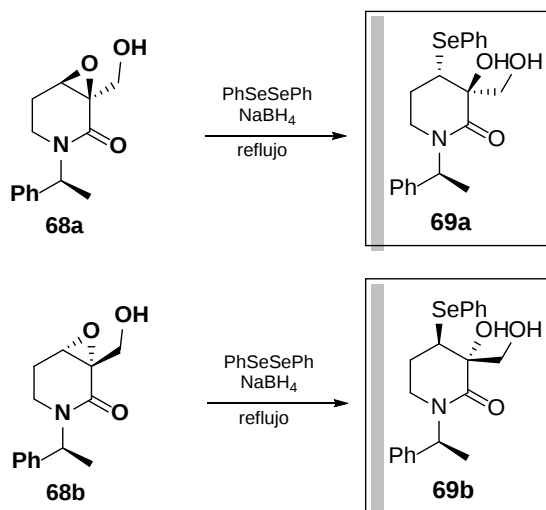


Figura 11. RMN de ^1H (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del crudo de reacción de la doble oxidación *tándem* con NaClO_2 de **68a-b**

Posteriormente, llevó a cabo la apertura del epóxido en ambas epoxiamidas con fenil-selenuro generado *in situ* a partir de difenil-diselenuro (PhSeSePh) y borohidruro de sodio (NaBH_4) en las condiciones descritas previamente en el trabajo de tesis de licenciatura del Q. Cristhian Dionisio Contreras²⁹ logrando obtener por separado y para cada diastereoisómero bajo las mismas condiciones de reacción, los compuestos

²⁹ Dionisio C.; Tesis de licenciatura BUAP, 2013.

organoselenados **68a** (57.5%) y **68b** (53.7%) respectivamente. La apertura del anillo oxiránico transcurre de forma regioselectiva observándose la incorporación del grupo PhSe en el carbono menos sustituido (Esquema 24).



Los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **69a** y **69b** confirmaron lo antes dicho; observando en ~ 7.5 ppm una señal propia de los hidrógenos aromáticos y en ~ 3.6 ppm una señal doble de dobles correspondiente al hidrógeno unido al átomo de carbono en el que se incorporó el grupo PhSe (Figura 12).

La seleno-eliminación oxidativa se llevó a cabo con NaClO_2 como agente oxidante y NaH_2PO_4 para garantizar un medio ligeramente ácido. Los primeros ensayos (monitoreados por TLC), se detuvieron una vez que observamos la desaparición de la materia prima; sin embargo, el análisis por RMN de ^1H del crudo de reacción no reveló la existencia de hidrógenos vinílicos como era de esperarse; en su lugar se observó la permanencia de los hidrógenos aromáticos del grupo PhSe observándose a ~ 7.6 ppm y desplazándose de 3.55 ppm a ~ 4.8 ppm la señal múltiple del hidrógeno unido al átomo de carbono que contiene el grupo PhSeO **69c** (Figura 13, Esquema 25).

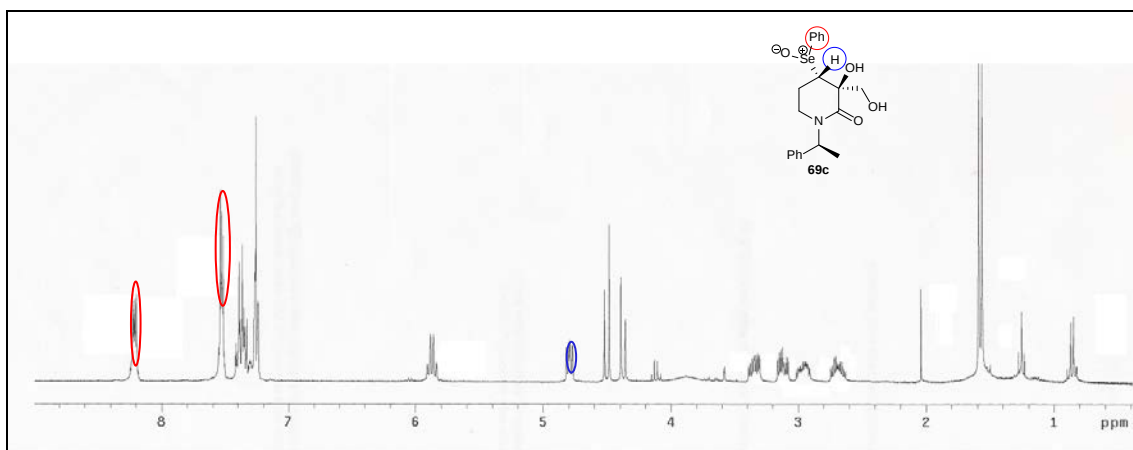
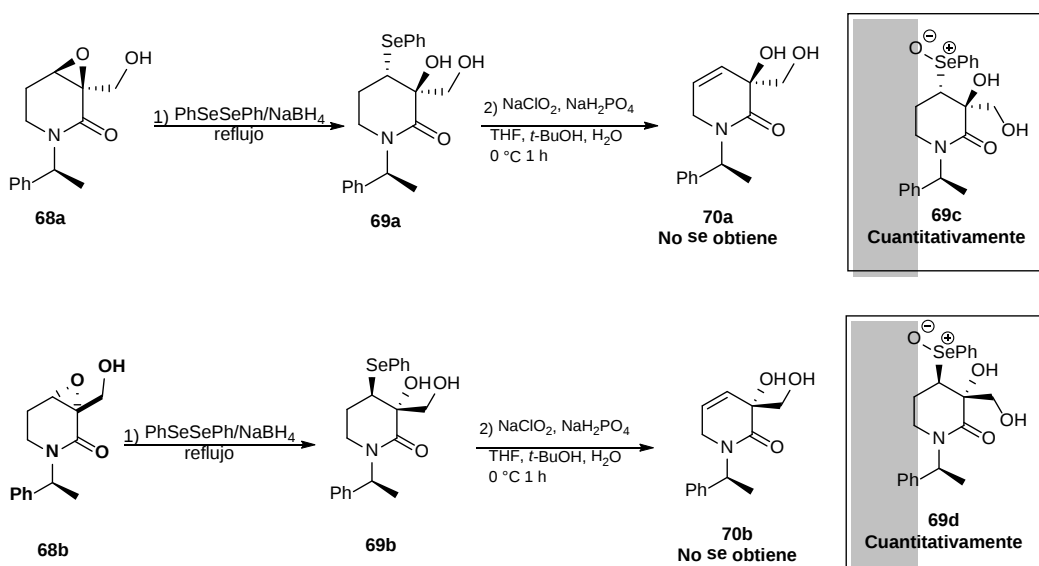


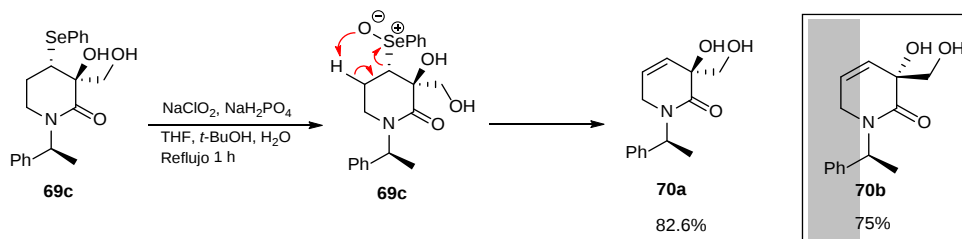
Figura 13. RMN de ^1H (CDCl_3/TMS , 300 MHz) de **69c**



Esquema 25. Seleno-eliminación oxidativa

Como se observa en el esquema 25, la reacción de seleno-eliminación no procedía bajo este esquema de trabajo, en cambio obteníamos los selenóxidos **69c** y **69d** en rendimientos cuantitativos, por lo cual nos enfocamos a encontrar las condiciones necesarias para la eliminación del selenio.

Frecuentemente el grupo PhSe se oxida hacia la formación del selenóxido correspondiente y pocas veces se aísla debido a la eliminación espontánea y directa *in situ* hacia la formación del alqueno incluso a bajas temperaturas. Solo en algunos casos se necesita un incremento de la temperatura de reacción; en nuestro caso llevar la reacción a reflujo fue necesario para lograr la eliminación *syn* del selenóxido, obteniendo exclusivamente los alcoholes alílicos **70a** (82.6%) y **70b** (75%) respectivamente (Esquema 26, Figura 14).



Esquema 26. Seleno-eliminación oxidativa a reflujo

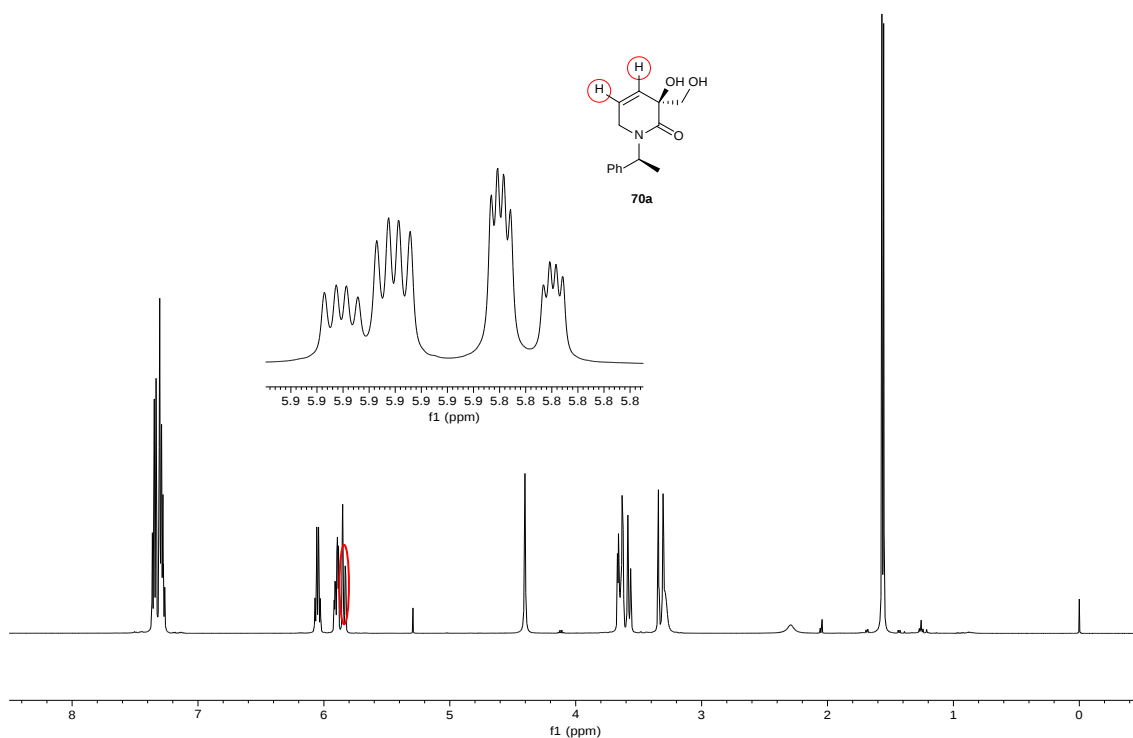
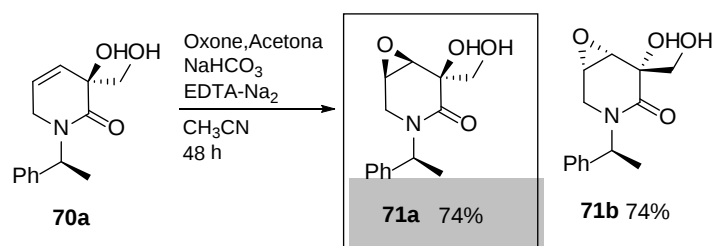


Figura 14. RMN de ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto **70a**

El espectro de RMN de ^1H de ambos productos de eliminación oxidativa de selenio, muestra la aparición de los hidrógenos vinílicos en ~ 5.9 ppm.

La epoxidación del doble enlace se llevó a cabo de acuerdo al protocolo reportado por Takahata³⁰ empelando Oxone[®] como agente oxidante y acetonitrilo como disolvente, utilizando cantidades catalíticas de acetona para generar dimetildioxirano (DMDO) *in situ* por medio de la oxidación de la acetona con peroximonosufato de potasio (Oxone[®]) obteniendo un solo diastereoisómero (productos **71a** y **71b**) para cada caso (Esquema 27).

³⁰ Takahata H.; Banba Y.; Sasatani M.; Nemoto H.; Kato A.; Adachi I. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8199.



Esquema 27. Epoxidación con Oxone®

La epoxidación *syn* de nuestros sustratos tiene el inconveniente de tardar 48 horas a temperatura ambiente para la conversión total de la materia prima en sus epóxidos correspondientes, sin embargo nos ofrece la obtención de un solo diastereoisómero (**71a** o **71b**) 74%, en cada caso sin necesidad de purificar hacia el siguiente paso de nuestra síntesis. En el espectro de RMN de ¹H de **71a** podemos observar la desaparición de los hidrógenos vinílicos del compuesto **70a** y la aparición de los hidrógenos base del epóxido en ~3.6 y ~3.4 ppm (Figura 15).

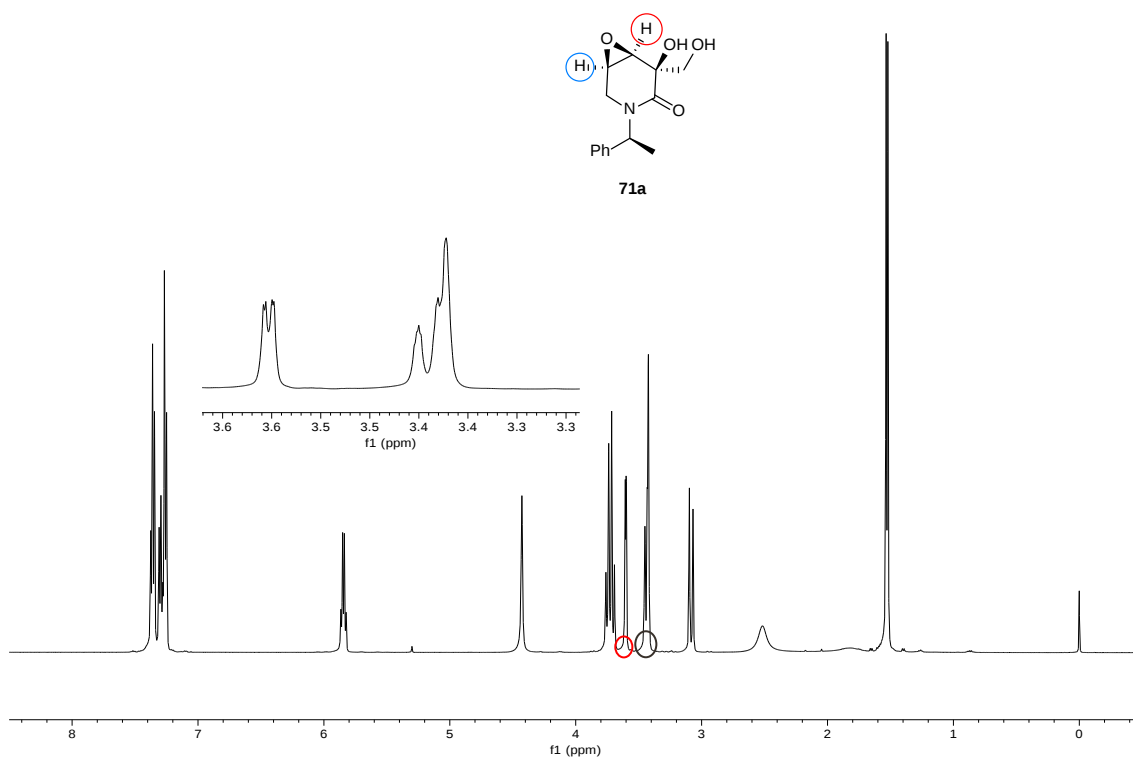


Figura 15. RMN de ¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto **71a**

En el experimento de RMN NOESY se observó un acoplamiento entre los hidrógenos del CH₂ exocíclico, los hidrógenos del metileno y los hidrógenos base del epóxido, lo cual evidencio que la epoxidación transcurrió con una completa estéreselectividad *syn*, motivo por el cual se asignó la configuración relativa *syn* respecto al OH en el carbono 3 de **71a** (Figura 16).

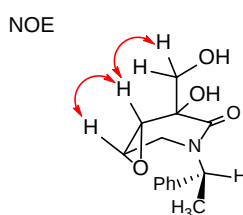
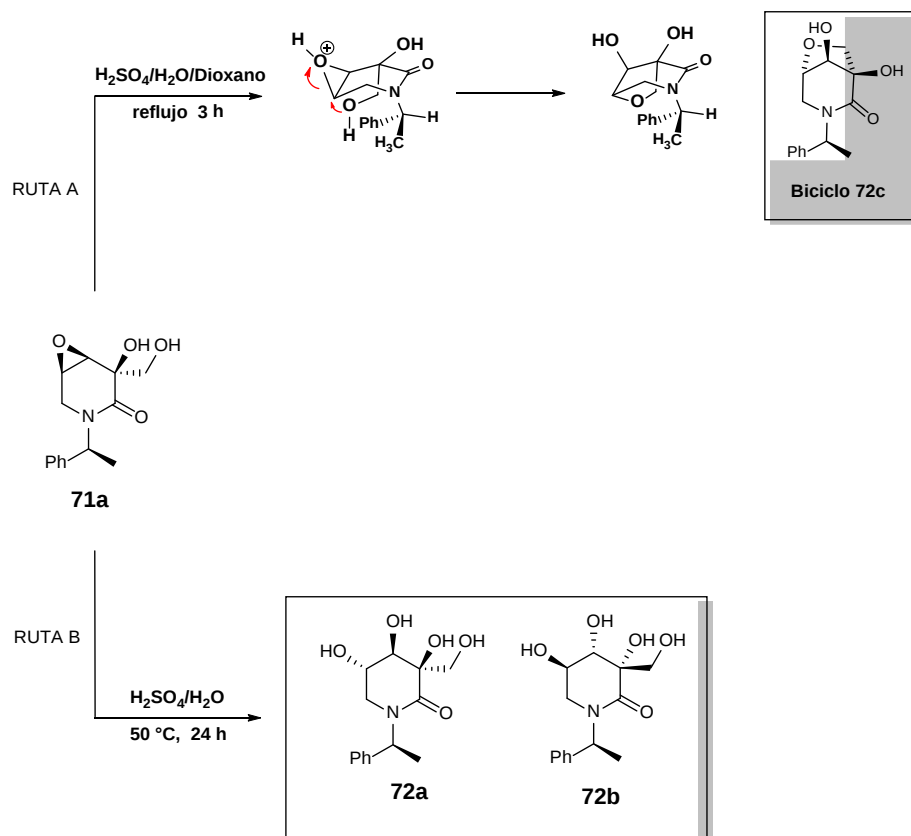


Figura 16. Acoplamientos H-H observados en RMN, experimento NOESY

Sabiendo que el anillo oxiránico reacciona con agua en medio ácido para formar glicoles de estereoquímica *anti*, nos dimos a la tarea de buscar las condiciones adecuadas para la apertura de estos compuestos, que nos permitirían acceder a la configuración absoluta deseada. El primer ensayo realizado se llevó a cabo siguiendo el protocolo de Takahata³¹ para la hidrólisis-desprotección de un precursor de la DNJ, el cual consistió en refluja el epóxido en una mezcla de H₂O:1,4-dioxano:H₂SO₄ por un periodo de 3 horas. Como puede verse en la RUTA A, en lugar del producto deseado, observamos la formación del biciclo **72c**. A esta temperatura de reacción los factores cinéticos así como la estereoquímica inherente de **71a** en la que el –OH primario y el epóxido se encuentran *anti*, promueven la apertura intramolecular del epóxido en la posición 5 (Esquema 28).

³¹ Takahata H.; Banba Y.; Sasatani M.; Nemoto H.; Kato A.; Adachi I. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8199.



Esquema 28. Hidrólisis ácida de los epóxidos 71a-b

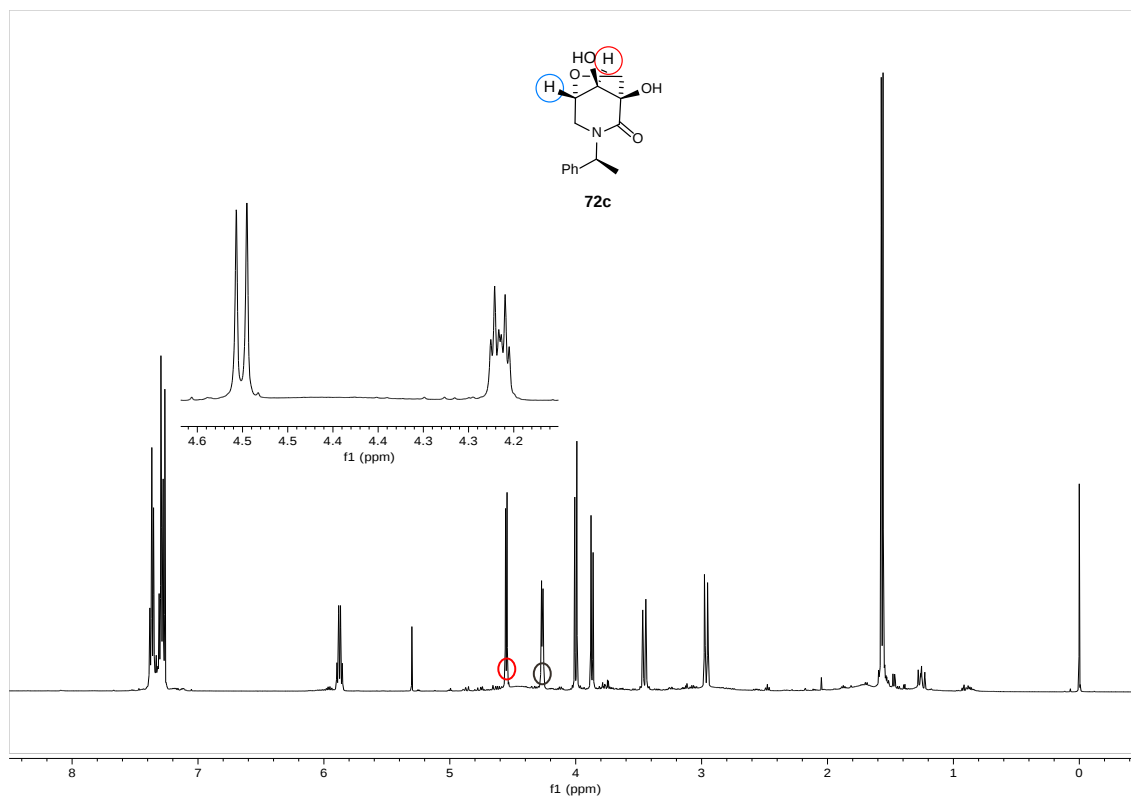
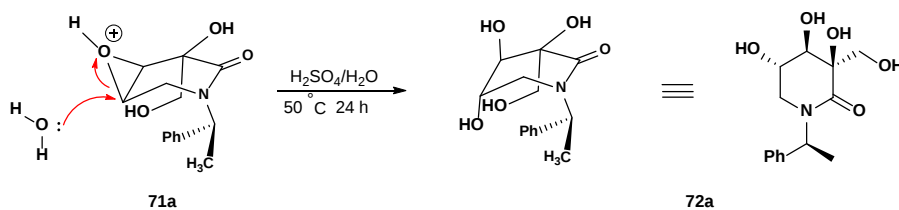


Figura 17. RMN de ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto 72c

Una reacción química puede proceder de forma cinética o termodinámica controlando variables como la temperatura y la concentración. Bajo esta premisa, para dirigir el curso de la reacción hacia la formación del tetra-ol **72a**, se realizaron dos modificaciones al protocolo inicial: (i) prescindimos del 1,4-dioxano y sólo empleamos $\text{H}_2\text{O}:\text{H}_2\text{SO}_4$ como medio de reacción; (ii) llevamos a cabo la reacción a temperatura ambiente. Después de 24 horas de reacción no se observó la formación de producto alguno y recuperamos la materia prima **71a**.

Controlando la temperatura a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas (RUTA B, para cada epóxido por separado) observamos exclusivamente la formación de los tetra-oles **72a** y **72b**. Si bien el tiempo de reacción es prolongado, nuestra metodología ofrece la ventaja de ocupar solo agua como medio de reacción y sin necesidad de purificar, con la obtención de los productos **72a** y **72b** (Esquema 29, Figura 18).



Esquema 29. Mecanismo de la hidrólisis ácida de los epóxidos **71a** y **71b**

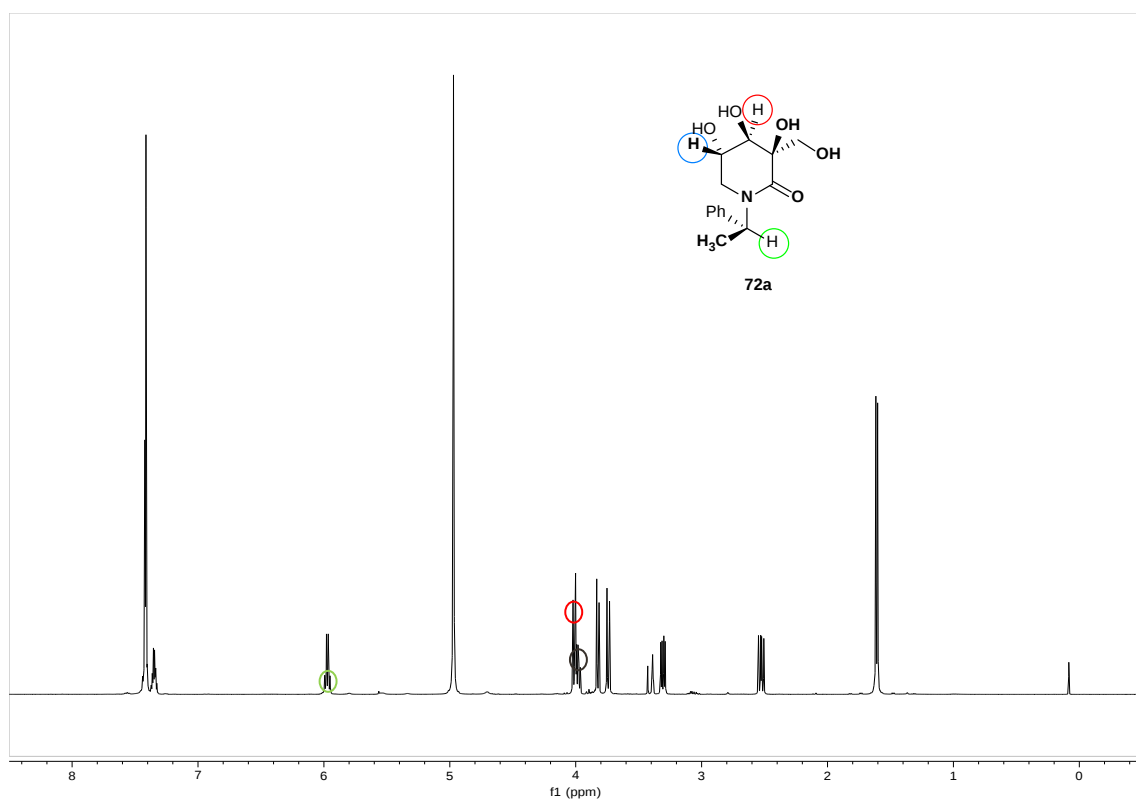


Figura 18. RMN de ^1H ($\text{CD}_3\text{OD/TMS}$, 500 MHz) del compuesto **72a**

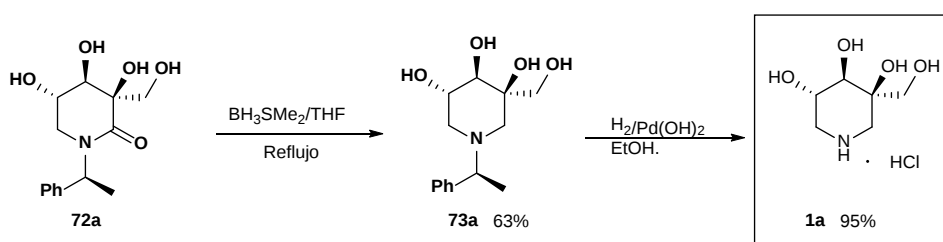
Finalmente, se llevó a cabo la reducción de la piperidona **72a** a la piperidina correspondiente **73a** empleando sulfuro de dimetilborano (BH_3SMe_2) en THF (Esquema 30). El espectro de RMN de ^1H muestra que la señal cuádruple del hidrógeno del auxiliar quiral en **72a** se desplaza de ~ 6 ppm a ~ 3.6 ppm; esto constituye una señal inequívoca de la conversión de la amida a la amina correspondiente³² (Figura 19).

³²Rodríguez, V.; Sánchez, M.; Quintero L.; Sartillo-Piscil F. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1809.



Figura 19. RMN de ^1H (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del compuesto **73a**

Posteriormente se removió el grupo bencilo mediante hidrogenación catalítica (H_2 - $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$) en condiciones ácidas para obtener el clorhidrato correspondiente **1a** (Esquema 30).



Esquema 30. Obtención final de los Iminoazúcares **1a-b**

En la figura **20** se observa el espectro de RMN de ^1H del compuesto final; los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados por Pandey.³³

³³ Pandey G.; Bharadwaj K. C.; Khan, M. I.; Shashidhara K. S.; Puranik V. G.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2587.

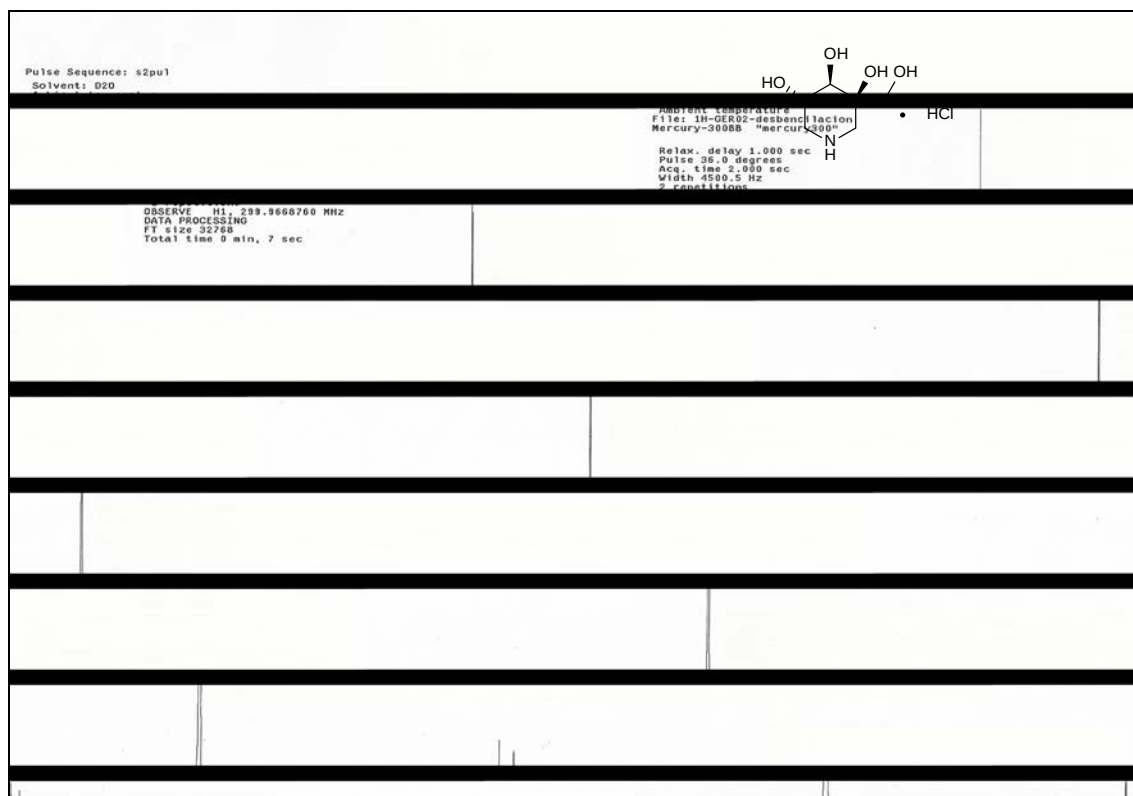


Figura 20. RMN de ^1H (CDCl_3/TMS , 300 MHz) del iminoazúcar **1a**

CONCLUSIONES

En el presente trabajo reportamos la síntesis total no racémica de un iminoazúcar de la isofagomina, la cual es un potente inhibidor de la biosíntesis de glicolípidos. Esta síntesis resalta nuestro método de obtención de 2,3-epoxiamidas vía una oxidación *Tándem* de aminas alílicas terciarias usando NaClO_2 .

Adicionalmente reportamos el uso de NaClO_2 como agente oxidante en la reacción de seleno-eliminación, el cual representa un método sin precedentes.

Esta nueva estrategia sintética de este iminoazúcar representa una metodología que es amigable con el medio ambiente, por lo tanto puede ser considerada como una contribución a la química verde.

PARTE EXPERIMENTAL

Todas las reacciones aquí descritas se efectuaron en una campana de extracción, algunas de ellas bajo atmósfera de argón y las que requerían el uso de disolventes anhidros se efectuaron utilizando disolventes previamente tratados bajo los procedimientos estándar.³⁴

Para el seguimiento y purificación de nuestros compuestos usamos diversas técnicas cromatográficas, como el monitoreo de las reacciones por TLC y cromatografía en columna e implementamos el uso de diversos reveladores para evidenciar la presencia de nuestros productos.

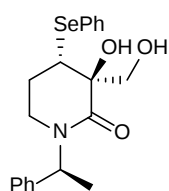
Los productos se caracterizaron por RMN de ^1H y ^{13}C usando CDCl_3 , MeOD y D_2O de acuerdo al experimento requerido para preparar las muestras, los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) a mayor frecuencia con respecto al TMS, las constantes de acoplamiento se expresan como (*J*) y están dadas en Hz. La multiplicidad de las señales en un espectro de RMN ^1H utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) multiple y (a) ancha.

Procedimiento general para la apertura del epóxido en amidas glicídicas.

En una matraz de 250 mL provisto de una barra magnética se preparó una solución de difenil diselenio (1.57 g, 5.0 mmol) en etanol absoluto (60 mL) a 0 °C, posteriormente se agregó NaBH_4 (0.68 g, 20.98 mmol) lentamente; una vez que la adición se completó

³⁴ Perrin D.; Amarego W.L. *Purification of Laboratory Chemicals* 3rd Ed. Pergamon Press **1989**.

la solución de la epoxiamida **68a** (2.07 g, 8.40 mmol) en etanol absoluto (5 mL) se agregó mediante transferencia por cánula. La solución resultante de color amarillo claro se llevó a reflujo hasta consumirse totalmente la materia prima y el disolvente se evaporó a presión reducida; acto seguido, se agregó agua destilada (30 mL) y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 50 mL); la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica en un sistema 60:40 (hexano/acetato de etilo) para dar los productos **60a** y **60b**.

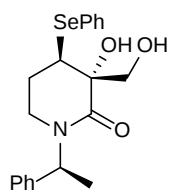


(3S,4S)-3-Hidroxi-3-(hidroximetil)-1-((S)-1-feniletil)-4-

(fenilselenil)piperidin-2-ona (**69a**). Líquido aceitoso amarillo claro,

57.5%; $[\alpha]_D^{25} = -174.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

1.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); 1.94 (dddd, $J = 14.4, 8.7, 6.9, 5.7$ Hz, 1H); 2.39 (dddd, $J = 14.1, 6.9, 6.0, 3.9$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J = 12.6, 6.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.06 (ddd, $J = 12.6, 6.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.28 (b, Hz), 5.96 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (m, 8H), 7.54 (m, 2H); **RMN** ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 15.0, 25.8, 39.8, 45.9, 50.9, 67.9, 73.9, 127.3, 127.7, 128.1, 128.6, 129.3, 134.9, 139.2, 171.5.



(3R,4R)-3-Hidroxi-3-(hidroximetil)-1-((S)-1-feniletil)-4-

(fenilselenil)piperidin-2-ona (**69b**). Sólido amarillo claro, 53.7%. Pf: 89-

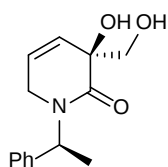
90 °C; $[\alpha]_D^{25} = -131.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃); **RMN** ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ :

1.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); 1.93 (ddt, $J = 14.1, 6.9, 5.1$ Hz, 1H); 2.42 (dddd, $J = 14.1, 10.5, 6.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.77 (dt, $J = 12.6, 6.0$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J = 14.1, 8.7, 6.0$ Hz, 1H); 3.55 (m, 2H), 3.81 (dd, $J = 9.9, 3$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J = 11.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.41 (s,

1H), 6.0 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.30 (m, 8H), 7.60 (m, 2H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15.3, 25.0, 39.1, 46.0, 50.5, 67.8, 73.4, 127.2, 127.5, 128.1, 128.4, 128.6, 129.3, 134.8, 139.4, 171.5.

Eliminación del selenio con clorito de sodio

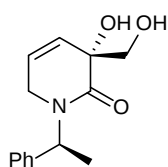
En una matraz de 250 mL provisto de una barra magnética se añadió el compuesto órganoselenado (1.2 g, 2.96 mmol) y el NaH_2PO_4 (4.08 g, 29.6 mmol) usando 39 mL de una mezcla de *t*-BuOH/THF/ H_2O (7:3:3) como disolventes de reacción. La mezcla reactante se mantuvo en agitación vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 minutos; posterior a esto, el agente oxidante NaClO_2 (0.64 g, 7.10 mmol) disuelto en 1.5 mL de agua destilada se agregó a la mezcla de reacción y se mantuvo en agitación por 20 minutos para luego llevarse a reflujo hasta la decoloración de la mezcla reactante (aprox. 15 minutos). Las fases se separaron y a la fase acuosa se le hicieron extracciones con EtOAc (3 x 50 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , y el disolvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna cromatográfica para obtener el producto **70a** y **70b**.



(S)-3-Hidroxi-3-(hidroximetil)-1-((S)-1-feniletíl)-1,6-dihidropiridin-

2(3H)-ona (**70a**). Aceite café claro, 82.6%; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -171.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 3.33

(dt, $J = 18.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.67 (ddd, $J = 18.6, 4.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.12 (b, 1H), 5.83 (ddd, $J = 9.9, 2.4, 1.2$ Hz, 2H), 5.91 (ddd, $J = 9.9, 4.2, 2.1$ Hz, 1H), 6.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.33 (m, 5H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15.0, 42.7, 51.2, 68.7, 71.0, 124.2, 127.0, 127.3, 127.7, 128.7, 138.9, 170.9.



(*R*)-3-Hidroxi-3-(hidroximetil)-1-((*S*)-1-feniletil)-1,6-dihidropiridin-

2(3*H*)-ona (**70b**). Sólido amarillo claro 75%. Pf: 95-96 °C; $[\alpha]_D^{25} = -$

291.9 ($c = 1.0$, CHCl_3); **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (d, $J = 6.9$

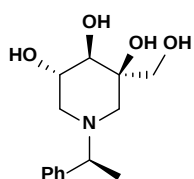
Hz, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.12 (b, 1H), 5.88 (m, 2H), 6.10 (c, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H); **RMN** ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 15.8, 14.2, 50.6, 68.5, 71.3, 123.8, 126.9, 127.4, 127.5, 128.5, 139.1, 171.0.

Procedimiento general para la epoxidación-hidrólisis y reducción del carbonilo de amida

En una matraz de 250 mL provisto de una barra magnética se adicionó el alcohol alílico (**70a**) (0.585 g, 2.36 mmol), la epoxidación se llevó a cabo de acuerdo al protocolo de Takahata,³⁰ el cual consiste en empelar Oxone[®] como agente oxidante y acetonitrilo como disolvente, utilizando cantidades catalíticas de acetona para generar dimetildioxirano (DMDO) *in situ* por medio de la oxidación de la acetona con peroximonosufato de potasio (Oxone[®]) durante 48 horas, obteniendo exclusivamente el epóxido **71a**, el cual se utilizó para la siguiente reacción sin necesidad de purificar. Así, el epóxido obtenido se puso en agitación con 16.6 mL de agua destilada a 0 °C y se añadieron 1.6 mL de H_2SO_4 . La mezcla resultante se llevó a 50 °C durante 24 h y después se hicieron extracciones con EtOAc a la fase acuosa (10 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el crudo del tetraol (**72a**), como un sólido café claro que se usó en la siguiente reacción sin necesidad de purificar.

El crudo obtenido se puso en solución de THF anhidro (5 mL), y una vez que alcanzó la temperatura a reflujo se añadió gota a gota el agente reductor BH_3SMe_2 (2M en THF,

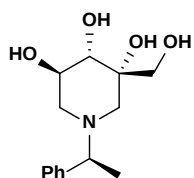
9.2 mL, 18.4 mmol), y se mantuvo a reflujo durante 2 h; una vez finalizado el tiempo de reacción se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se añadió MeOH gota a gota para finalizar la reacción, el exceso de disolvente se evaporó a presión reducida y se purificó por columna cromatográfica para dar la correspondiente polihidroxipiperidina (**73a** y **73b**).



(3R,4R,5S)-3-(Hidroximetil)-1-((S)-1-feniletil)piperidin-3,4,5-triol

(**73a**). Aceite amarillo claro, 63%; $[\alpha]_D^{25} = + 11.2$ ($c = 0.78$, CHCl_3);

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 1.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.71 (t, 10.5, 1H), 2.11 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.16 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.70 (ddd, $J = 10.2, 9.3, 4.8$ Hz, 1H), 7.38 (m, 5H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_3OD) δ : 19.0, 56.6, 56.9, 65.0, 65.7, 70.8, 74.2, 76.2, 128.3, 128.9, 129.3, 142.9.



(3S,4S,5R)-3-(Hidroximetil)-1-((S)-1-feniletil)piperidin-3,4,5-triol

(**73b**). Aceite Amarillo claro. 61% $[\alpha]_D^{25} = + 11.2$ ($c = 0.78$, CHCl_3);

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ : 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.83 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.03 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J = 10.5, 4.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.49 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.63 (c, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.79 (ddd, $J = 10.2, 9.3, 4.8$ Hz, 1H), 7.23 (m, 5H); **RMN ^{13}C** (75 MHz, CD_3OD) δ : 19.0, 56.6, 56.9, 65.0, 65.7, 70.8, 74.2, 76.2, 128.3, 128.9, 129.3, 142.9.

Procedimiento general para la obtención del aza-azúcar

En una matraz de 50 mL provisto de una barra magnética se preparó una suspensión de Pd(OH)₂ sobre carbono (20%, 12.3 mg), **73a** (45.8 mg, 0.170 mmol), etanol (1.5 mL) y 8 gotas de HCl 5N. La mezcla de reacción se dejó bajo atmosfera de argón (100 psi). Después de 60 h se retiró de las condiciones de presión y se filtró con celita (y etanol como eluyente), el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el tetraol Aceite amarillo pálido, 95%; $[\alpha]_{25}^D = + 22.7$ ($c = 1.0$, MeOH). Los datos espectroscópicos concuerdan con los reportados por Pandey.³²

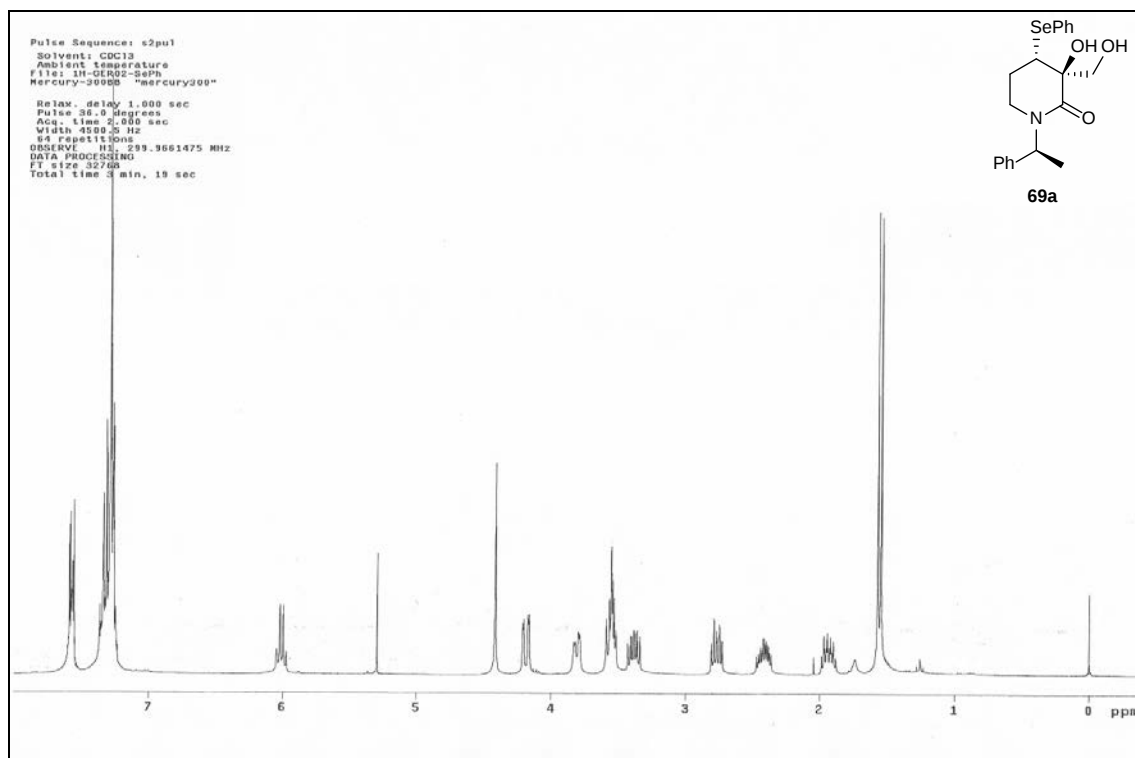
ESPECTROS

DE

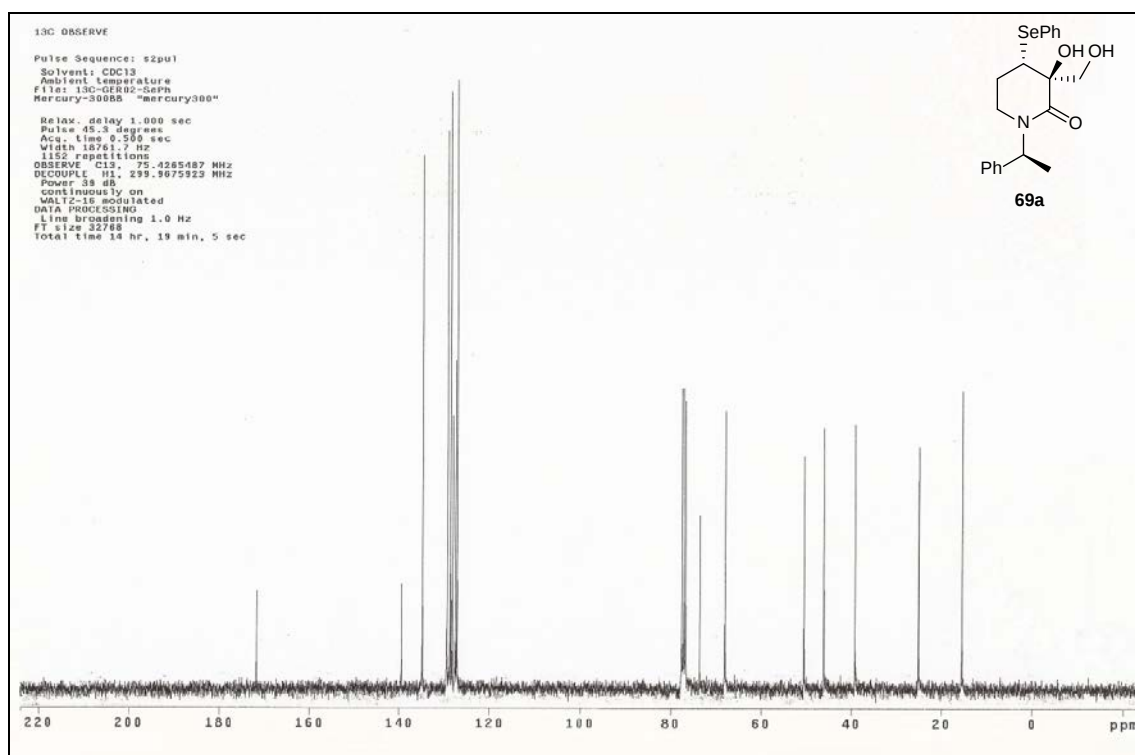
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

DE

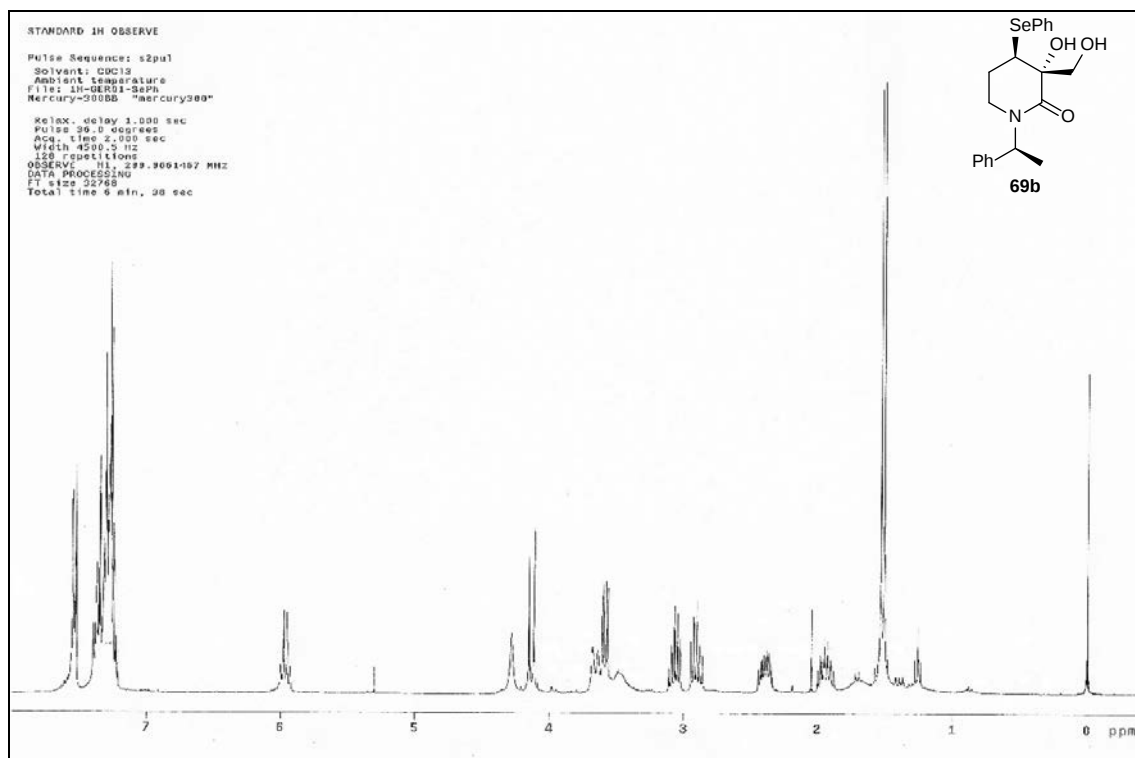
HIDRÓGENO Y CARBONO-13



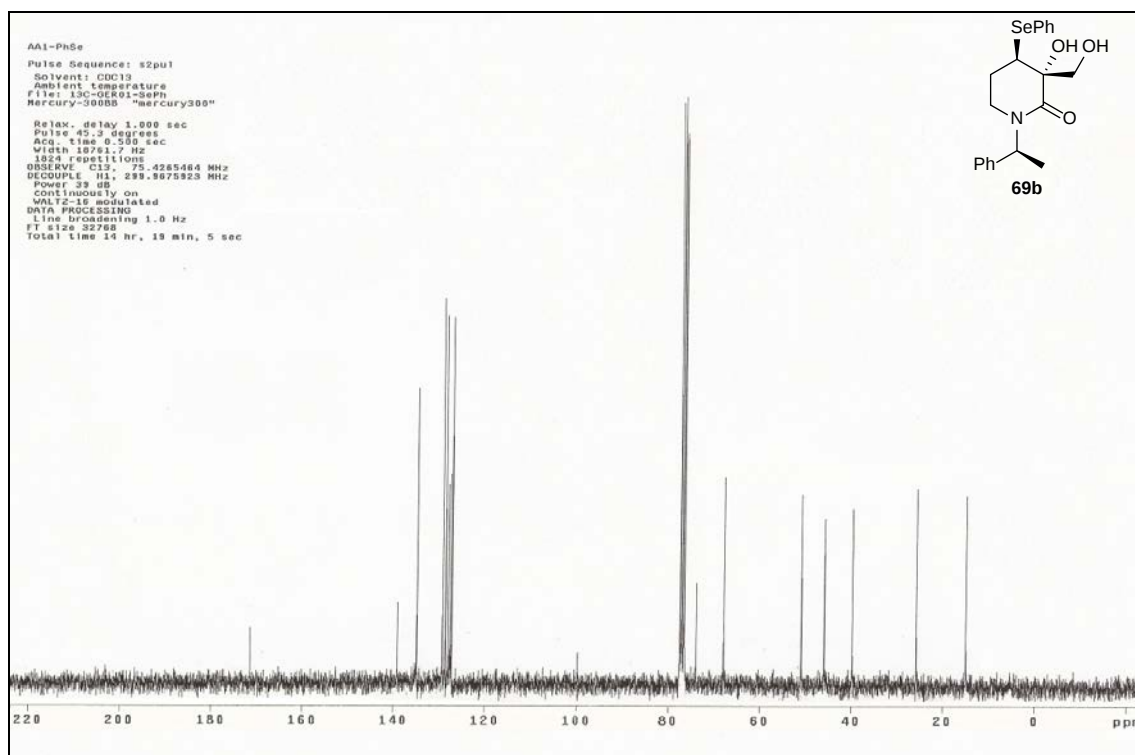
Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) de 69a



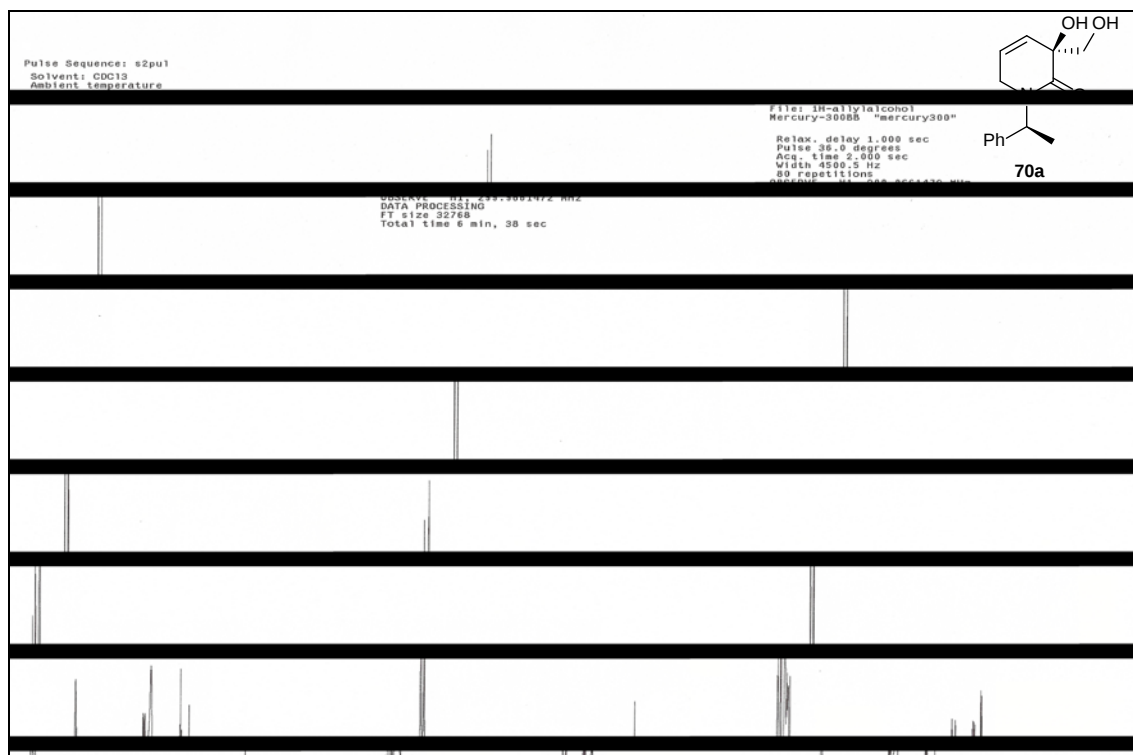
Espectro de RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) de 69a



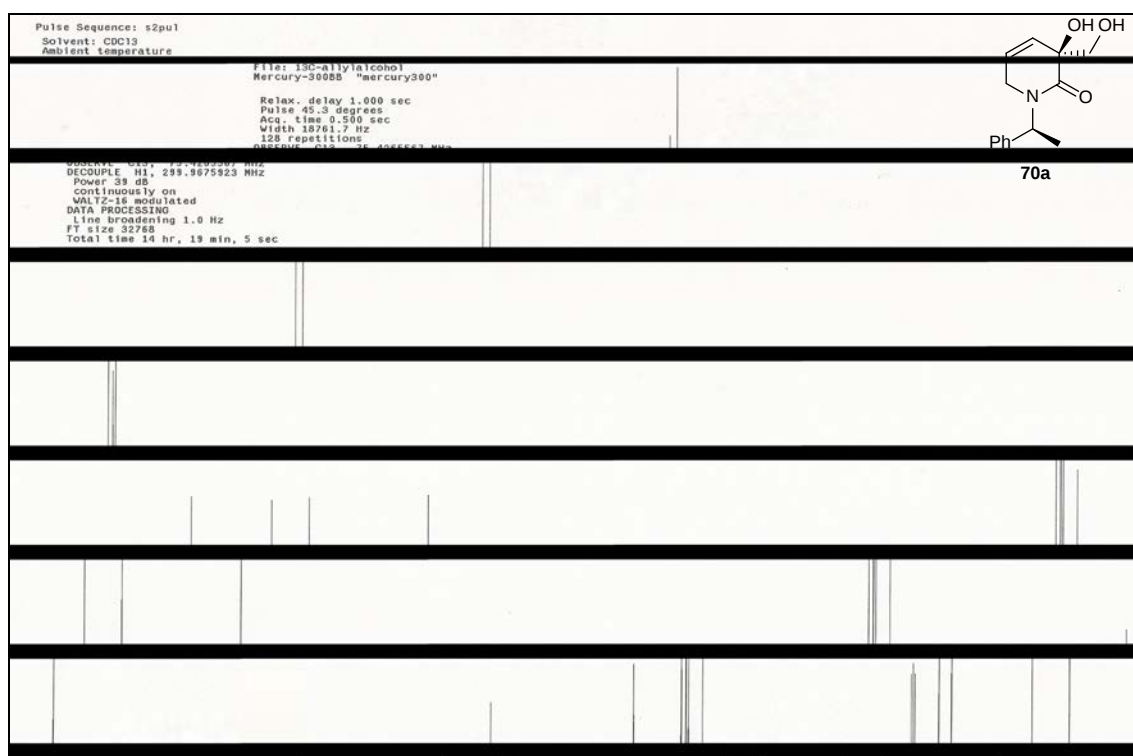
Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3) de **69b**



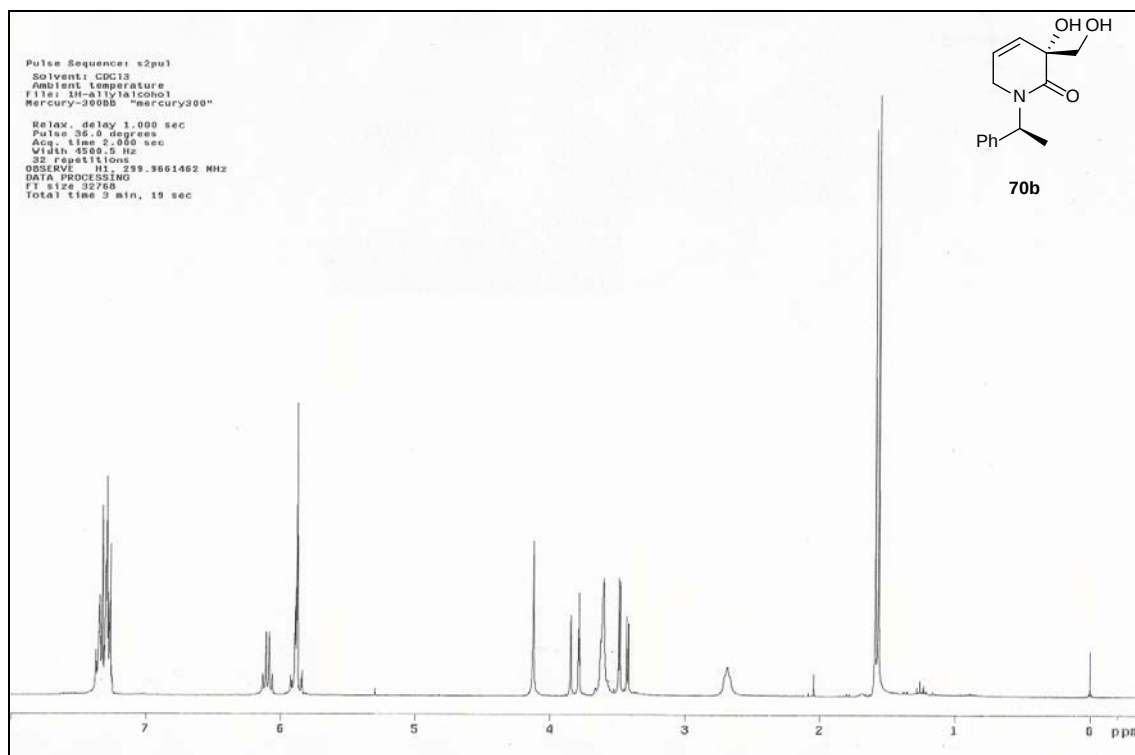
Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CDCl_3) de **69b**



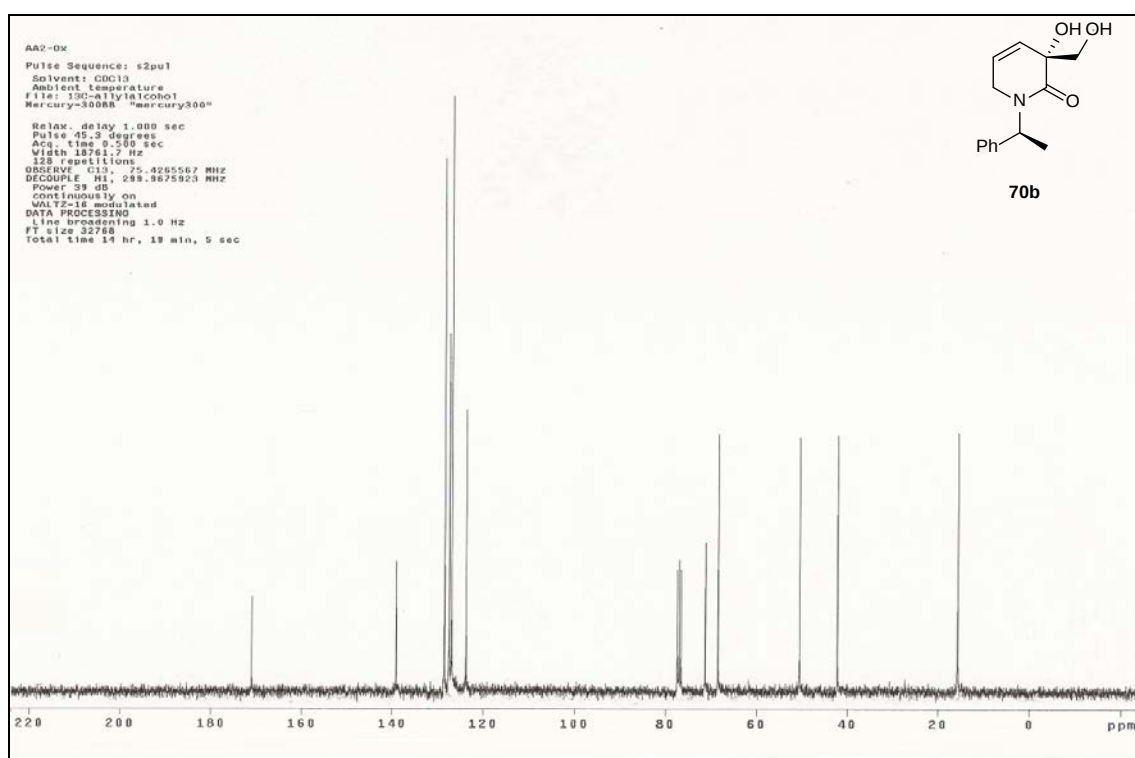
Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) de 70a



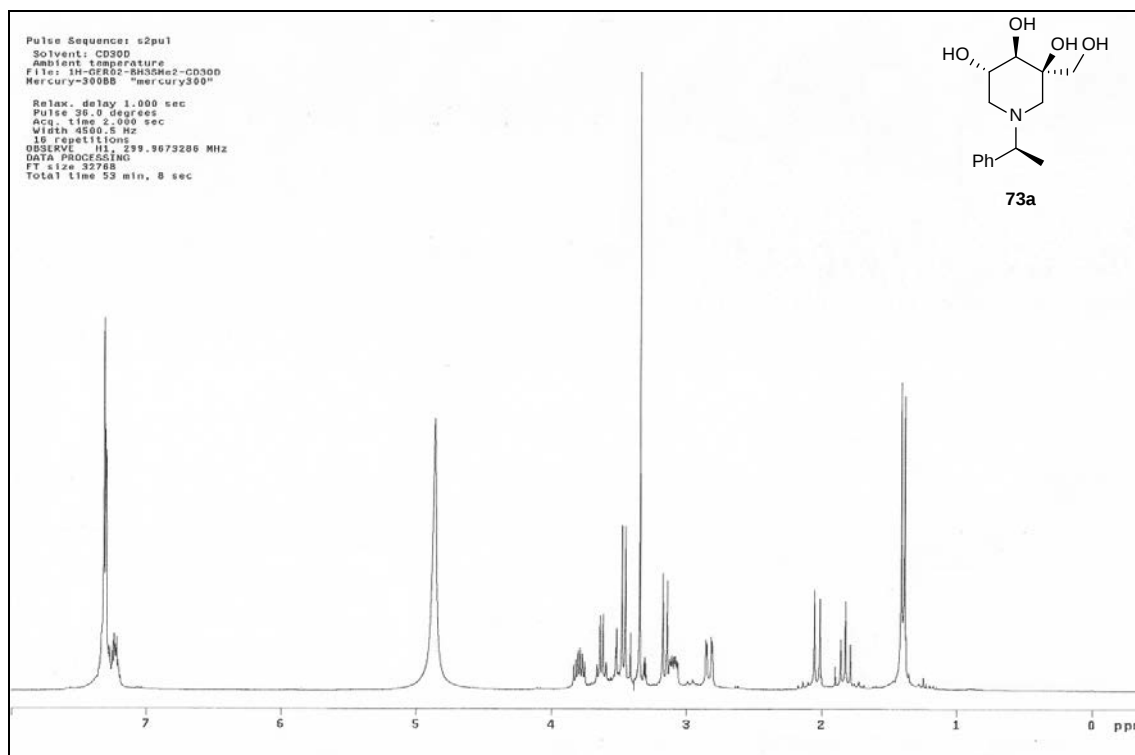
Espectro de RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) de 70a



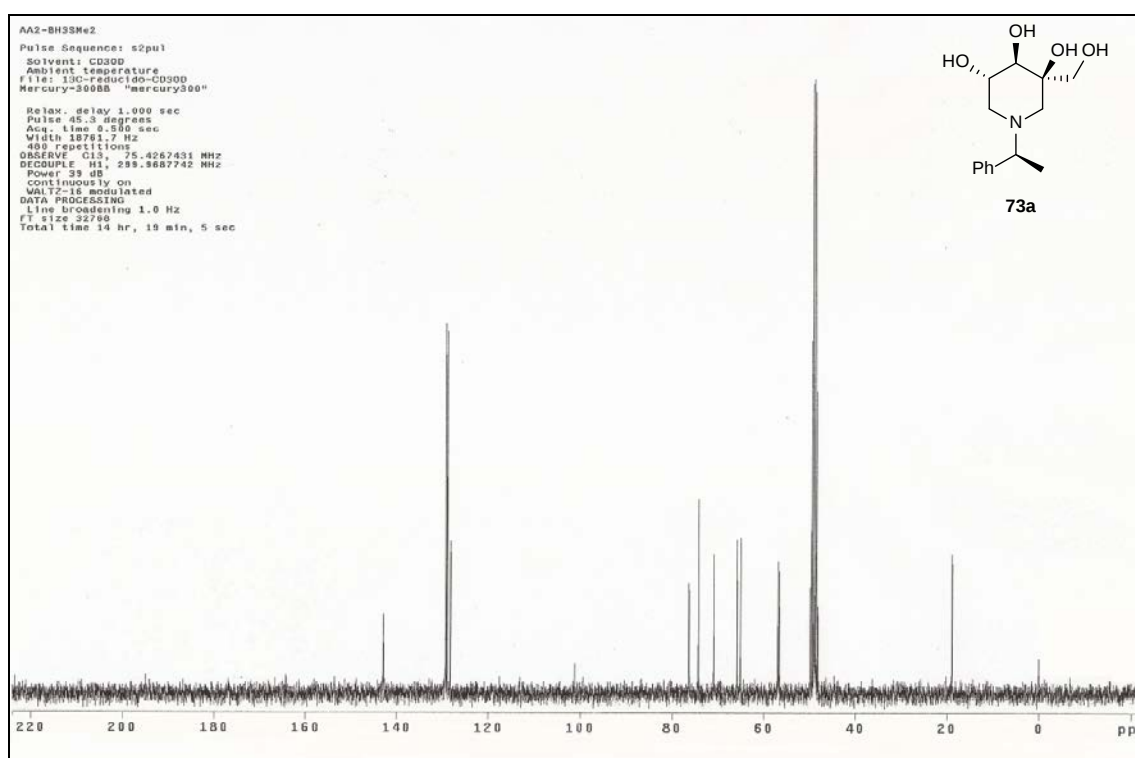
Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) de 70b



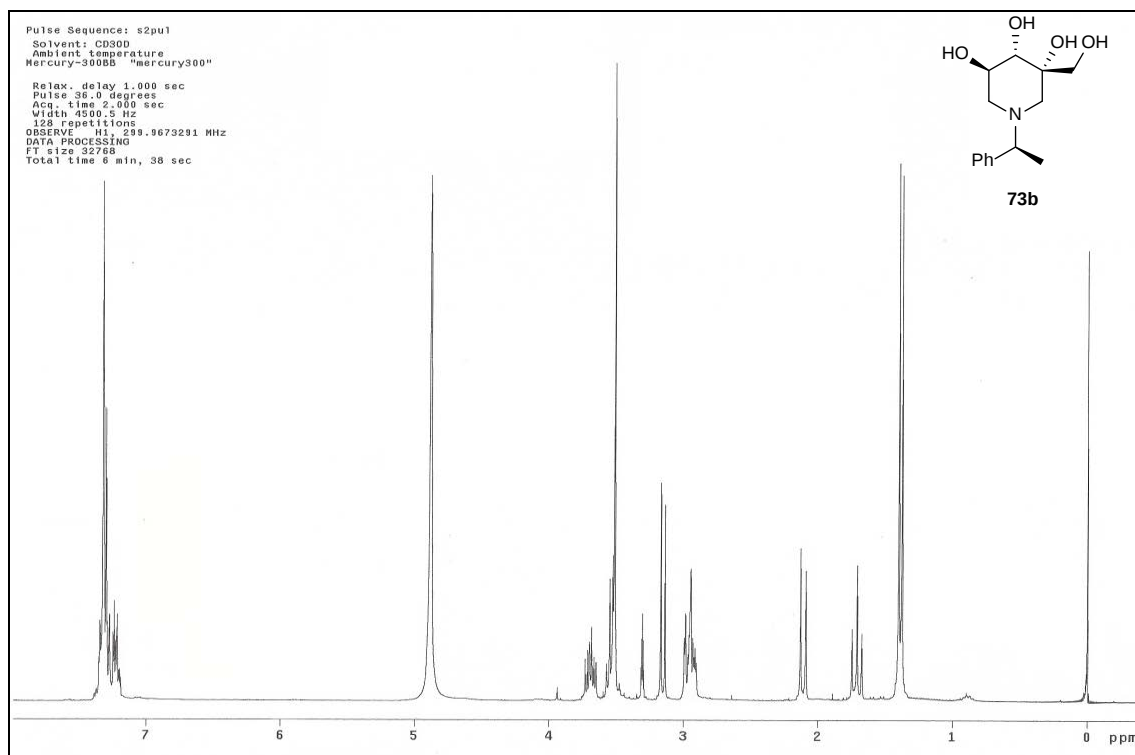
Espectro de RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) de 70b



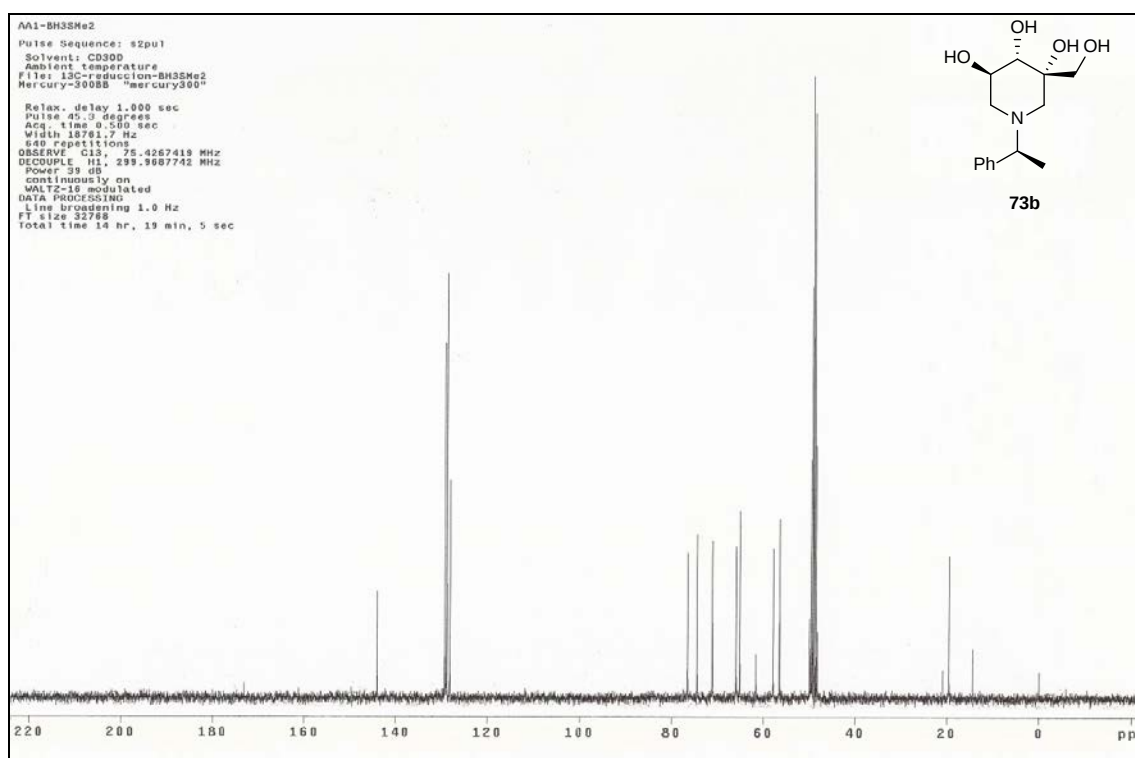
Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CD_3OD) de 73a



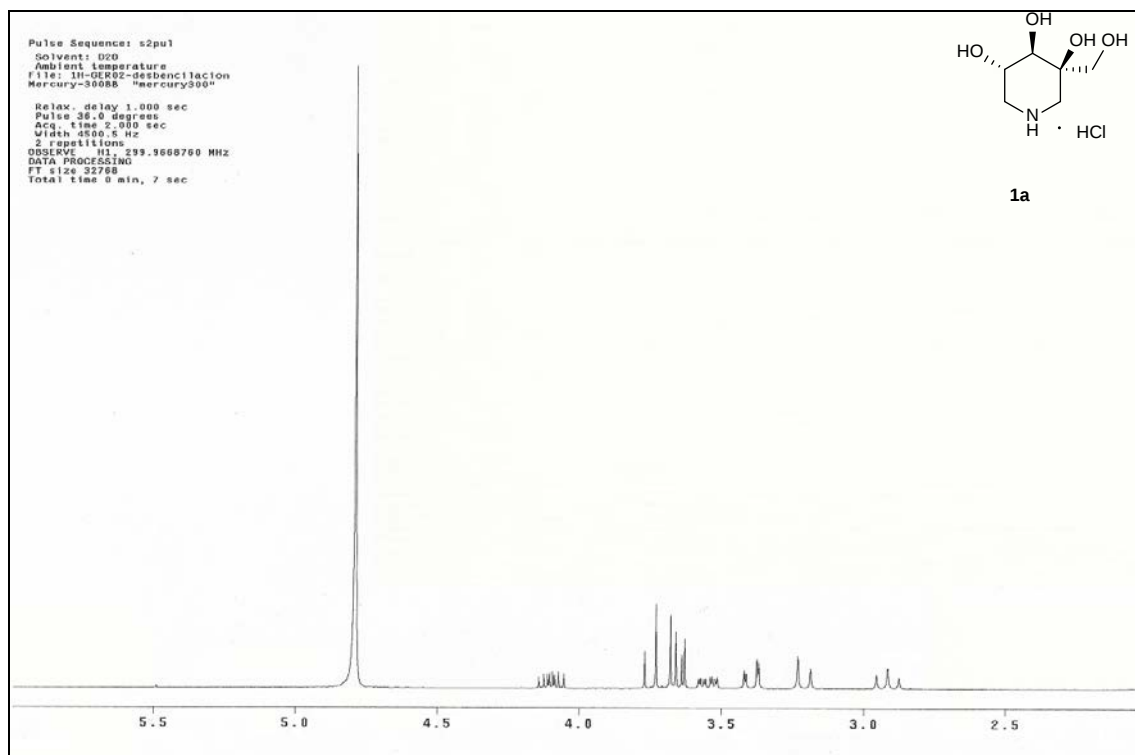
Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CD_3OD) de 73a



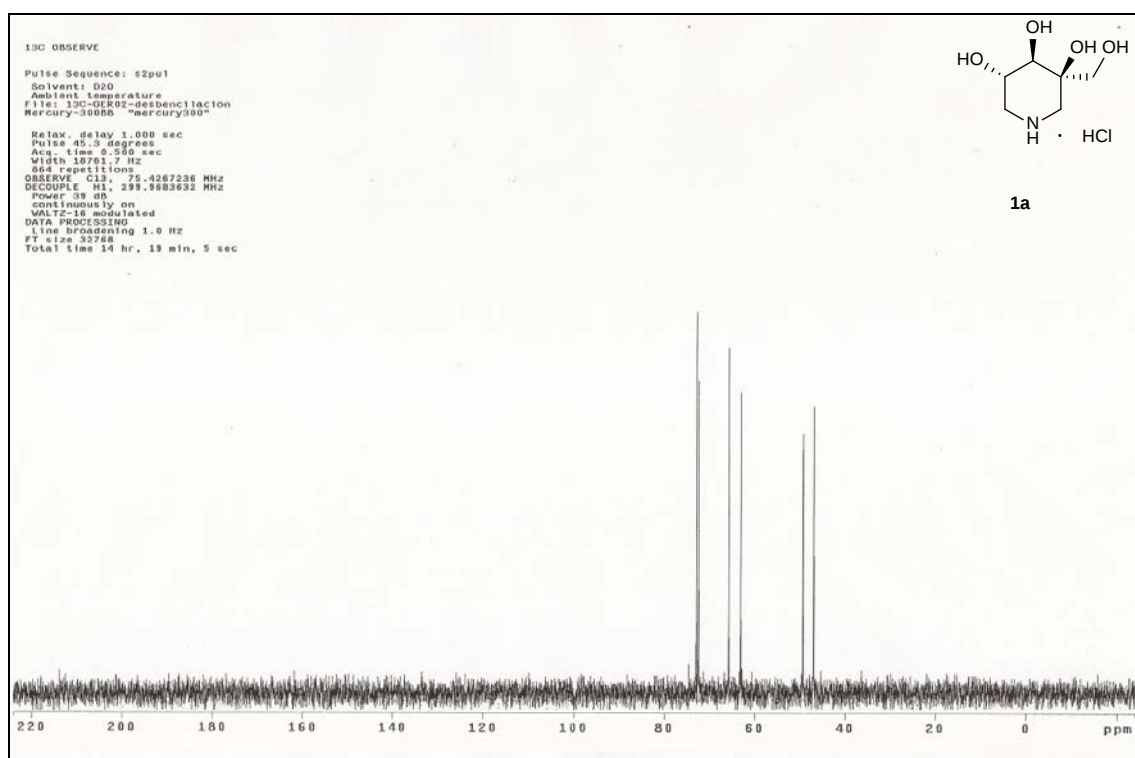
Espectro de RMN de ^1H (300MHz, CD_3OD) de 73b



Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, CD_3OD) de 73b



Espectro de RMN de ^1H (300MHz, D_2O) de 1a



Espectro de RMN de ^{13}C (75MHz, D_2O) de 1a.