



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y CENTRO DE QUÍMICA-INSTITUTO DE  
CIENCIAS**

**“SÍNTESIS TOTAL DE ALCALOIDES EXTRAÍDOS DEL *PIPER*”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
Maestría en Ciencias Químicas**

**PRESENTA  
LAURA YESENIA VÁZQUEZ AMAYA**

**DIRECTOR DE TESIS  
Dr. Fernando Sartillo Piscil**

**CODIRECTOR  
Dra. Leticia Quintero Cortés**

**H. Puebla de Zaragoza  
Diciembre 2019**

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. Con el apoyo de CONACyt (número de registro: 629935)

Agradezco a los miembros de la comisión revisora por sus valiosos comentarios:

Dr. Dino Gnecco Medina (CQ-BUAP)

Dr. Luis Ángel Polindara García (IQ-UNAM)

Dra. Sara Montiel Smith (FCQ-BUAP)

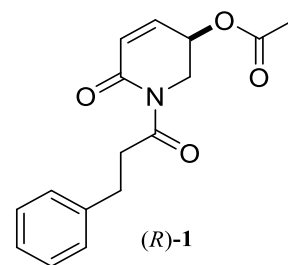
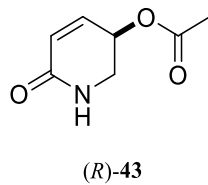
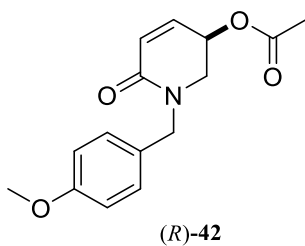
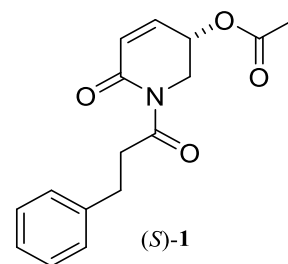
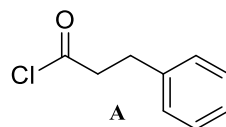
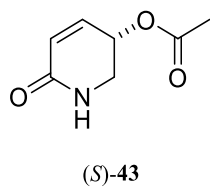
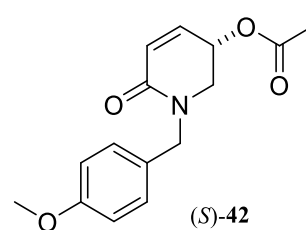
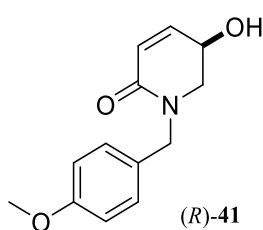
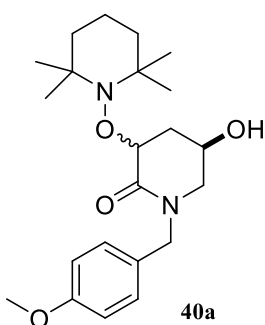
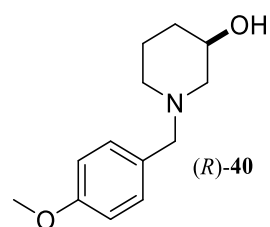
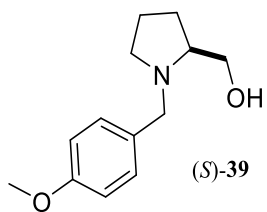
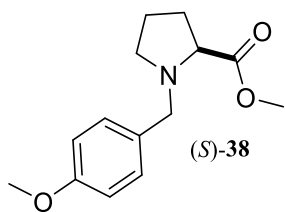
Dr. Joel Luis Terán Vázquez (CQ-BUAP)

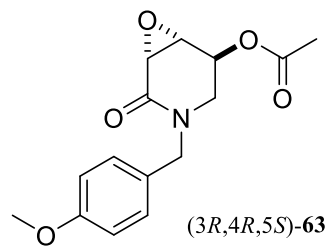
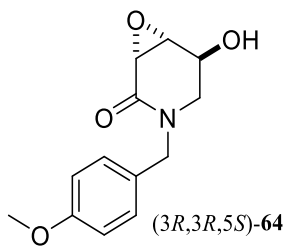
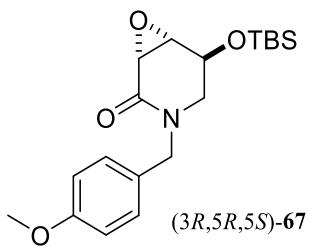
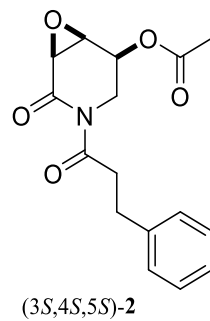
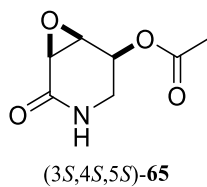
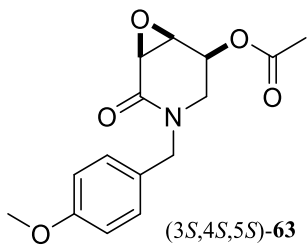
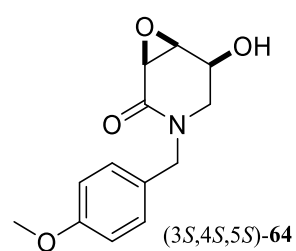
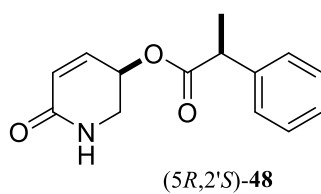
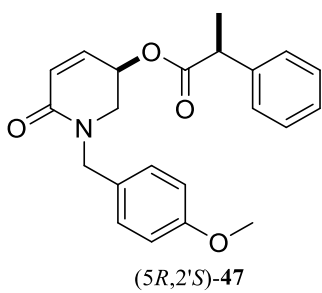
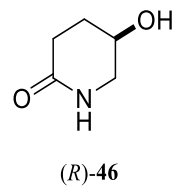
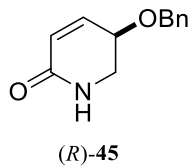
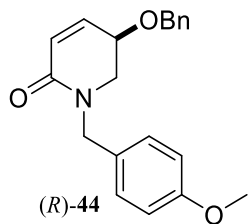
## ÍNDICE

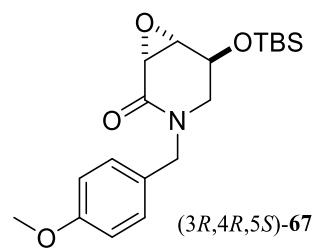
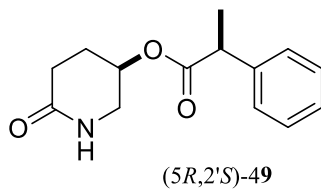
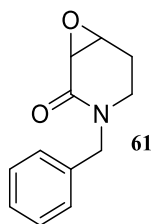
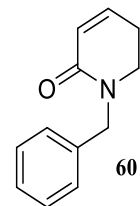
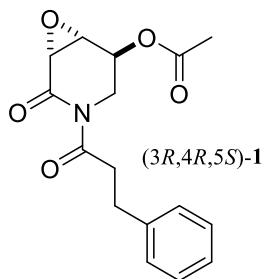
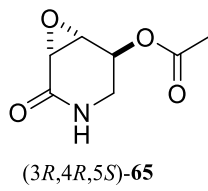
2.	ÍNDICE DE COMPUESTOS .....	1
3.	ÍNDICE DE ABREVIATURAS .....	4
4.	RESUMEN .....	6
5.	INTRODUCCIÓN .....	7
6.	ANTECEDENTES GENERALES .....	9
6.1	Síntesis directa de 2,3-epoxiamidas: valiosa herramienta en la síntesis total de alcaloides <i>Piper</i> .....	11
6.2	Síntesis de lactamas $\alpha,\beta$ -insaturadas .....	13
6.3	Doble oxidación C-H de <i>N</i> -heterociclos y su aplicación a la síntesis de productos naturales .....	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
2.	CAPÍTULO 1: SÍNTESIS TOTAL LIBRE DE METALES DE TRANSICIÓN Y REVISIÓN ESTRUCTURAL DEL ALCALOIDE <i>PIPER</i> : (-)-PIPERMETISTINA VÍA UNA TRIPLE ACTIVACIÓN DE PIPERIDINAS A SUS CORRESPONDIENTES PIPERIDONAS $\alpha,\beta$ - INSATURADAS .....	17
7.1	INTRODUCCIÓN.....	17
7.2	OBJETIVOS .....	22
7.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	23
7.3.1	Triple activación C-H selectiva para la obtención de la pipermetistina 1.....	23
7.3.2	Estrategia del <i>Chiron Approach</i> para la obtención de la pipermetistina 1.....	27
7.4	CONCLUSIONES .....	45
7.5	SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	46
7.5.1	Obtención del metil (4-metoxibencil)- <i>L</i> -prolinato <b>38</b> .....	47
7.5.2	Obtención del ( <i>S</i> )-(1-(4-metoxibencil) pirrolidin-2-il) metanol ( <i>S</i> )- <b>39</b> .....	48
7.5.3	Obtención del ( <i>R</i> )-1-(4-metoxibencil) piperidin-3-ol ( <i>R</i> )- <b>40</b> .....	49
7.5.4	Obtención la ( <i>R</i> )-5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-5,6-dihidropiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <i>R</i> )- <b>41</b> .....	49
7.5.5	Obtención del ( <i>S</i> )-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il acetato <b>42</b> ....	51
7.5.7	Obtención de la ( <i>S</i> )-pipermetistina 1 .....	52
7.5.8	Obtención del ( <i>R</i> )-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il acetato ( <i>R</i> )- <b>42</b> .....	54
7.5.9	Obtención de la amida secundaria ( <i>R</i> )-6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il acetato ( <i>R</i> )- <b>43</b> .....	55
7.5.10	Obtención de la ( <i>R</i> )-pipermetistina 1.....	55
7.5.11	Obtención de la ( <i>R</i> )-5-(benciloxi)-1-(4-metoxibencil)-5,6-dihidropiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <i>R</i> )- <b>44</b> .....	55

7.5.12	Obtención de la ( <i>R</i> )-5-(benciloxi)-5,6-dihidropiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <i>R</i> )- <b>45</b> .....	56
7.5.13	Obtención de la ( <i>R</i> )-5-hidroxipiperidin-2-ona ( <i>R</i> )- <b>46</b> .....	57
7.5.14	Obtención del 1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il (2 <i>S</i> )-2-fenilpropanoato (5 <i>R</i> ,2' <i>S</i> )- <b>47</b> .....	57
7.5.15	Obtención del 6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il (2 <i>S</i> )-2-fenilpropanoato (5 <i>R</i> ,2' <i>S</i> )- <b>48</b>	58
7.5.16	Obtención del 6-oxopiperidin-3-il (2 <i>S</i> )-2-fenilpropanoato (5 <i>R</i> ,2' <i>S</i> )- <b>49</b> .....	59
3.	CAPÍTULO 2: SÍNTESIS TOTAL DE LA 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -EPOXI-5 $\beta$ -PIPERMETISTINA <b>2</b> .....	60
8.1	INTRODUCCIÓN.....	60
8.1.1	SÍNTESIS DE 2,3-EPOXIAMIDAS .....	65
8.1.2	EPOXIDACIÓN DE AMIDAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS .....	66
8.2	OBJETIVOS .....	69
8.3	DISCUSIÓN DE RESULTADOS .....	70
8.4	CONCLUSIONES .....	93
8.5	SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	94
8.5.1	Obtención de la 1-bencil-5, 6-dihidropiridin-2(1 <i>H</i> )-ona <b>61</b> .....	94
8.5.2	Obtención de 3-bencil-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-2-ona <b>62</b> .....	94
8.5.3	Obtención de la (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-2-ona (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <b>64</b> .....	95
8.5.4	Obtención del (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-5-il acetato (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <b>63</b> .....	96
8.5.5	Obtención del (1 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>S</i> )-2-oxo-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-5-il acetato (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <b>65</b> .....	97
8.5.6	Obtención de la 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i> -epoxi-5 <i>S</i> -pipermetistina (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <b>2</b> .....	97
8.5.7	Obtención de la ( <i>R</i> )-5-(( <i>ter</i> -butildimetilsilil) oxi)-1-(4-metoxibencil)-5,6-dihidropiridin-2(1 <i>H</i> )-ona ( <i>R</i> )- <b>66</b> .....	99
8.5.8	Obtención de la (1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i> )-5-(( <i>ter</i> -butildimetilsilil) oxi)-3-(4-metoxibencil)-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-2-one (3 <i>R</i> 4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <b>67</b> .....	99
8.5.9	Obtención de la (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> )-5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-2-ona (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <b>64</b> .....	100
8.5.10	Obtención de la (1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i> ) -3-(4-metoxibencil)-2-oxo-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-5-il acetato (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <b>63</b> .....	101
8.5.11	Obtención de la (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ) -2-oxo-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-5-il acetato (3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> )- <b>65</b> .....	101
8.5.12	Obtención de la 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i> -epoxi-5 <i>S</i> -pipermetistina (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <b>2</b> .....	102
9.	REFERENCIAS.....	103

## 2. ÍNDICE DE COMPUESTOS







### 3. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

( <i>S</i> )- <i>p</i> -MFEA	( <i>S</i> )-4-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina
$[\alpha]_D^{20}$	Rotación óptica específica
Ac	Acetilo
ac	Aparente señal cuádruple
<i>anti</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes se encuentran de lados opuestos
Bn	Bencilo
CAN	Nitrato cérico de amonio
<i>cis</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los sustituyentes de prioridad se encuentran del mismo lado
<i>cv.</i>	Cultivo
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
ee	Exceso enantiomérico
Hb	Hidrógeno bencílico
HBV	Hepatitis B
M	Concentración Molar (mol/L)
MCPBA	Ácido metacloroperbenzóico
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mmol	milimol
N	Concentración Normal (Eq-g/L)
<i>n</i> -BuLi	<i>N</i> -butil-litio
LiAlH <sub>4</sub>	Hidruro de litio y aluminio
Oxone	Peroximonosulfato de potasio
<i>p</i> -	para

P.f.	Punto de fusión
<i>R</i>	Descriptor de configuración absoluta que indica que el orden de prioridad de los sustituyentes se encuentra en sentido de las manecillas del reloj
<i>rac</i>	Racemato
RCM	Metátesis de cierre de anillo
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
Rto.	Rendimiento
<i>S</i>	Descriptor de configuración absoluta que indica que el orden de prioridad de los ligantes se encuentra en contra sentido de las manecillas del reloj
<i>sin</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los ligantes de referencia se encuentran del mismo lado de un plano
ta.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>N</i> -butilamonio
TBHP	<i>ter</i> -Butil hidroperóxido
TBSCl	Cloruro de <i>ter</i> -butildimetilsilano
TEMPO	2,2,6,6-(Tetrametilpiperidin-1-il)oxi
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
<i>trans</i>	Descriptor de configuración relativa que indica que los ligantes de prioridad se encuentran en lados opuestos
TMSOTf	Trifluorometanosulfonato de trimetilsililo

#### 4. RESUMEN

En el primer capítulo se describe la síntesis total del alcaloide mayoritario extraído del *Piper methysticum*: la pipermetistina **1**. La síntesis total condujo a la revisión de su configuración absoluta. Previamente fue reportado que el alcaloide levógiro natural posee una configuración absoluta *S*. Sin embargo, nuestros resultados indican lo contrario. La ruta sintética resalta una nueva reacción química de triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H de piperidinas a sus correspondientes lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

En el segundo capítulo, se realizó la síntesis del alcaloide *Piper*, la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina (3*R*,4*R*,5*S*)-**2** y de su diastereoisómero, la 3*S*,4*S*-epoxi-5*S*-pipermetistina (3*S*,4*S*,5*R*)-**2** utilizando una epoxidación de lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas libre de metales de transición.

## 5. INTRODUCCIÓN

### LA SÍNTESIS IDEAL A TRAVÉS DE UNA QUÍMICA SOSTENIBLE

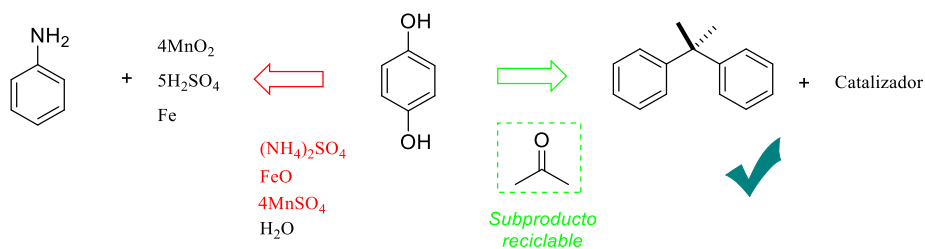
*We may never achieve a total synthesis characterized by 100% ideality, but such a pursuit serves as a constant source of inspiration*

**Phil Baran**

El concepto de “síntesis ideal” fue abordado por primera vez en 1975 por Hendrickson, quien lo describió como aquella síntesis que crea un esqueleto complejo a partir de materias primas simples, económicas y pequeñas, que sin refuncionalizaciones conducen directamente a la estructura objetivo.<sup>1</sup> Numerosos esfuerzos se han realizado tratando de alcanzar este fin, sin embargo, tal parece que el costo de su búsqueda fue el desarrollo de una química poco sustentable y agresiva, cuyos desechos masivos terminaron sobrepasando los beneficios alcanzados.

En este sentido, hace casi 3 décadas surgió la llamada química verde, que busca alcanzar la sostenibilidad a nivel molecular partiendo de 12 postulados combinando una serie de objetivos ambientales, de salud, seguridad, y eficiencia.<sup>2</sup>

Numerosos campos de la química incluyendo el sector industrial han buscado implementar los 12 principios, modificando sus procesos hacia un enfoque ecológicamente más amigable.<sup>3</sup>



*Esquema 1. Proceso industrial para la síntesis de la hidroquinona. Ruta clásica (izquierda), ruta de Upjohn (derecha)*

Si bien es cierto, que la síntesis total, como ciencia y arte, ha evolucionado desde su nacimiento con la histórica síntesis de la urea de Wöhler; nos encontramos aún lejos de alcanzar la llamada

síntesis ideal, sin embargo, la química sostenible o química verde con sus 12 principios parecen acercarnos a ella. En la actualidad, ambos conceptos se encuentran íntimamente relacionados y parece imposible alcanzar la síntesis ideal sin hacer una química sostenible. Es así, que en la continua búsqueda de la idealidad, Phil Baran proporcionó una expresión con el objetivo de cuantificar la concepción de Hendrickson de la idealidad de una síntesis, bajo esta expresión evalúa diversos trabajos propios, alcanzando un prometedor 83% de idealidad en la síntesis de la ambigua.<sup>4</sup>

La síntesis ideal puede ser buscada a través de diversas aproximaciones, pero lo cierto, es que es responsabilidad del químico sintético actual que cada una de ellas tenga la premisa fundamental del desarrollo de reacciones y procesos sustentables, pero al mismo tiempo altamente eficientes. Es así que la práctica diaria de una química que busca la “síntesis ideal”, se ha convertido en última instancia, en nuestro modo de trabajo.

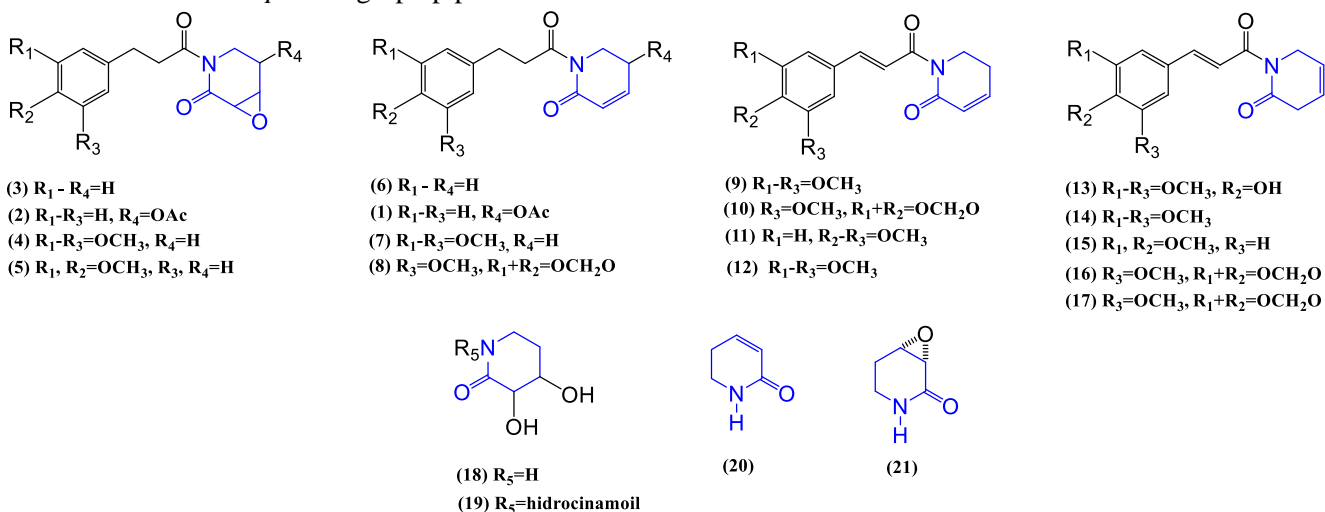
## 6. ANTECEDENTES GENERALES

El género *Piper* es uno de más importantes y extensos de la familia *Piperaceae* con aproximadamente 1000 especies descritas hasta la actualidad<sup>5</sup>. Este género ha sido conocido y utilizado desde hace siglos en la medicina tradicional de múltiples culturas alrededor del mundo,<sup>6</sup> por sus usos terapéuticos como analgésico,<sup>7</sup> antidiarreico,<sup>8</sup> antimalárico,<sup>9</sup> antiinflamatorio,<sup>10</sup> etc.

Numerosos estudios fitoquímicos sobre diversas especies *Piper*, han conducido al aislamiento de una variedad de productos naturales biológicamente activos, incluyendo esteroides,<sup>11</sup> terpenos,<sup>12</sup> lignanos<sup>13</sup> y alcaloides.<sup>14</sup> Estos últimos, son una de las clases de compuestos más investigadas e importantes del género. Estudios farmacológicos recientes han demostrado que los alcaloides *Piper* poseen una importante actividad contra diversos tipos de cáncer.<sup>5</sup>

Los alcaloides con grupos amida presentes en su estructura son los constituyentes mayoritarios de diversas especies del *Piper*, estos alcaloides poseen una notable variedad estructural,<sup>15</sup> sin embargo, a pesar de la inmensa diversidad de alcaloides aislados hasta la fecha, aquellos con fragmentos estructurales  $\delta$ -lactámicos se presentan en la naturaleza de forma recurrente y extendida (Tabla 1).

**Tabla 1.** Alcaloides *Piper* del grupo piperidona



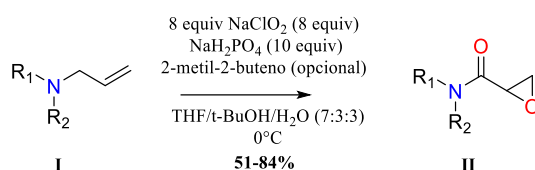
	Alcaloide	Especie	Actividad
3	Kausina	<i>P. Capense</i>	Antiplasmodial

2	3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina	<i>P. Methysticum</i>	
4	2,3-epoxy-2,3-dihidropiartina	<i>P. Verrucosum</i>	
5	Piplaroxida	<i>P. Tuberculatum</i>	Insecticida
6	Piperchabamida A	<i>P. Chaba</i>	Hepatoprotector
1	Pipermetistina	<i>P. Methysticum</i>	
7	2,3-dihidropiartina	<i>P. Arboreum, P. Puberullum, P. Alatabaccum, P. Rugosum, P. Tuberculatum y bartlingianum</i>	Antifúngico
8	<i>N</i> -(3-metoxi-4,5-metilenedioxidihidrocinaoil)-D <sup>3</sup> -piridin-2-ona	<i>P. aborescens</i>	Citotóxico
9	Piartina	<i>P. Arboreum, P. Alatabaccum, P. Tuberculatum, P. Callosum, P. Longum, p. Retrofractum, P. Sylvaticum, P. Chaba P. Aborescens</i>	Antifúngico, citotóxico, ansiolítico/antidepresivo, potential mutagénico, anti-cancerígeno, esquistosomicida
10	<i>N</i> -(3,4-dimetoxicinaoil)-D <sup>3</sup> -piridin-2-ona	<i>P. aborescens</i>	Citotóxico
11	<i>N</i> -(3,4-dimetoxicinaoil)-D <sup>3</sup> -piridin-2-ona	<i>P. Aborescens</i>	Citotóxico
12	<i>Cis</i> -piplartina	<i>P. Sarmmentosum</i>	
13	4-desmetilpiartina	<i>P. Cenocladum</i>	
14	<i>N-cis</i> -(3,4,5-trimetoxicinaoil)D <sup>2</sup> -piridin-1-ona	<i>P. Arboreum tuberculatum</i>	Antifúngico
15	Demetoxiplatina	<i>P. Aborescens P. Tuberculatum</i>	Antifúngico
16	<i>N-trans</i> -(4,5-metilenedioxi-3-metoxicinaoil)D <sup>2</sup> -piridin-1-ona	<i>P. Aborescens</i>	Citotóxico
17	<i>N-trans</i> -(4,5-metilenedioxi-3'-metoxidihidrocinaoil)-D <sup>2''</sup> -piridin-1-ona	<i>P. Aborescens</i>	Citotóxico
18	5,6-dihidro-2(1 <i>H</i> )-piridinona	<i>P. Longum</i>	Actividad anti-HBV
19	(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3,4-dihidroxi-1-(3-fenilpropanoil) piperidin-2-ona	<i>P. Longum</i>	Actividad anti-HBV
20	5,6-dihidro-2(1 <i>H</i> )-piridinona	<i>P. Longum</i>	Actividad anti-HBV
21	(-)-Tedanalactama	<i>P. Crass-inervium</i>	Antifúngico

Debido a su amplia actividad biológica, nuestro grupo de investigación, desde hace ya varios años, ha centrado sus esfuerzos en la síntesis diastereoselectiva de estos alcaloides.

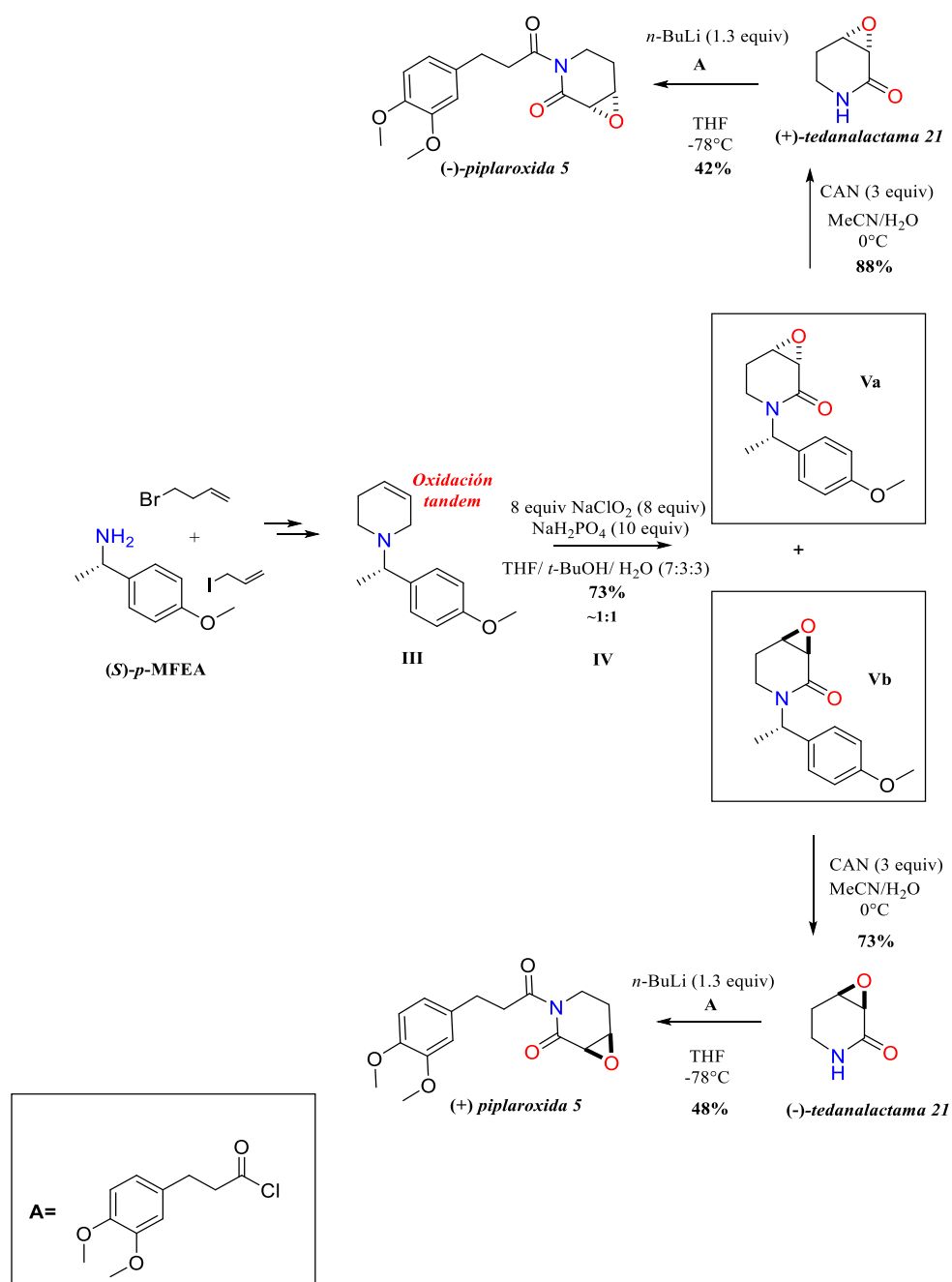
### 6.1 Síntesis directa de 2, 3-epoxiamidas: valiosa herramienta en la síntesis total de alcaloides *Piper*

En el año 2012, nuestro grupo de investigación desarrolló una reacción de oxidación tándem con NaClO<sub>2</sub> que permitió la obtención directa de 2,3-epoxiamidas a partir de aminas alílicas terciarias (Esquema 2).<sup>16</sup>



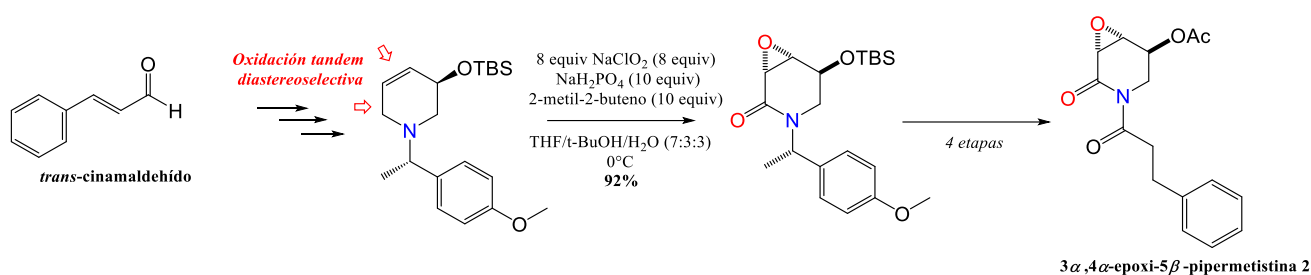
*Esquema 2. Obtención directa de 2,3-epoxiamidas*

Esta novedosa reacción fue aplicada en la síntesis de productos naturales como la Norbalasubramida,<sup>17</sup> sin embargo, fue hasta el año 2016, cuando nuestro grupo aprovechó el potencial de esta reacción en la síntesis total de alcaloides del *Piper*. En este año reportamos la síntesis total de ambos enantiómeros del epoxialcaloide *Piper* la tedanalactama **21**,<sup>18</sup> haciendo uso de la oxidación tándem con NaClO<sub>2</sub> como reacción clave. La síntesis fue reportada en solo 5 etapas, trabajo que contrasta con los reportes previos de Tilve y Nagarapu quienes describieron la síntesis del mismo alcaloide en 7 y 12 etapas, respectivamente.<sup>19,20</sup> Posteriormente nuestro grupo extendió el alcance de esta metodología, y reportó la primera síntesis total de ambos enantiómeros de la piplaroxide **5**, alcaloide perteneciente también al género *Piper* (Esquema 3).



**Esquema 3.** Síntesis total de la tedanalactama **21** y la piplaroxida **5**

Una tercera contribución por parte de nuestro grupo de investigación al campo de la síntesis total de alcaloides *Piper* fue hecha en el año 2018,<sup>21</sup> en este trabajo se desarrolló la versión diastereoselectiva mediada por el sustrato de la reacción de oxidación tándem con NaClO<sub>2</sub>, lo que condujo a la primera síntesis total enantiopura y asignación de la configuración absoluta de la 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2** en 9 etapas a partir de *trans*-cinamaldehído (Esquema 4).



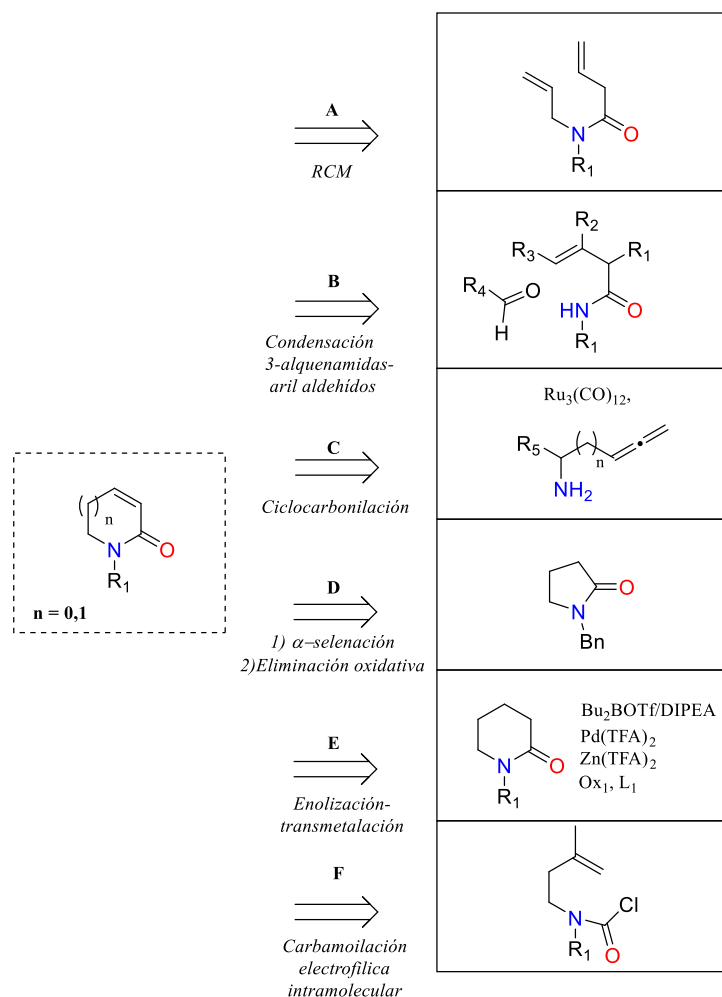
**Esquema 4.** Síntesis total de la 3α,4α-epoxi-5β-pipermetistina 2

La reacción de oxidación tándem con NaClO<sub>2</sub> aplicada sobre alilpiperidinas *N*-benciladas puede ser considerado un protocolo general que permite la obtención de alcaloides *Piper* con núcleos estructurales de 3,4-epoxi-2-piperidonas, sin embargo, esto limita nuestro escenario sintético a la obtención de un mismo tipo de alcaloide. En este sentido, el presente trabajo reporta la invención de una nueva reacción química que permite transformar piperidinas a sus correspondientes 2-piperidonas insaturadas y su aplicación a la síntesis del alcaloide más abundante del *Piper methysticum*

## 6.2 Síntesis de lactamas α,β-insaturadas

La construcción de lactamas α,β-insaturadas constituye un tema central en síntesis orgánica no sólo porque innumerables productos naturales y moléculas farmacológicamente activas poseen estas características estructurales, sino también porque a que las lactamas α,β-insaturadas desempeñan un rol importante como precursores sintéticos.

Una de las metodologías más generalizadas para la construcción de estos sistemas,<sup>22</sup> y que ha sido aplicada en la síntesis de productos naturales como alcaloides piperidínicos es la RCM de dienos<sup>23</sup> (Esquema 5A). Adicionalmente, existen algunos trabajos interesantes, aunque no con aplicaciones tan extensivas, como el reportado por Marson y colaboradores en el año 1994, quienes describieron la construcción de estos sustratos a través de una reacción de condensación entre 3-alquenamidas y aril aldehídos (Esquema 5B).<sup>24</sup>



**Esquema 5.** Estrategias para la obtención de lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas

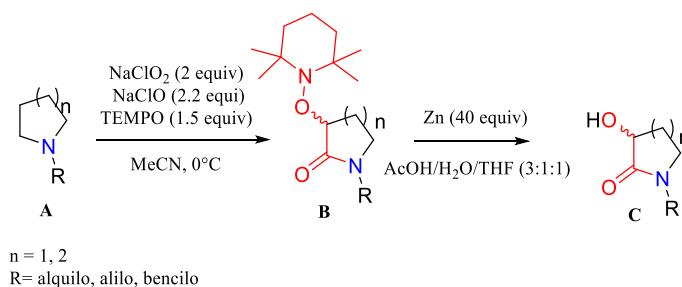
Por otra parte, en el año 2001 el grupo de Suk-Ku Kang reportó la construcción de estos sistemas en buenos rendimientos a través de una ciclocarbonilación catalizada con  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  de sulfonamidas  $\alpha$  y  $\beta$ -alénicas en atmosfera de CO (Esquema 5C).<sup>25</sup> Estos sistemas han sido obtenidos también a partir de sus correspondientes lactamas saturadas. En el año 2007 Smith y Mun reportaron su obtención a través de una reacción de selenación y una posterior eliminación oxidativa sobre *N*-bencil-3-fenilseleno-2-pirrolidinonas con  $\text{H}_2\text{O}_2$  en rendimientos que van de moderados a buenos (Esquema 5D).<sup>26</sup> En este mismo contexto, en un reporte más reciente el grupo de Dong en el año 2017 accedió a estos ciclos en rendimientos que van de moderados a buenos mediante una enolización-transmetalación catalítica de lactamas *N*-protegidas (Esquema 5E).<sup>27</sup> Un reporte adicional de obtención de lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas fue el publicado por

Takemoto en el año 2009, quien a través de una reacción de carbamoylación electrofílica intramolecular de alquenciloroformamidas obtienen lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de 5, 6 y 7 miembros en altos rendimientos (Esquema 5F).<sup>28</sup>

Sin embargo, a pesar de que todas las estrategias anteriores permiten el acceso a los núcleos deseados, su aplicación se encuentra altamente limitada, en parte por el uso de catalizadores metálicos, cuyo costo ambiental y económico es muy alto mientras que aquellas otras que prescindan de estos compuestos parten de intermediarios muy específicos o bien cuyas condiciones de reacción son drásticas.

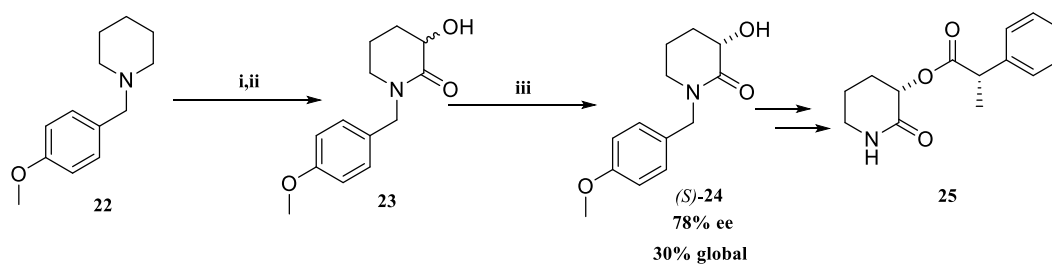
### 6.3 Doble oxidación C-H de *N*-heterociclos y su aplicación a la síntesis de productos naturales

En el 2016 nuestro grupo de investigación reportó un nuevo método de doble oxidación C-H de *N*-heterociclos **A** a sus correspondientes 3-alcoxilactamas **B** usando reactivos económicos y amigables con el ambiente (NaClO<sub>2</sub>, NaClO y TEMPO). Este protocolo permite el rápido acceso a las correspondientes 3-alcoxilactamas **C** mediante una desaminación reductiva del grupo tetrametilpiperidinil con Zn en condiciones ácidas (Esquema 6).<sup>29</sup>



**Esquema 6.** Protocolo de C-H activación / desaminación a partir de *N*-heterociclos

Este protocolo fue aplicado a la síntesis del alcaloide **25** aislado de la *Fusarium oxysporium*.<sup>30</sup> Así utilizando la reacción de doble oxidación con NaClO<sub>2</sub>/ NaClO/ TEMPO y la posterior desaminación reductiva con Zn se obtuvo a la 3-hidroxlactama **23**, la cual fue oxidada con IBX para obtener de la correspondiente cetolactama, sobre la cual se llevó a cabo una reducción enzimática para generar la 3-hidroxlactama enantioméricamente enriquecida **24**, como precursor del alcaloide **25** (Esquema 7).<sup>31</sup>



i=NaClO<sub>2</sub> (2 equiv), NaClO (2.2 equiv), TEMPO (1.5 equiv), MeCN, 0 °C, 1h; ii= Zn (40 equiv), AcOH/H<sub>2</sub>O/THF (3:1:1), reflujo, 1 h; iii= IBX (equiv), MeCN, 55 °C, 1 h, Levadura de pan, D-glucosa/ H<sub>2</sub>O.

**Esquema 7. Síntesis del alcaloide aislado de la *Fusarium oxysporium* 25**

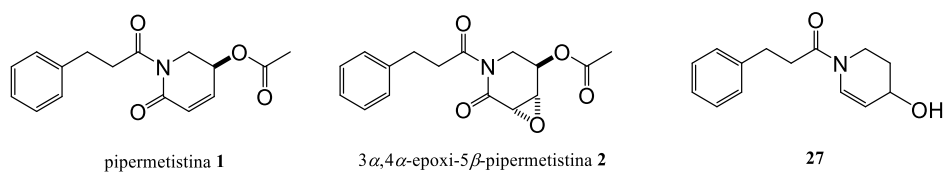
## 2. CAPÍTULO 1: SÍNTESIS TOTAL LIBRE DE METALES DE TRANSICIÓN Y REVISIÓN ESTRUCTURAL DEL ALCALOIDE *PIPER*: (-)-PIPERMETISTINA VÍA TRIPLE ACTIVACIÓN DE PIPERIDINAS A SUS CORRESPONDIENTES PIPERIDONAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS

### 7.1 INTRODUCCIÓN

Dentro de las especies *Piper* más conocidas a nivel mundial se encuentran *Piper nigrum* L. (pimienta) y el *Piper methysticum* (kava), este último es un arbusto tropical ampliamente cultivado en el Pacífico Sur y utilizado durante siglos en la preparación de bebidas relajantes tradicionales con usos ceremoniales y recreativos. A lo largo de las últimas 2 décadas los extractos del Kava fueron comercializados a nivel mundial debido a que son utilizados en el tratamiento de la ansiedad y de diversas enfermedades. Estudios clínicos probaron que los extractos del Kava son efectivos en el tratamiento de desórdenes de ansiedad y su consumo no conduce a la dependencia física ni al síndrome de abstinencia.<sup>32</sup>

Estudios fitoquímicos realizados sobre el *Piper methysticum*, han conducido al aislamiento de diversos compuestos farmacológicamente activos, incluyendo 3 alcaloides  $\delta$ -lactámicos: la (-)-pipermetistina **1**, la (-)-3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2** y la awaina **27** (Figura 1).<sup>15,</sup>

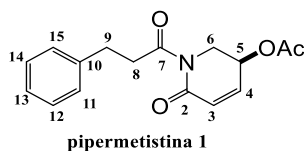
33, 34



**Figura 1.** Piperamidas del *Piper methysticum*

A pesar de la posible importancia biológica de estos alcaloides, existen solo unos cuantos reportes sobre sus aislamiento y caracterización. La pipermetistina **1**, fue aislada por primera vez en el año 1979 por Smith y colaboradores.<sup>32</sup> Mediante estudios de UV, IR, MS y RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , Smith propuso como estructura para el alcaloide **1** una *N*-hidrocinamoil 3-acetoxi-2-piperidona (Tabla 2).

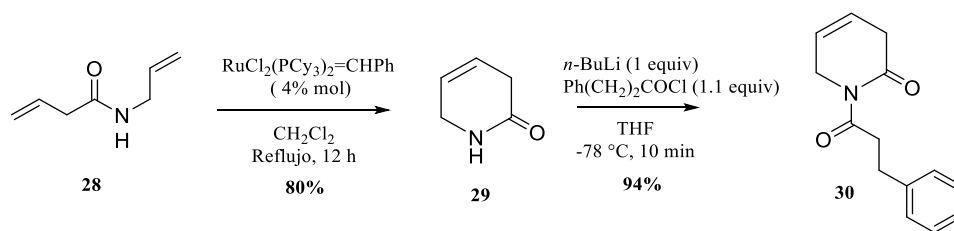
**Tabla 2.** Datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y estructura propuesta para **1**



C#	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)
<b>2</b>	163.8	-----
<b>3</b>	128.8	6.15 (d, $J = 10.0$ Hz)
<b>4</b>	140.9	6.84 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 1.0$ Hz)
<b>5</b>	63.4	5.42 (c, $J = 5.0$ Hz)
<b>6</b>	45.1	3.86 (dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz) 4.32 (ddd, $J = 15.0, 5.0, 1.0$ Hz)
<b>7</b>	175.3	-----
<b>8</b>	40.9	3.38 (m, 2H)
<b>9</b>	30.9	3.01 (m, 2H)
<b>10</b>	140.2	-----
<b>11 - 15</b>	128.4 127.6 126.1	7.2 (m)
<b>CH<sub>3</sub>-C=O</b>	169.9	-----
<b>C-CH<sub>3</sub></b>	20.8	2.02 (s)

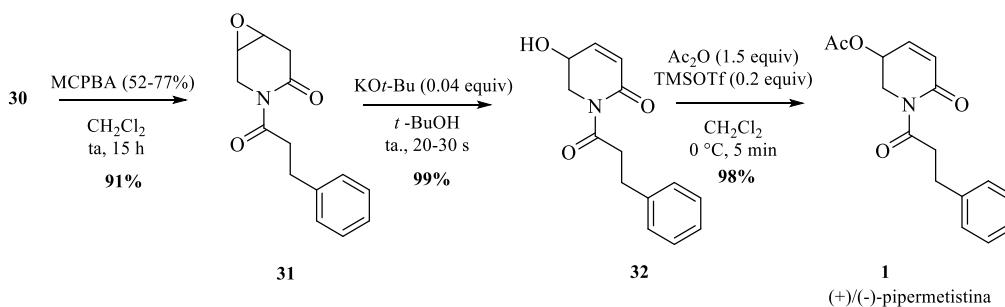
En el año 2001 el grupo de S. Liebeskind, reportó la primera síntesis total y asignación de la configuración absoluta de ambos enantiómeros del alcaloide **1**, con lo cual logró confirmar la estructura propuesta por Smith dos décadas atrás.<sup>35</sup>

La ruta partió de la *N*-alil-3-butenamida **28** que se obtuvo a partir del ácido 3-butanoico y *N*-alilamina. Mediante una RCM con el catalizador de Grubbs  $\text{RuCl}_2(\text{PCy}_3)_2=\text{CHPh}$  se obtuvo a la 3,5-dihidro-2(1*H*)-piridinona **29** en un 80% de rendimiento. La ruta continuó con la *N*-acilación de la amida secundaria **29** con cloruro de hidrocinaamilo lo que proporcionó a la amida **30** en un 94% de rendimiento (Esquema 10).



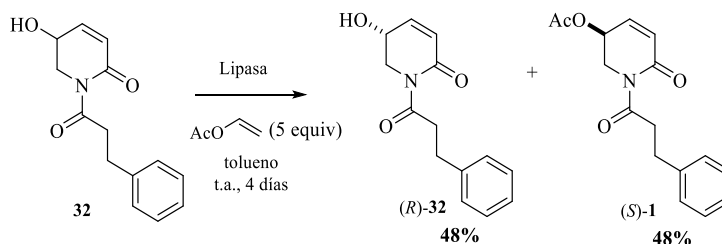
**Esquema 10.** Obtención de la amida **30**

Posteriormente el alcohol alílico **32** se generó mediante una epoxidación del compuesto **30** con ácido MCPBA, seguida de una isomerización en medio básico. La acetilación de **32** se realizó en condiciones ácidas con  $\text{Ac}_2\text{O}$  y TMSOTf, lo cual proporcionó la (+/-)-pipermetistina **1** en un rendimiento del 98% como mezcla racémica (Esquema 11).



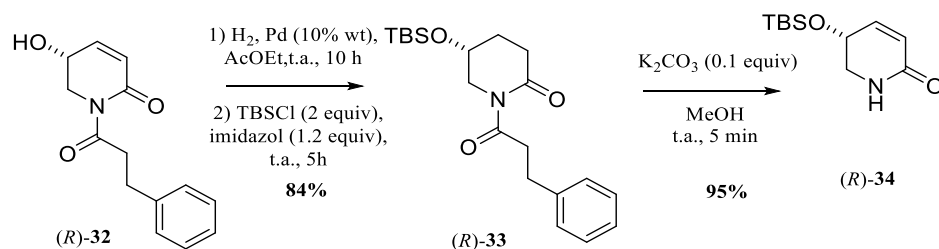
**Esquema 11.** Obtención de ambos enantiómeros de la pipermetistina **1**

Para lograr la preparación enantiodivergente de la pipermetistina con alta enantioselectividad, Liebeskind realizó una *O*-acetilación enantioselectiva del alcohol racémico **32** catalizada por lipasas con acetato de vinilo (Esquema 12).



**Esquema 12.** Acetilación enantioselectiva para la obtención de (*S*)-**1**

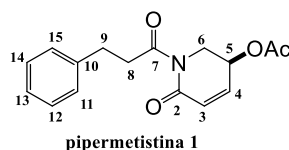
Por otra parte, su enantiómero (*R*)-**1** fue preparado con >99.5% ee mediante la acetilación de (*R*)-**32** en las mismas condiciones usadas para la acetilación de los alcoholes racémicos **32** (Esquema 11). La configuración absoluta del alcohol enantioméricamente puro (*R*)-**32** fue asignada por correlación química con la 2-piperidona sililada conocida (*R*)-**34**, la cual fue obtenida mediante la hidrogenación catalítica de (*R*)-**32** seguida por la protección del alcohol secundario con TBSCl para dar (*R*)-**33**, finalmente la *N*-desprotección generó al compuesto (*R*)-**34** (Esquema 13).



**Esquema 13.** Obtención del compuesto (*R*)-**34** por Libeskind et al.

Los datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y rotaciones ópticas obtenidos por Libeskind para ambos enantiómeros de la pipermetistina, se muestran en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y  $\alpha_D$  obtenidos para **1** por Libeskind <sup>35</sup>



C#	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)
<b>2</b>	163.8	-----
<b>3</b>	128.8	6.14 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)
<b>4</b>	140.8	6.86 (ddd, $J = 9.8, 4.8, 1.0$ Hz, 1H)
<b>5</b>	63.2	5.39 (c, $J = 4.4$ Hz, 1H)
<b>6</b>	45.0	3.84 (dd, $J = 14.3, 4.4$ Hz, 1H) 4.35 (ddd, $J = 14.3, 4.4, 1.0$ Hz, 1H)
<b>7</b>	175.4	-----

<b>8</b>	40.9	3.38-3.23 (m, 2H)
<b>9</b>	30.8	3.06-2.97 (m, 2H)
<b>10</b>	140.8	-----
<b>11 - 15</b>	128.5 128.4 126.1	7.31-7.18 (m, 5H)
<b>CH<sub>3</sub>-C=O</b>	169.9	-----
<b>C<sub>H</sub>3-C=O</b>	20.8	2.07 (s, 3H)
( <i>S</i> )-pipermetistina	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -191 (Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ; c 0.70)	
( <i>R</i> )-pipermetistina	[α] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = +191 (Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ; c 0.80)	

Sin embargo, en el reporte hecho por Smith en el año 1979 sobre el aislamiento del alcaloide **1**, el valor de rotación óptica no fue incluido, por lo que la asignación de la configuración absoluta de la pipermetistina natural no se logró en el reporte de Libeskind. En el año 2003, mediante un estudio fitoquímico del *Piper methysticum* (kava), Tang y colaboradores aislaron a la pipermetistina **1** junto con 2 alcaloides piperidínicos más de las partes aéreas del arbusto.<sup>34</sup> Tang confirmó los resultados reportados por el grupo de Smith y adicionalmente reportó un valor de rotación óptica de  $[\alpha]_D^{20} = -176.4$  (Me<sub>2</sub>CO; c 0.49) para la pipermetistina aislada del arbusto. Con base en este trabajo y por comparación con lo reportado por Libeskind, puede asignarse la configuración absoluta *S* a la pipermetistina natural extraída del *Piper methysticum*.

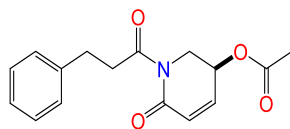
El trabajo de Liebeskind constituye el único reporte de la síntesis total de este alcaloide, lo cual parecería extraño considerando que su aislamiento ocurrió hace ya varias décadas. Sin embargo, como Libenskind reconoce, la construcción de 5-oxo-5,6-dihidro-2(1*H*) piridonas no racémicas es una tarea complicada, ya que no existen estrategias generales para su síntesis. Y para este fin, requirió del uso metales de transición, lo cual representa una desventaja desde el punto de vista ambiental y económico.

## 7.2 OBJETIVOS

### 7.2.1 OBJETIVO GENERAL

Desarrollo de una nueva reacción de triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H de piperidinas para la obtención de lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas mediante el empleo de NaClO<sub>2</sub>, NaClO y TEMPO

Realizar la síntesis total del alcaloide *Piper*: (*S*)-pipermetistina sin el uso de metales de transición



(*S*)-pipermetistina 1

### 7.2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

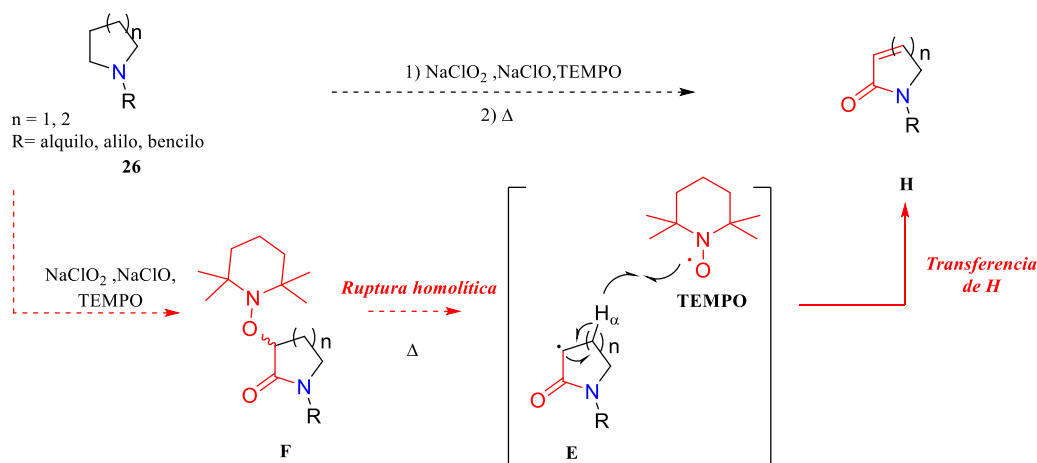
- Obtención enantiopura de (*S*)-3-hidroxipiperidinas
- Obtención de 2-piperidonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas a través de la aplicación de una reacción de triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H de piperidinas.
- Aprovechar materiales económicos y poco contaminantes para lograr así una síntesis total económica y amigable con el ambiente.

## 7.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

### 7.3.1 Triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H selectiva para la obtención de la pipermetistina 1

Inspirados por la invención de esta doble C-H oxidación de piperidinas a sus correspondientes 3-alcóxilactamas,<sup>29</sup> visualizamos la posibilidad de desarrollar la primera triple C-H oxidación de piperidinas a sus correspondientes piperidonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (**26**  $\rightarrow$  **H**; n=2).

Esta idea funcionaría si logramos incorporar una ruptura homolítica térmica en el proceso de doble C-H oxidación del intermediario **F** al radical estable **E** más TEMPO. Posteriormente una reacción de transferencia de H de **E** al radical TEMPO daría la triple C-H oxidación generando la piperidona  $\alpha,\beta$ -insaturada **H** deseada (Esquema 8).

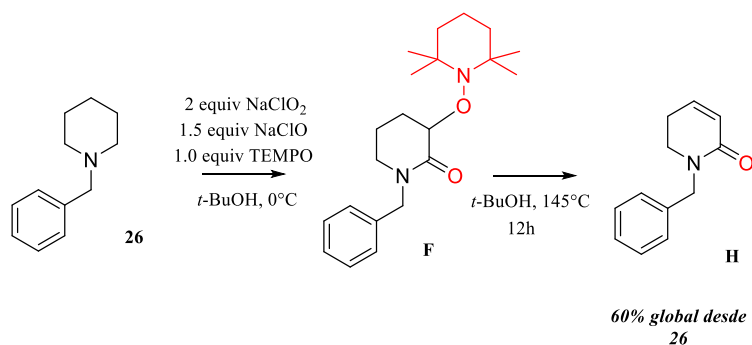


*Esquema 8. Propuesta de la triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H.*

Debido a que en trabajos previos la *N*-bencilpiperidina **26** ha sido un sustrato adecuado para la obtención de 3-alcóxilactamas en altos rendimientos, esta fue seleccionada como molécula modelo para ejecutar nuestro plan y explorar las condiciones de reacción de la triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H.

La *N*-bencilpiperidona **26** fue tratada en las condiciones de doble oxidación con NaClO<sub>2</sub>/NaClO/TEMPO, después del consumo total de la materia prima, el crudo de reacción se sometió a un tratamiento térmico a 145 °C por 18 h.

Tal como se había previsto, la piperidona  $\alpha,\beta$ -insaturada deseada **H** fue obtenida, aunque en bajos rendimientos. Mediante ensayos posteriores se encontró que las condiciones óptimas de reacción emplean 2.0 equivalentes de NaClO<sub>2</sub>, 1.0 equivalentes de TEMPO, 1.5 equivalentes de NaClO, 2.5 equivalentes de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> usando *t*-BuOH como disolvente a una temperatura de 145 °C durante 12 horas; estas condiciones permiten la obtención de la piperidona  $\alpha,\beta$ -insaturada **H** en un 60% desde **26** (Esquema 9).

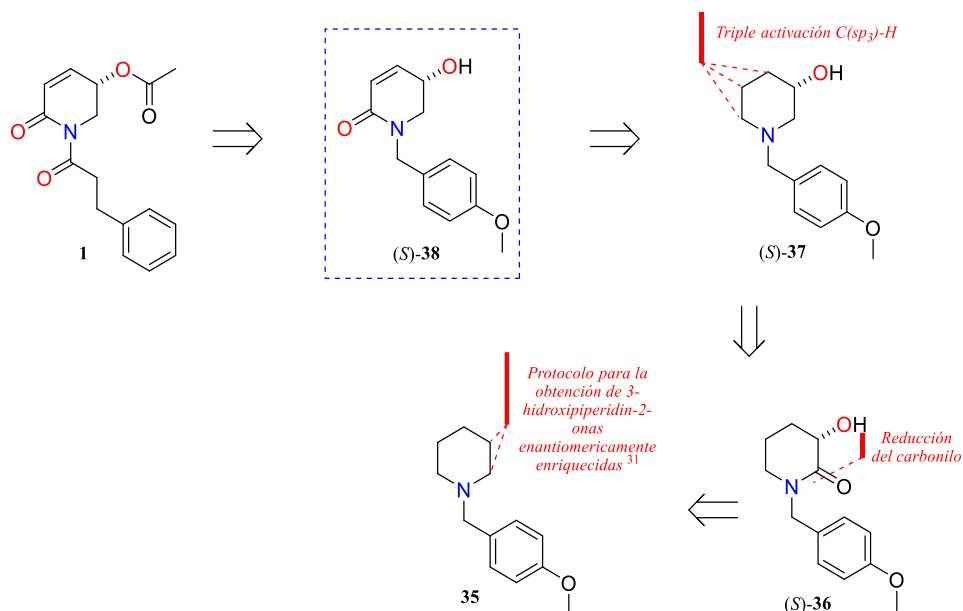


**Esquema 9.** Obtención de piperidona  $\alpha,\beta$ -insaturada **H**

Con esta novedosa metodología para la obtención de 5,6-dihidro-2(1H) pironas a partir de simples piperidinas buscamos su aplicación en la síntesis total libre de metales de transición del alcaloide *Piper*: la pipermetistina **1**.

Debido a que la pipermetistina posee como núcleo estructural una piperidona  $\alpha,\beta$ -insaturada visualizamos que la aplicación de nuestra triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H a la 3-hidroxipiperidina (*S*)-**37** ofrecería el fácil acceso a (*S*)-**38** y posteriormente a la (*S*)-pipermetistina.

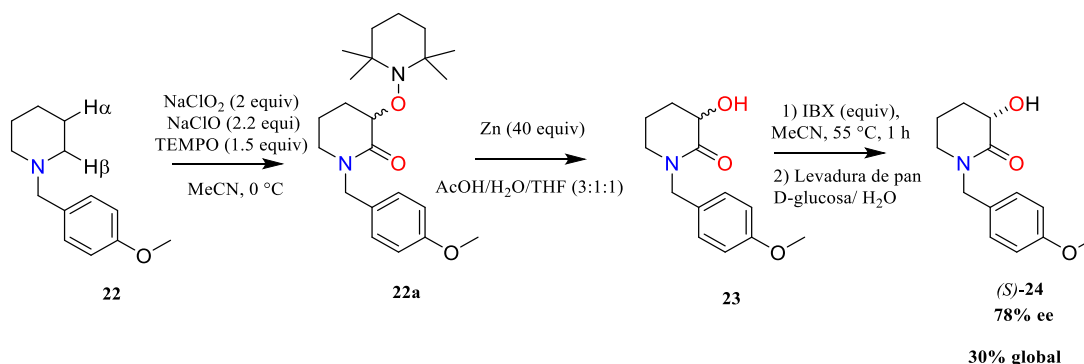
El sustrato clave (*S*)-**37** se obtendría de (*S*)-**36** el cual provendría de la piperidina *N*-bencilada **35** (Esquema 14).



**Esquema 14.** Plan retrosintético para la obtención de (S)-1

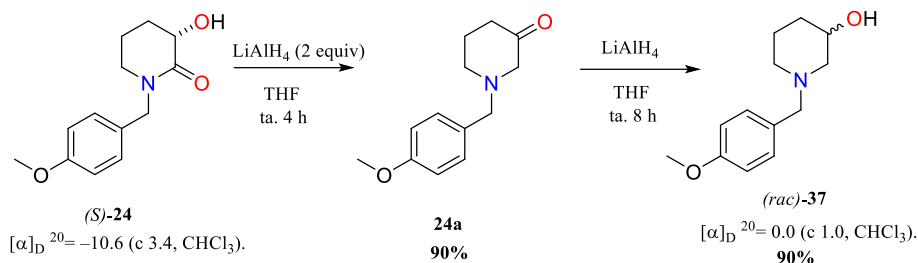
La obtención de 3-hidroxilactamas enantiómericamente enriquecidas es una de las etapas cruciales de este trabajo, este objetivo fue alcanzado mediante la aplicación del protocolo desarrollado por nuestro grupo de investigación en el año 2018,<sup>31</sup> y que ya ha sido previamente discutido.

La *N*-bencilpiperidina **22** fue sometida a este protocolo y (S)-**24** fue obtenido con un rendimiento global del 30% y con exceso enantiomérico del 78% (Esquema 15).



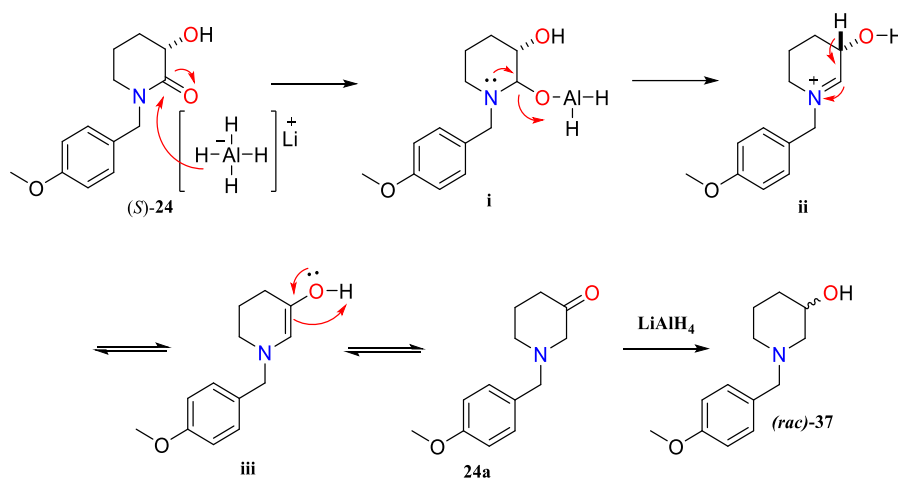
**Esquema 15.** Obtención de la 3-hidroxilactama (S)-24

Una vez obtenido el compuesto (*S*)-**24**, se redujo con  $\text{LiAlH}_4$ , y en lugar de obtener a la 3-hidroxipiperidina enantioméricamente enriquecida (*S*)-**37**, se obtuvo la mezcla racémica de las hidroxiaminas (*rac*)-**37** en un 90% de rendimiento. Un seguimiento más detallado de la reacción de reducción mostró la formación de la 3-cetopiperidina **24a** como intermediario a las 4 horas de reacción (Esquema 16).



**Esquema 16.** Formación de las 3-hidroxipiperidinas (*rac*)-**37**

El mecanismo de reacción propuesto para la formación de la 3-cetopiperidina **24a** sugiere, que la formación de **i** genera al ion amonio **ii** el cual favorece la formación de **iii**; este último tautomeriza a la cetona **24a**, y finalmente el exceso de  $\text{LiAlH}_4$  conduce a la reducción de **24a** (Esquema 17).



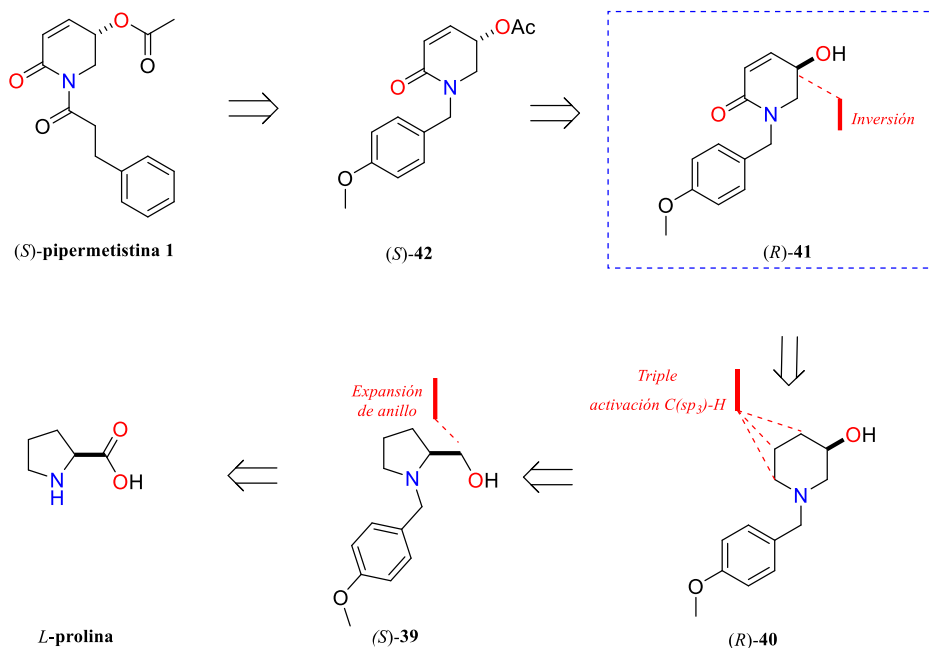
**Esquema 17.** Mecanismo de reacción propuesto para la racemización de (*S*)-**24**

### 7.3.2 Estrategia del *Chiron Approach* para la obtención de la pipermetistina 1

Buscando la aplicación del protocolo de triple oxidación C(sp<sup>3</sup>)-H se diseñó una nueva ruta sintética, ahora basada en el “*Chiron Approach*” para la obtención de 3-hidroxipiperidinas enantioméricamente puras.

#### 7.3.2.1 Análisis retrosintético de la estrategia del *Chiron Approach* para la obtención de la pipermetistina 1.

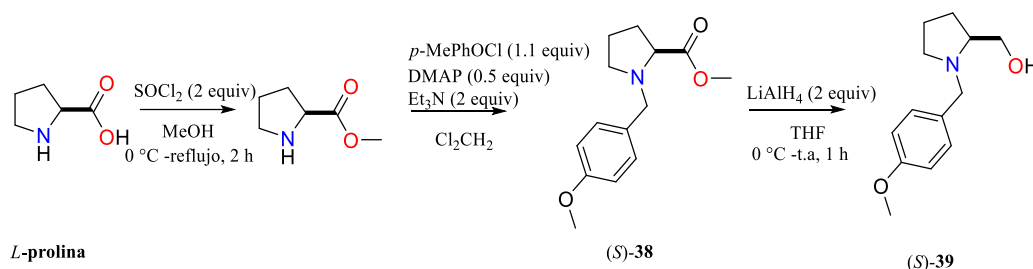
En esta segunda estrategia, se propuso preparar a nuestro intermediario clave: la piperidona  $\alpha,\beta$ -insaturada (*R*)-**41**, sobre el cual se planea llevar a cabo una reacción de Mitsunobu para lograr la inversión del estereocentro en C5 y con ello conseguir la esteoquímica adecuada que nos conduciría a la obtención del alcaloide (*S*)-pipermetistina. Por su parte, (*R*)-**40** sería obtenido a partir del prolinol enantioméricamente puro (*S*)-**39** mediante una reacción de expansión de anillo vía ion aziridinio.<sup>36</sup> A su vez (*S*)-**39** sería sintetizado a partir de la *L*-prolina (Esquema 18).



Esquema 18. Estrategia del “*Chiron Approach*” para la obtención de (*S*)-**1**

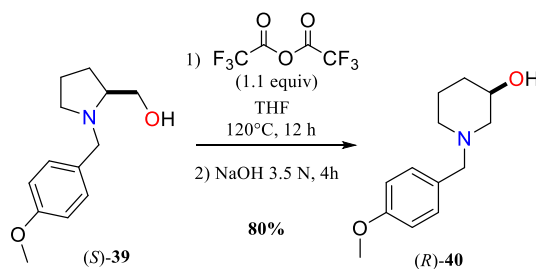
### 7.3.2.2 Desarrollo sintético de la estrategia del “Chiron Approach” para la obtención de la pipermetistina 1.

La ejecución del plan sintético comenzó con la obtención del amino alcohol (*R*)-**40** como materia prima, que fue sintetizado a partir del prolinol (*S*)-**39**, el cual fue obtenido mediante una secuencia de esterificación-bencilación-reducción en un rendimiento del 70% desde la *L*-prolina (Esquema 19).



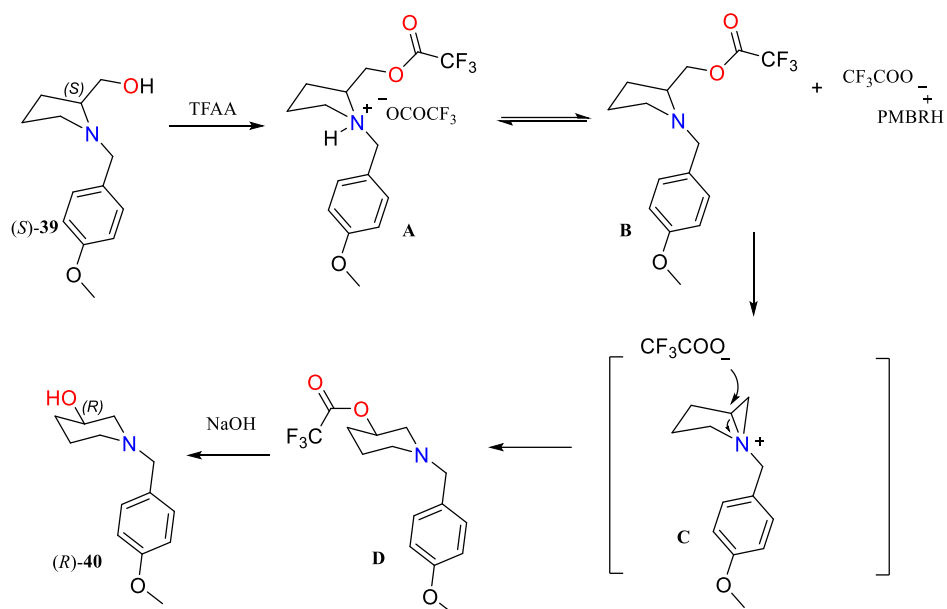
**Esquema 19.** Síntesis del prolinol (*S*)-**39**

La 3-hidroxipiperidina enantioméricamente pura (*S*)-**40** fue obtenida mediante la reacción de expansión de anillo de prolinoles reportada por Cossy en el año 1999.<sup>37</sup> El compuesto (*S*)-**39** fue tratado con 1 equivalente de TFAA y calentado en un baño de aceite a 120 °C durante 12 horas en un tubo sellado y una posterior hidrólisis en medio básico para la obtención de la 3-hidroxipiperidina (*R*)-**40** en un rendimiento del 80% (Esquema 20).



**Esquema 20.** Síntesis de la 3-hidroxipiperidina (*R*)-**40**

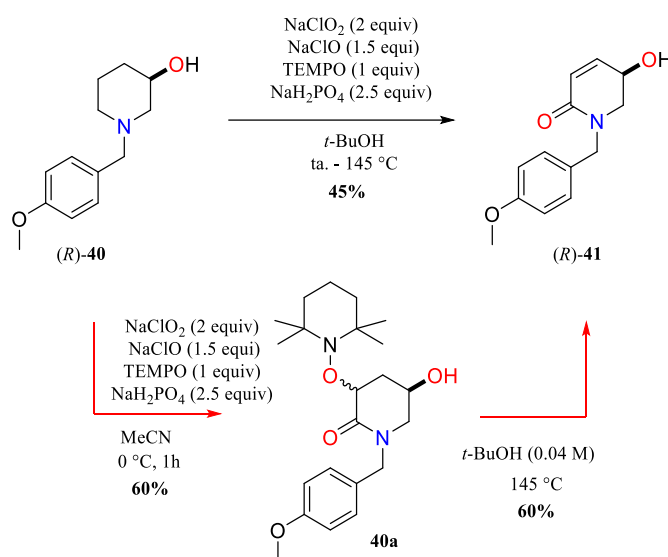
Según el reporte de Cossy,<sup>36</sup> la obtención del piperidin-3-ol (*S*)-**40** se produce a través de un rearrreglo estereoselectivo vía un ion aziridinio de prolinoles del tipo (*S*)-**39**. El primer paso del mecanismo de reacción propuesto para este rearrreglo implica la esterificación del prolinol con TFAA y la formación de la correspondiente sal de amonio **A**.



**Esquema 21.** Mecanismo propuesto para el rearrreglo de prolinoles a 3-hidroxipiperidinas

El exceso de prolinol (*S*)-**39** actúa como amina terciaria y lleva a la formación de **B**, donde un proceso S<sub>N</sub>2 tiene lugar para la formación del ion aziridinio **C** liberando al anión trifluoroacetato al medio de reacción. Este último ataca al ion aziridinio produciendo el aminoéster **D** de acuerdo a un mecanismo S<sub>N</sub>2. Finalmente la hidrólisis del éster con NaOH 3.5 M conduce a la obtención de la 3-hidroxipiperidina (*R*)-**40** (Esquema 21) .

Una vez obtenida a la 3-hidroxipiperidina (*R*)-**40**, fue sometida a las condiciones de la triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H de piperidinas con NaClO<sub>2</sub>, NaClO y TEMPO en *t*-BuOH, para después ser calentada a 145 °C durante 12 horas, con lo que se obtuvo, según lo esperado a la 2-piperidona  $\alpha,\beta$ -insaturada (*R*)-**41** en un rendimiento del 45%.

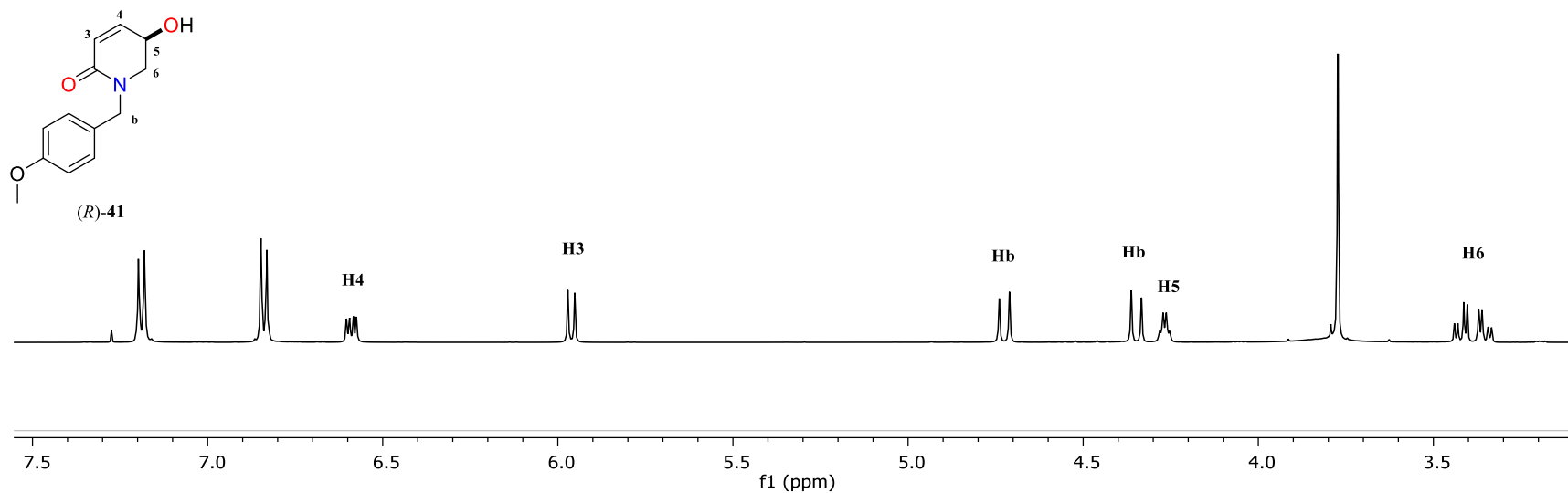


**Esquema 22.** Síntesis de la 3-hidroxipiperidina (*R*)-**41**

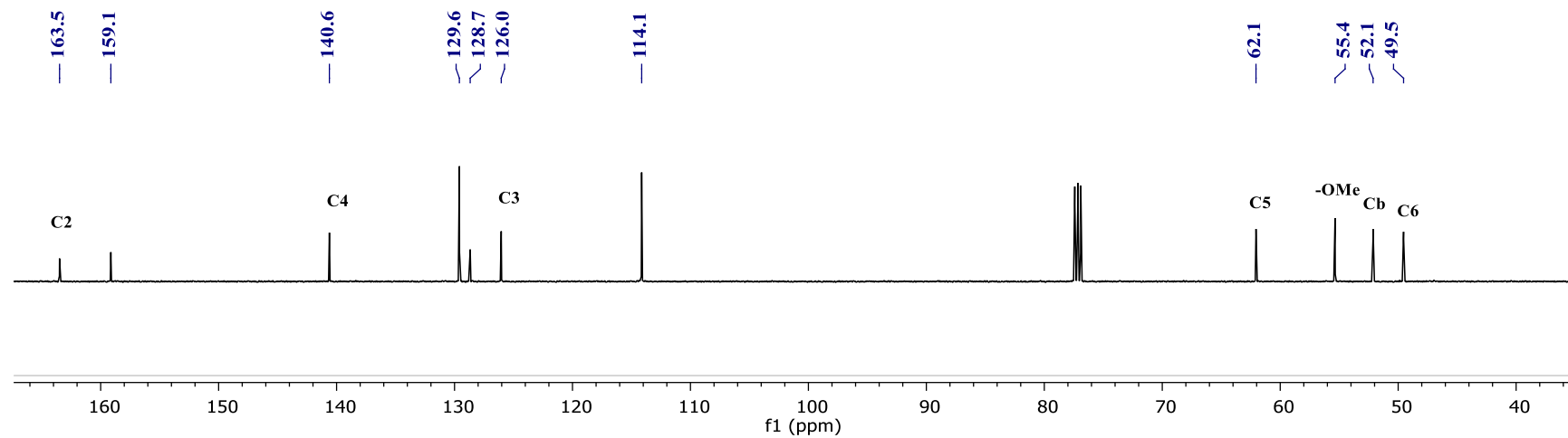
El compuesto (*R*)-**41** también fue obtenido en 2 etapas, en un rendimiento ligeramente menor. En la primera etapa se efectuó una reacción de doble oxidación tándem C-H <sub>$\alpha,\beta$</sub>  sobre (*R*)-**40** para la formación del par diastereoisómero de aminoxilactamas **40a** las que se aislaron en un rendimiento del 60%, en la segunda etapa **40a** se calentó en *t*-BuOH a 145 °C durante 12 horas en un tubo sellado, para dar a (*R*)-**41** en un rendimiento del 60% (Esquema 22).

En los análisis de RMN <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C se observó la obtención de la piperidona  $\alpha,\beta$ -insaturada (*R*)-**41**. En el espectro de RMN <sup>1</sup>H puede observarse la aparición de las señales correspondientes a los protones vinílicos característicos de carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados en 6.58 y 5.96 ppm correspondientes a los hidrógenos H4 y H3 respectivamente (Figura 2).

Por otra parte, en el espectro de RMN <sup>13</sup>C se observa una señal en 163.4 ppm que corresponde al carbono carbonilo de la lactama, así como señales de los carbonos vinílicos en 140.6 y 126.0 ppm para C4 y C3 respectivamente (Figura 3).

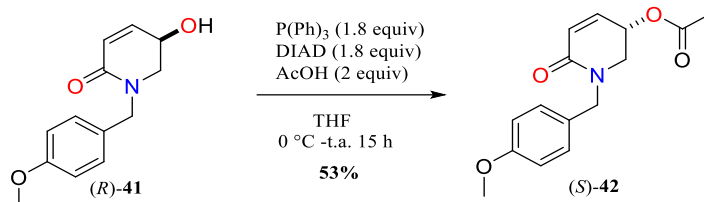


**Figura 2.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de la amida α,β-insaturada (R)-41



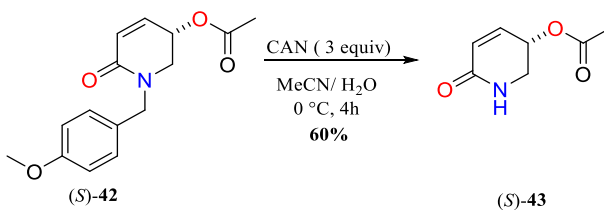
**Figura 3.** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) de la amida α,β-insaturada (R)-41

La siguiente etapa clave en el desarrollo de nuestra ruta sintética correspondía a la inversión del estereocentro C5 de (*R*)-**41** para la obtención del derivado acetilado (*S*)-**42** con la estereoquímica adecuada que nos conduciría a la obtención del alcaloide deseado (*S*)-(-)-pipermetistina **1**. El compuesto (*R*)-**41** se hizo reaccionar con P(Ph)<sub>3</sub>, DIAD y AcOH (condiciones de Mitsunobu) y se obtuvo a (*S*)-**42** en un rendimiento del 53% (Esquema 23).



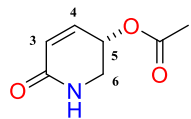
**Esquema 23.** Obtención de (*S*)-**42**

La siguiente etapa de la ruta consistió en la remoción del grupo protector *N*-4-metoxibencilo, esta se realizó en condiciones oxidativas con CAN en una mezcla de disolventes MeCN/H<sub>2</sub>O, con lo que se obtuvo al producto desbencilado (*S*)-**43** en un rendimiento del 60% (Esquema 24).



**Esquema 24.** Reacción de *N*-desbencilación para la obtención de (*S*)-**43**

El compuesto (*S*)-**43** fue caracterizado por espectroscopia de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C donde puede observarse la desaparición de las señales de los hidrógenos y carbonos pertenecientes al fragmento 4-metoxibencilo, así como la aparición de la señal correspondiente al H sobre el átomo de N como una señal ancha en 6.82 ppm en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 4, Figura 5).



(R)-43

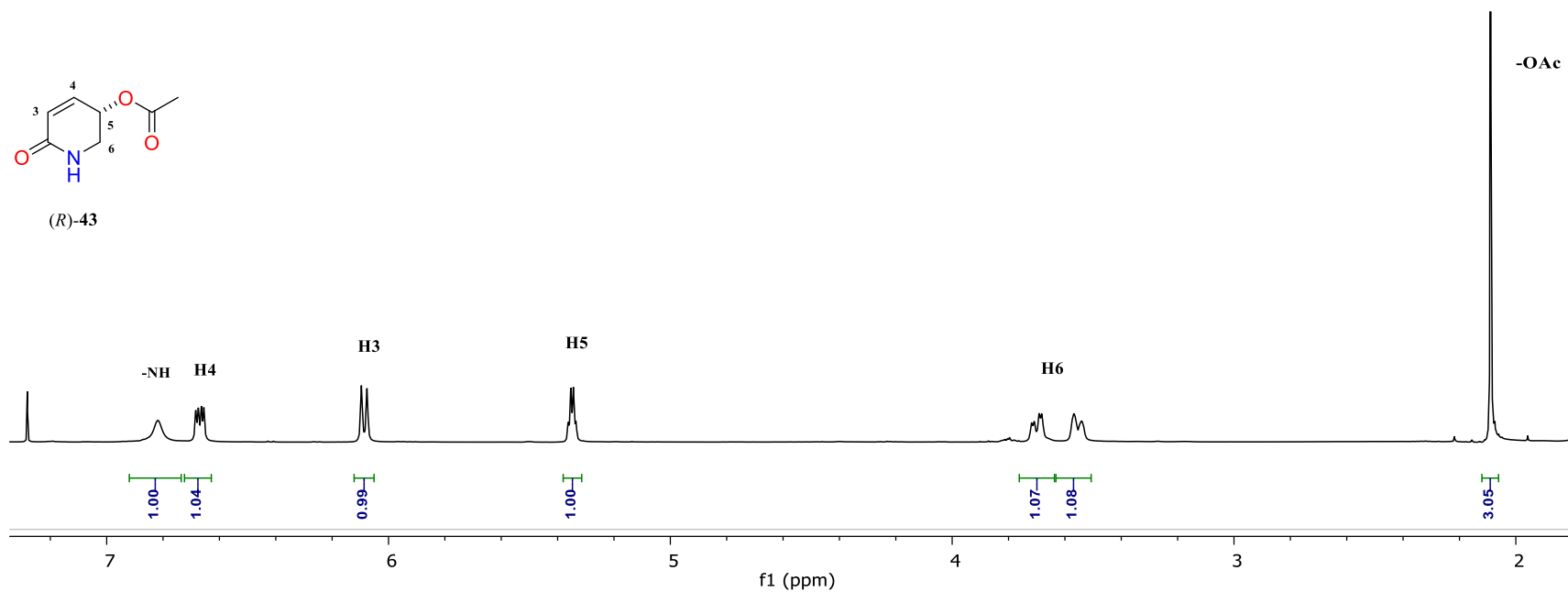


Figura 4. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de la amida secundaria (S)-43

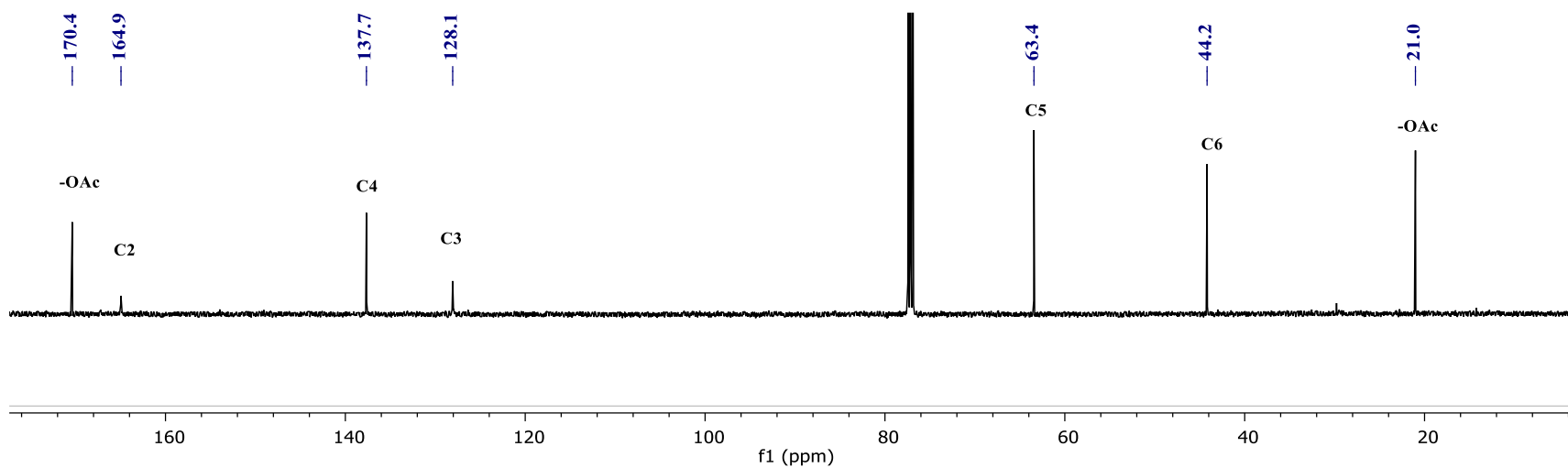
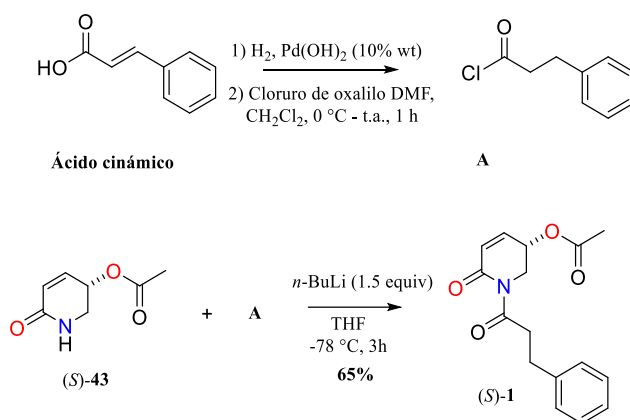


Figura 5. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) de la amida secundaria (S)-43

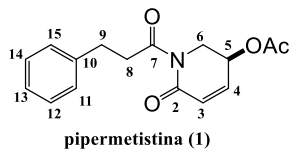
El paso final de nuestra ruta sintética para la obtención de (*S*)-(-)-**1** correspondía a la *N*-acilación de (*S*)-**43** con cloruro de hidrocinaamilo **A**, el cual se preparó mediante la hidrogenación catalítica del ácido cinámico con H<sub>2</sub> e hidróxido de paladio [Pd (OH)<sub>2</sub>], con lo que se obtuvo ácido hidrocinaámico en rendimientos cuantitativos. Un posterior tratamiento del ácido hidrocinaámico con cloruro de oxalilo y DMF en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionó el halogenuro de acilo **A**. La *N*-acilación de (*S*)-**43** con **A** se realizó con *n*-BuLi a -78 °C en THF, después de 3 horas de reacción se obtuvo el producto de acilación (*S*)-**1** en un rendimiento del 65% como un aceite incoloro (Esquema 25).



**Esquema 25.** Reacción de *N*-acilación para la obtención de **1**

El producto obtenido se caracterizó por RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C en CD<sub>3</sub>Cl proporcionando el mismo patrón de señales y desplazamiento químico que los previamente reportados<sup>33, 34, 35</sup> (Tabla 4, Figura 6, Figura 7).

**Tabla 4.** Datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  reportados y obtenidos para **1**



C#	$\delta$ (ppm) producto aislado <sup>33, 34</sup>		$\delta$ (ppm) producto reportado <sup>35</sup>		$\delta$ (ppm) producto obtenido	
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
2	163.8	-----	163.8	-----	163.9	-----
3	128.8	6.15 (d, $J = 10.0$ Hz)	128.8	6.14 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H)	129.0	6.13 (dd, $J = 9.5, 1.0$ Hz, 1H)
4	140.2	6.84 (ddd, $J = 10.0, 5.0, 1.0$ Hz)	140.2	6.86 (ddd, $J = 9.8, 4.8, 1.0$ Hz, 1H)	140.3	6.85 (ddd, 10.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H)
5	63.4	5.42 (c, $J = 5.0$ Hz)	63.2	5.39 (c, $J = 4.4$ Hz, 1H)	63.4	5.39 (cd, $J = 4.5, 0.5$ Hz, 1H)
6	45.1	3.86 (dd, $J = 15.0, 5.0$ Hz) 4.32 (ddd, $J = 15.0, 5.0, 1.0$ Hz)	45.0	3.84 (dd, $J = 14.3, 4.4$ Hz, 1H) 4.35 (ddd, $J = 14.3, 4.4, 1.0$ Hz, 1H)	45.1	3.83 (dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H) 4.35 (ddd, $J = 14.0, 4.5, 1.0$ Hz, 1H)
7	175.3	-----	175.4	-----	175.6	-----
8	40.9	3.38 (m, 2H)	40.9	3.38-3.23 (m, 2H)	41.0	3.37-3.23 (m, 2H)
9	30.9	3.01 (m, 2H)	30.8	3.06-2.97 (m, 2H)	31.0	3.00 (ddd, $J = 8.0, 6.5, 1.0$ Hz, 2H)
10	140.9	-----	140.9	-----	141.0	-----
11 - 15	128.4 127.6 126.1	7.2 (m)	128.5 128.4 126.1	7.31-7.18 (m, 5H)	128.7 128.6 126.2	7.30-7.18 (m, 5H)
$\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}=\text{O}$	169.9	-----	169.9	-----	170.1	-----
$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C=O}$	20.8	2.02 (s)	20.8	2.07 (s, 3H)	20.9	2.06 (s, 3H)
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -176.4$ (Me <sub>2</sub> CO; c 0.49) <sup>34</sup>			$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -191$ (Cl <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ; c 0.70)		$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +158.2$ (Me <sub>2</sub> CO; c 0.20)	

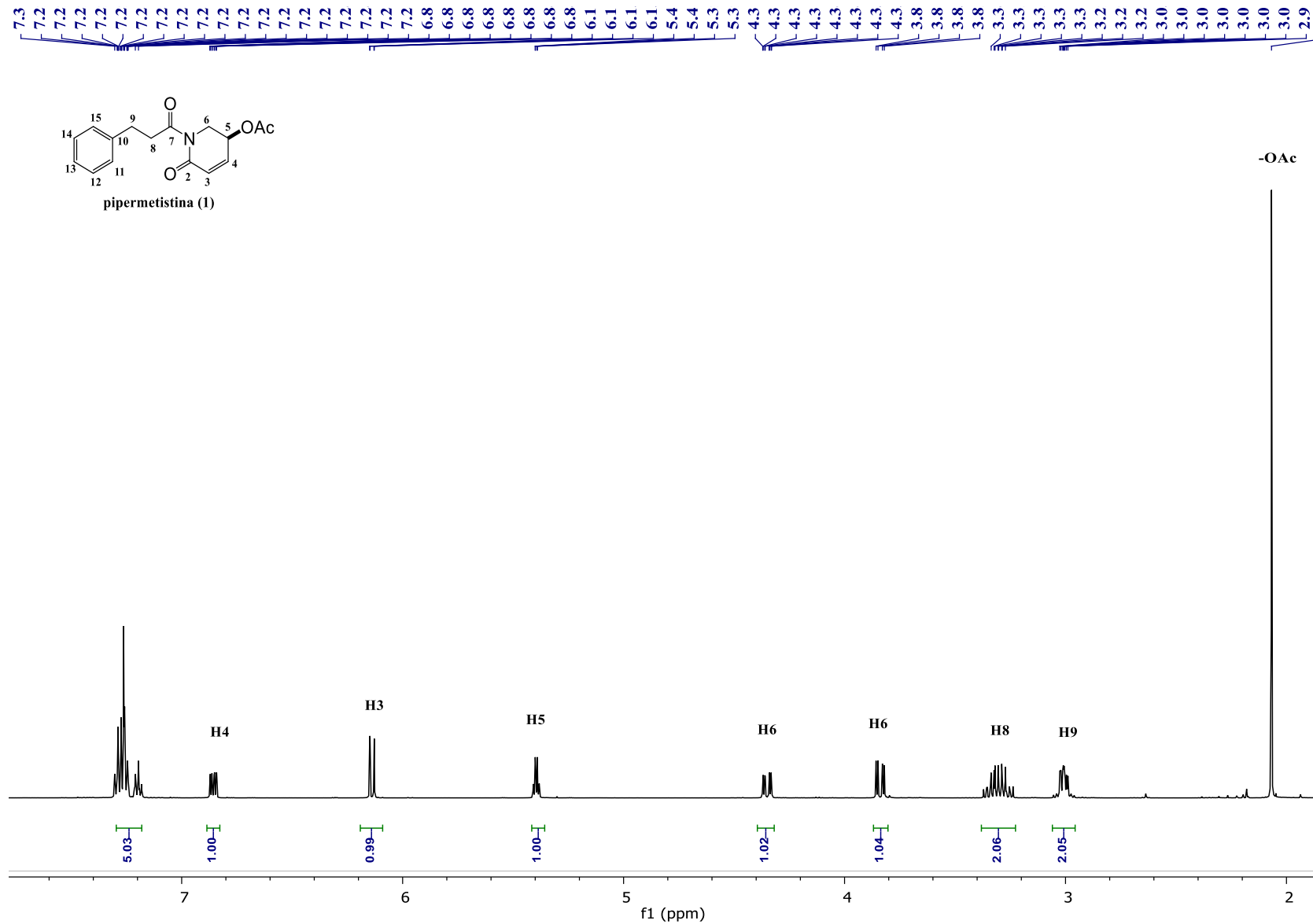


Figura 6. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de la pipermetistina (S)-I

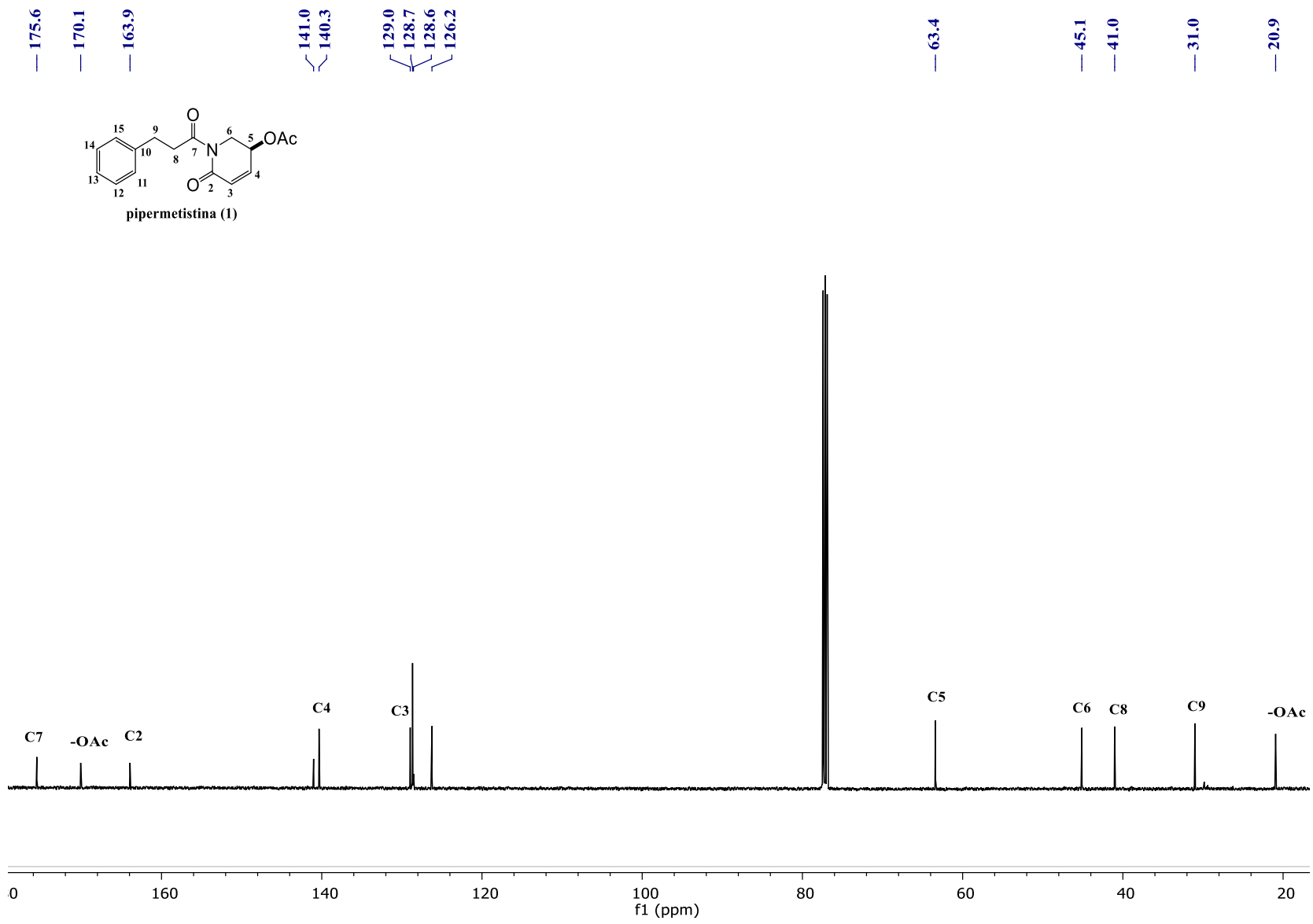
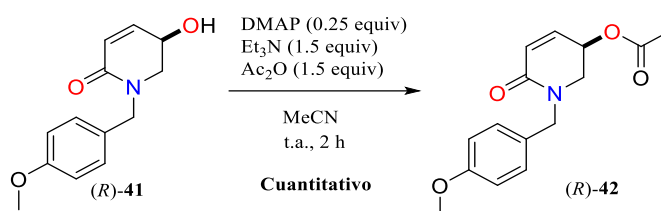


Figura 7. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) de la pipermetistina (S)-I

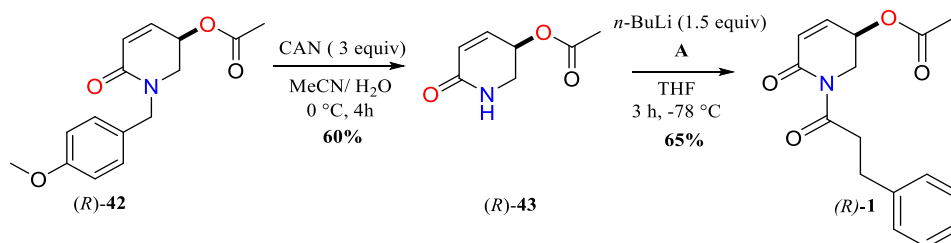
Sin embargo, el valor de rotación óptica para el producto obtenido (*S*)-**1** no coincidió en signo con lo reportado por Libeskind y colaboradores (Tabla 1).<sup>35</sup> Por lo que, con base en estos resultados, es probable que exista una controversia con la asignación de la configuración absoluta de (-)-**1** reportada por Libeskind.

Por lo tanto, decidimos sintetizar a su enantiómero (*R*)-**1** a partir de la 3-hidroxipiperidina (*R*)-**41**, la cual se sometió a una reacción de *O*-acetilación, con Ac<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N y cantidades catalíticas de DMAP en MeCN a temperatura ambiente, obteniendo al compuesto (*R*)-**42** en rendimiento cuantitativo (Esquema 26).



**Esquema 26.** Reacción de *O*-acetilación para la obtención de (*R*)-**42**

Una vez obtenido (*R*)-**42** se llevó a cabo la reacción de *N*-desbencilación y *N*-acilación en las mismas condiciones que se utilizaron para la obtención (*S*)-**1**, con lo que se obtuvo al compuesto (*R*)-**1** en un rendimiento del 39% en 2 etapas (Esquema 27).



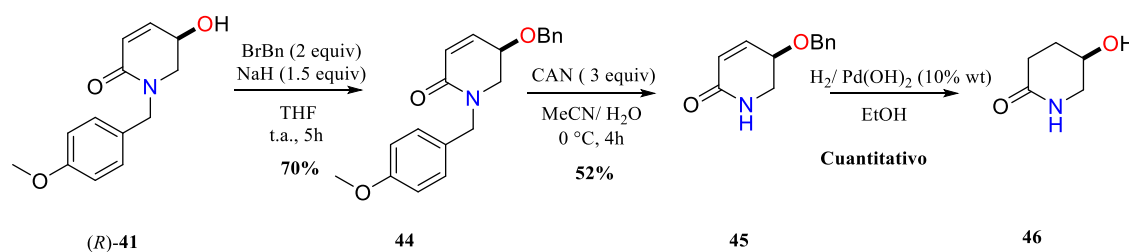
**Esquema 27.** Reacción de *N*-desbencilación y *N*-acilación para la obtención de (*R*)-**1**

El compuesto (*R*)-**1** también fue caracterizado por RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C en CD<sub>3</sub>Cl proporcionando el mismo espectro que para (*S*)-**1** pero con un valor y signo de rotación óptica opuesto al de (*S*)-**1**,  $[\alpha]_D^{20} = -166.0^\circ$  (Me<sub>2</sub>CO; c 0.55).

Ante la discrepancia entre nuestros resultados y los ya reportados previamente por Liebeskind, nos propusimos la síntesis de la 3-hidroxi-2-piperidona conocida **46** a partir de

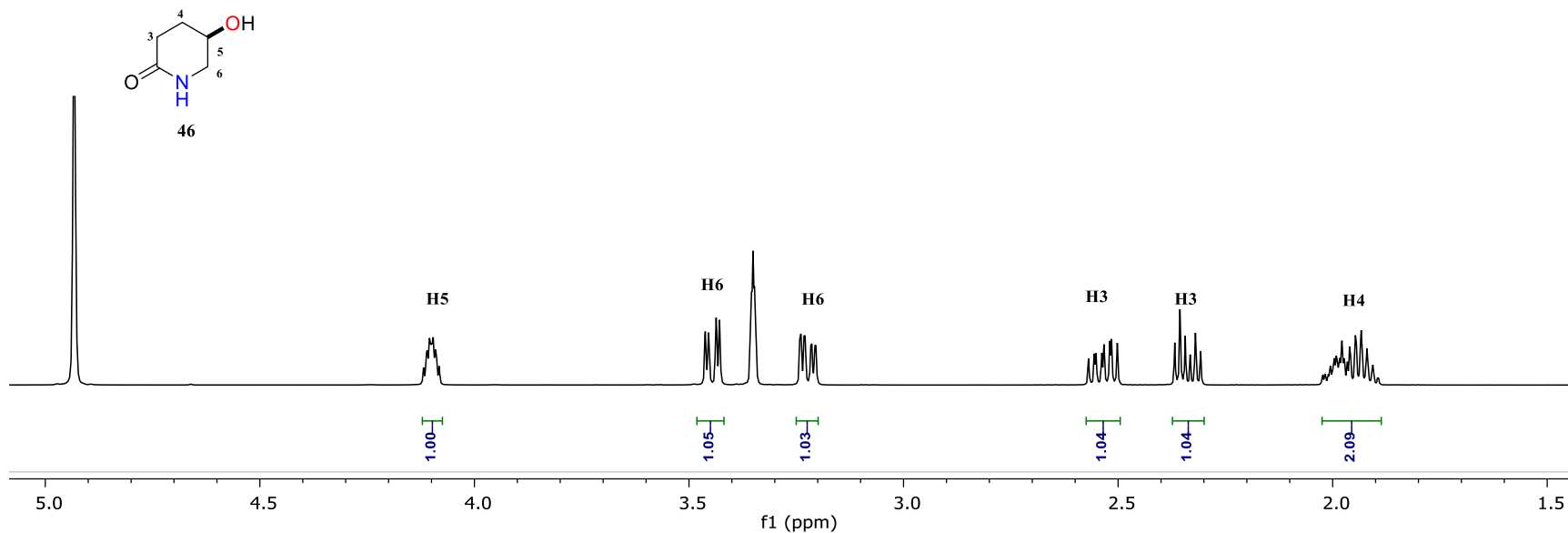
(*R*)-**41** con el propósito de asegurar, por correlación química, la correcta asignación de la configuración absoluta del compuesto (*R*)-pipermetistina **1**.

La síntesis del compuesto **46** se realizó a partir de (*R*)-**41**, mediante una reacción de *O*-bencilación con BrBn e NaH, con lo que se obtuvo al compuesto **44** en un rendimiento del 70%. Se realizó una desbencilación en condiciones oxidativas con CAN del compuesto **44** para la obtención de la amida secundaria **45** en un rendimiento del 52%. Finalmente, la *O*-desbencilación e hidrogenación en con H<sub>2</sub>/Pd(OH)<sub>2</sub> de **45** condujo a la obtención del compuesto buscado **46** en rendimiento cuantitativo (Esquema 28).

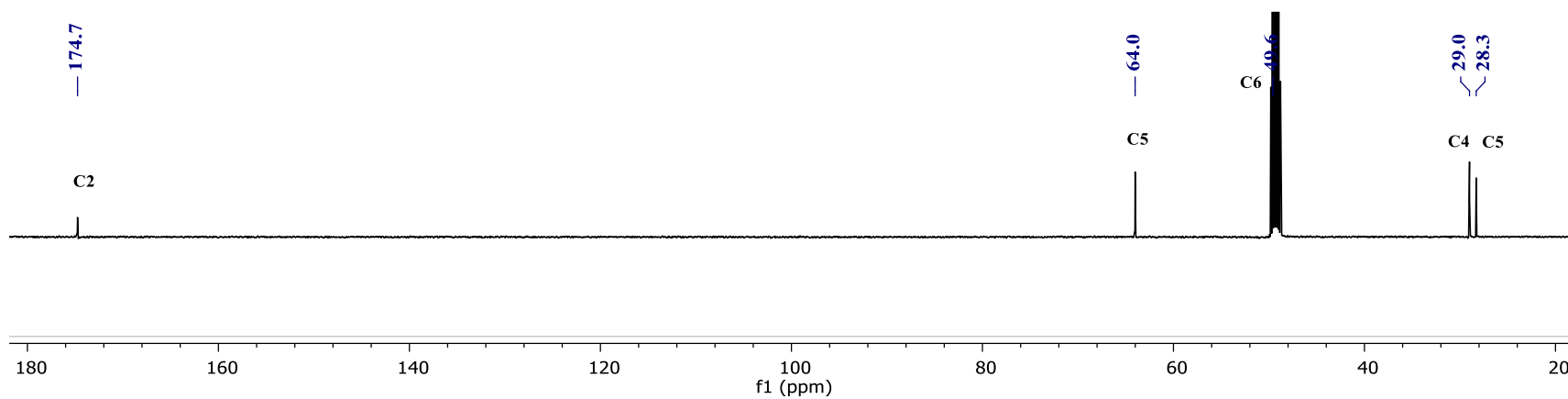


*Esquema 28. Obtención del compuesto 22 a partir de (R)-46*

La obtención de **46** fue confirmada por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C. En el espectro de <sup>1</sup>H puede observarse la desaparición de los hidrógenos vinílicos y la aparición de las señales de los hidrógenos metilénicos en las posiciones 3 y 4 entre 1.5 y 2.5 ppm, así como la desaparición de los hidrógenos del grupo protector 4-metoxibencilo. Mientras que en el espectro de <sup>13</sup>C los señales para C3 y C4 aparecen en 29.8 y 28.3 ppm (Figura 8, Figura 9).

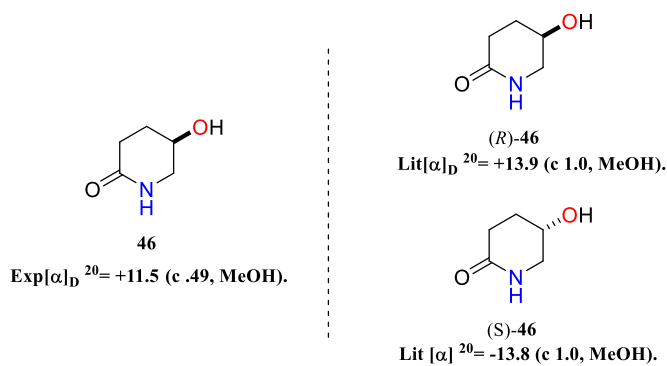


**Figura 8.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (MeOD, 500 MHz) de la 3-hidroxi-2-piperidona **46**



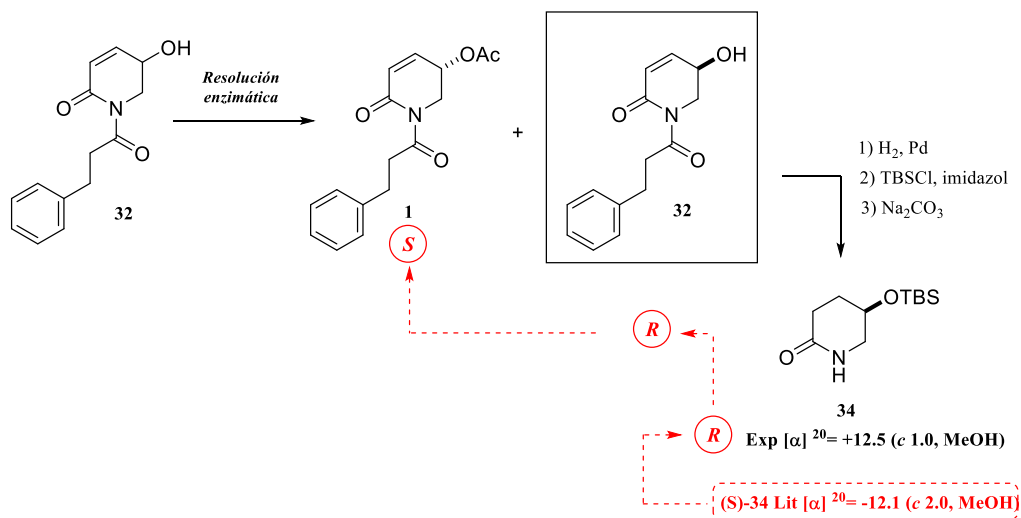
**Figura 9.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (MeOD, 125 MHz) de la 3-hidroxi-2-piperidona **46**

Se obtuvo un valor de rotación óptica de +11.5 (*c* 0.49 MeOH) para el compuesto **46**, con lo que se comprobó la correcta asignación de la configuración absoluta *R* para el alcaloide pipermetistina **1** por correlación química con la 3-hidroxiamida conocida (*R*)-**46**<sup>38</sup>(Esquema 29).



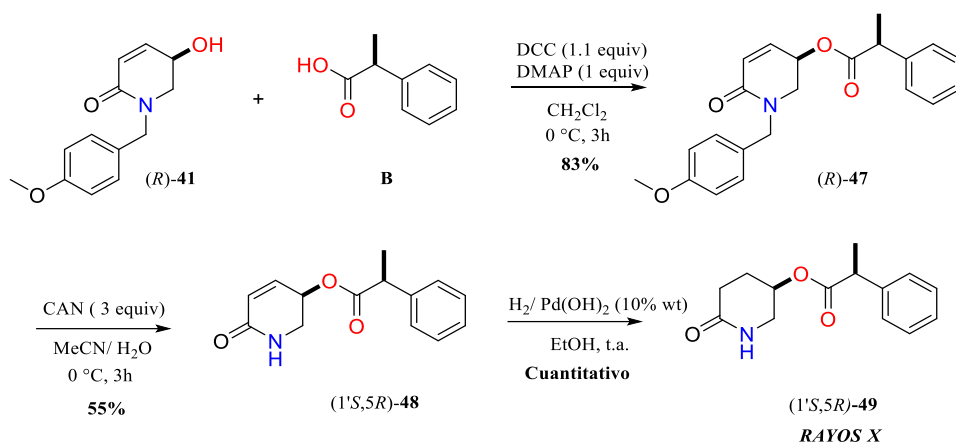
**Esquema 29.** Valores de rotación óptica para **46**

Desafortunadamente, lejos de proporcionar claridad a la controversia, este valor solo incrementó la incertidumbre. El grupo de Liebeskind realizó la asignación de la configuración absoluta del alcaloide **1** por correlación química con el compuesto (*R*)-**34** el cual fue sintetizado a partir de (*R*)-**32**, para el cual se obtuvo un valor de  $[\alpha]_D^{20} = + 12.5^\circ$  (*c* 1.0 MeOH). Aunque este compuesto es conocido, su valor de rotación óptica no había sido previamente reportado.<sup>39</sup> Por otro lado, la rotación óptica para su enantiómero (*S*)-**34** sí se ha descrito en la literatura con un valor de  $[\alpha]_D^{20} = - 12.1^\circ$  (MeOH; *c* 2.0),<sup>40</sup> de esta manera, siendo el valor de signo contrario al compuesto obtenido por Libeskind, se asignó su configuración absoluta como *R* al compuesto **32**. Por tanto, el compuesto acetilado **1** obtenido de la resolución enantioselectiva enzimática debería tener una configuración *S* (Esquema 30).



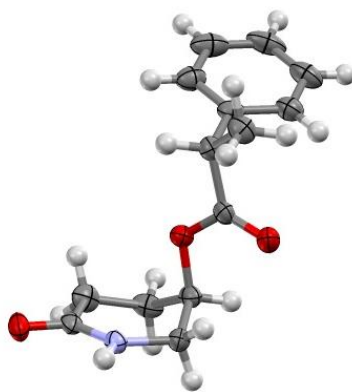
**Esquema 30.** Asignación de la configuración absoluta para **1** a partir de **32**

De esta manera, tanto los resultados obtenidos por Liebeskind como por nuestro grupo de investigación parecían correctos y la controversia continuaba. Finalmente, buscando realizar la asignación inequívoca de la configuración absoluta de la pipermetistina **1**, decidimos preparar a un intermediario que pudiera estudiarse por difracción de rayos X. De esta manera, se realizó la síntesis del compuesto (*R*)-**49** a partir de (*R*)-**41** y el ácido (*S*)- $\alpha$ -ácido 2-fenilpropanoico **B** comercial. Mediante una reacción de esterificación de Steglich entre (*R*)-**41** y **B** se obtuvo **47** en un 83% de rendimiento. El compuesto **47** fue sometido a una reacción de desbencilación con CAN con lo que se obtuvo a la amida secundaria **48** en un rendimiento del 55%, posteriormente una hidrogenación catalítica con H<sub>2</sub>/ Pd (OH)<sub>2</sub> nos condujo a la obtención del compuesto (1'*S*,5*R*)-**49** de forma cristalina (Esquema 31).



**Esquema 31.** Síntesis del compuesto **49** a partir de  $(R)\text{-41}$

El compuesto **49** fue adecuado para realizar el estudio de difracción de rayos X, y así determinar la configuración del centro quiral en controversia (Figura 10). De esta manera asignamos el estereocentro en C5 como **R** para **49** y todos sus derivados, lo que finalmente proporcionó la última evidencia que nos permitió corregir y asignar correctamente la configuración absoluta para el alcaloide extraído del *Piper Methysticum* como  $(R)$ -pipermetistina **1**.



**Figura 10.** Estructura de la amida secundaria  $(1'S,5R)\text{-49}$  obtenida por difracción de rayos X  
CCDC: (1950270)

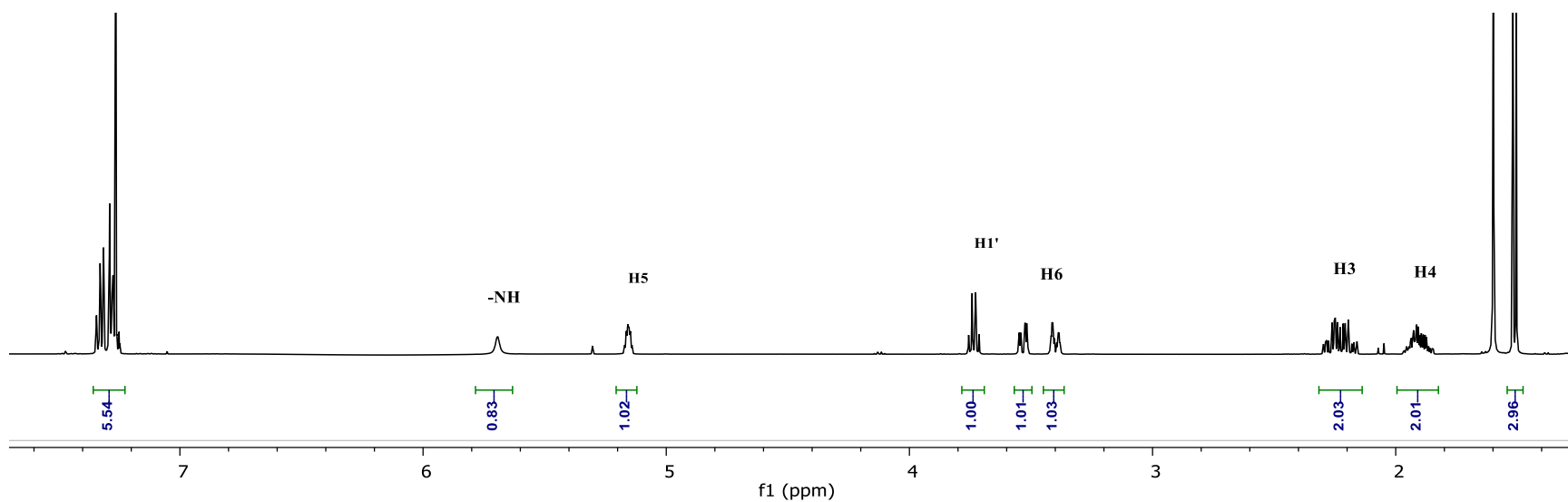
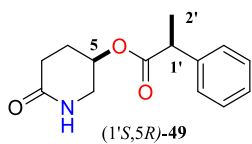


Figura 11. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **49**

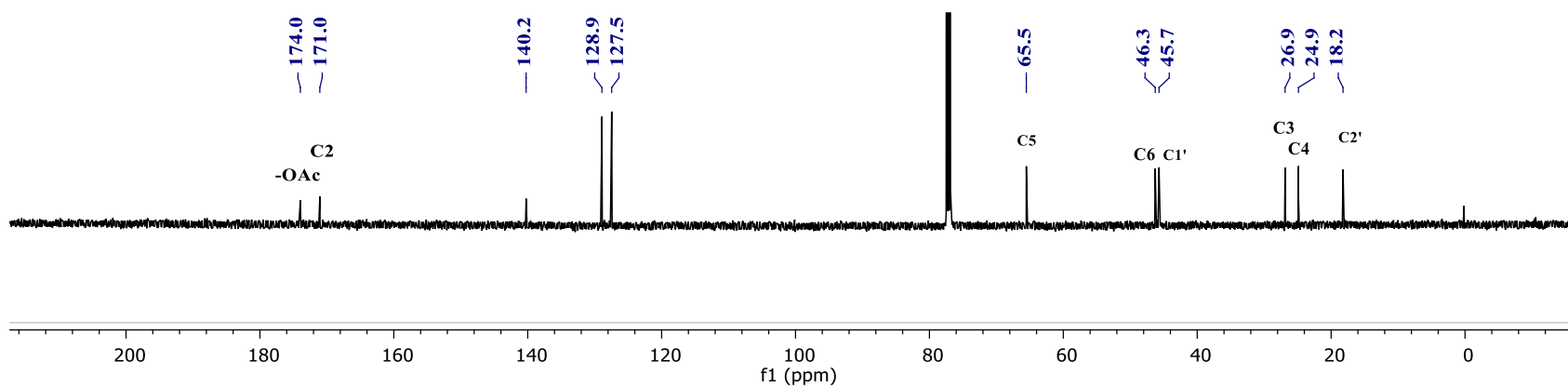


Figura 12. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto **49**

## 7.4 CONCLUSIONES

Usando el “*Chiron approach*” se desarrolló la síntesis total de ambos enantiómeros del metabolito secundario del *Piper methysticum*: pipermetistina (*R*)-**1** y (*S*)-**1** en 4 etapas de reacción a partir de la 3-hidroxipiperina (*R*)-**40**, en rendimientos globales de 17.5% y 9.3%, respectivamente.

Se aplicó exitosamente el nuevo protocolo de triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H de piperidinas a lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, para así preparar directamente a la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada (*R*)-**41**, intermediario clave para el desarrollo de la síntesis de (*S*)-**1** y (*R*)-**1**, a partir del 5-hidroxipiperidina (*R*)-**40**. Con esto establecimos una nueva aproximación sintética, libre de metales de transición, de 5-hidroxi-5,6-dihidro-2(*1H*) piperidonas a partir de simples piperidinas.

La presente síntesis total nos permitió revisar la configuración absoluta del alcaloide natural, estableciendo así que su correcta configuración es *R*.

## 7.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Generalidades

Todas las reacciones se realizaron en el interior de una campana de extracción, bajo atmósfera de nitrógeno y con disolventes anhidros, los cuales se secaron y destilaron según los procedimientos estándar,<sup>41</sup> a excepción de aquellas reacciones cuya técnica no lo requería.

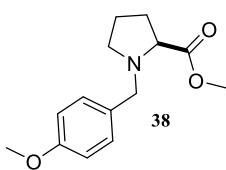
Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina utilizando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60, utilizando disolventes grado técnico y luz UV, yodo o molibdato de amonio como reveladores. Las purificaciones se realizaron por cromatografía en columna, se utilizó gel de sílice como fase estacionaria y diversos sistemas Hexano/AcOEt como fase móvil.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de todos los productos se obtuvieron utilizando un espectrómetro Bruker-500 (500 y 125 MHz), con  $\text{CDCl}_3$  como disolvente con TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan como  $\delta$  en ppm, las constantes de acoplamiento se expresan como  $J$  y se dan en Hz. Para la multiplicidad de señales en un espectro de RMN se utilizan las siguientes abreviaturas: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c), múltiple (m) y ancha (a), doble de doble de dobles (ddd), doble de dobles (dd), doble de triple (dt), doble de doble de triples (ddt), cuádruple aparente (ac), aparente triple (at)

Los valores de rotación óptica se obtuvieron con un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm) y se expresan en grados. Las mediciones se hicieron a temperatura ambiente y la concentración de la muestra se expresa en g/100 mL.

Los puntos de fusión se midieron con un aparato de Fisher-Johns marca Fisher Scientific y no fueron corregidos.

### 7.5.1 Obtención del metil (4-metoxibencil)-L-prolinato **38**



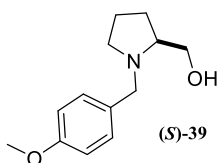
En un matraz de bola de 2 bocas se pesó la *L*-prolina (1 g, 8.6 mmol), se colocó una barra de agitación y se adicionaron 30 mL de MeOH grado reactivo en un baño de hielo. A 0 °C se adicionó gota a gota SOCl<sub>2</sub> (1.26 mL, 17.3 mmol). El baño de hielo fue retirado después de 5 minutos, se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, y se mantuvo en calentamiento durante 2 horas. La reacción se detuvo evaporando el disolvente en un rotavapor a presión reducida. Se obtuvo el éster **1** como un líquido viscoso color amarillo. Sin una previa purificación, el prolinato **1** (8.6 mmol) se colocó en un matraz de bola de 2 bocas provisto de una barra de agitación, se pesó DMAP (0.525 g, 4.3 mmol), se adaptó un refrigerante en posición de reflujo, se selló y purgó el sistema con nitrógeno. Se adicionaron 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro, se adicionó gota a gota, Et<sub>3</sub>N (1.57 mL, 17.2 mmol), transcurridos 10 minutos en agitación se adicionó cloruro de 4-metoxibencilo (0.955 ml, 9.46 mmol), y se mantuvo a temperatura de reflujo durante 12 h. La reacción se detuvo adicionando 5 mL de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se hicieron extracciones AcOEt (4 x 5 mL), la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 3:1) obteniendo 1.9 g de amina terciaria **38** como un aceite amarillo intenso (90%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -69.5 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.24–7.21 (m, 2H), 6.85–6.82 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 3.06–3.02 (m, 1H), 2.36 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.16–2.09 (m, 1H), 1.96–1.88 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 174.7, 158.8, 130.5, 130.3, 113.6, 65.3, 58.1, 55.3, 53.3, 51.9, 29.5, 23.0.

HRMS (ESI-TOF)  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>: 249.14432; encontrado: 250.14432

### 7.5.2 Obtención del (*S*)-(1-(4-metoxibencil) pirrolidin-2-il) metanol (*S*)-39



En un matraz de bola de 2 bocas provisto de una barra de agitación se colocó al éster **38** (1.9 g, 7.6 mmol) e LiAlH<sub>4</sub> (0.644 g, 17 mmol). El matraz se selló y purgó con nitrógeno y se adaptó a un baño de hielo en una parrilla de agitación.

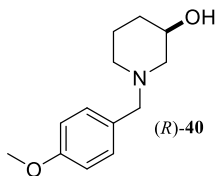
Se adicionaron 30 mL de THF anhidro a 0 °C, la solución se dejó agitar a esta temperatura durante 10 minutos y después se agitó a temperatura ambiente.

La reacción se detuvo después de 1 hora adicionando gotas de agua destilada hasta observar la precipitación de sales, las cuales se lavaron con AcOEt (5 x 5 mL). La solución orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:1). Se obtuvieron 1.34 g del producto (*S*)-**39** como líquido viscoso amarillo (80%);  $[\alpha]_D^{20} = -41.4$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>); Lit  $[\alpha]_D^{20} = -35.8$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 3.88 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J = 11.0, 3.5$  Hz, 1H), 3.41 (dd,  $J = 10.5, 2.0$  Hz, 1H), 3.36 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 2.97–2.93 (m, 1H), 2.72–2.69 (m, 1H), 2.28 (td,  $J = 9.5, 7.5$  Hz, 1H), 1.96–1.88 (m, 1H), 1.85–1.78 (m, 1H), 1.72–1.63 (m, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 158.7, 131.4, 130.0, 113.8, 64.1, 61.8, 57.9, 55.3, 54.4, 27.9, 23.5.

### 7.5.3 Obtención del (R)-1-(4-metoxibencil) piperidin-3-ol (R)-40



En un tubo de ensayo con tapa rosca provisto con una barra de agitación se colocó el prolinol (S)-**39** (1.34 g, 6.05 mmol), el tubo se selló y purgó con nitrógeno, se adaptó a un baño de hielo en una parrilla de agitación. Se adicionaron 15 mL de THF anhidro, a 0 °C se añadió gota a gota anhídrido trifluoroacético (0.5 mL, 6.6 mmol), se colocó la tapa rosca y se aseguró con cinta teflón.

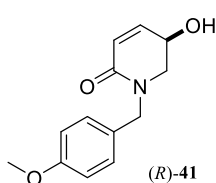
El tubo se colocó en un baño de aceite a 120 °C. La reacción se detuvo después de 12 horas llevándola a temperatura ambiente y adicionando 1 mL de una solución de NaOH 3.5 N. Se realizaron extracciones AcOEt (4 x 5 mL), el crudo obtenido se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida, este se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/AcOEt 1:1). Obteniendo 1.07 g del compuesto (R)-**40** como cristales blancos (80%); P. f. = 76–78 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +14.52$ , ( $c = 1.05$ , CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.19 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.43 (s, 2H), 2.44 (a, 4H), 2.24 (a, H), 1.81-1.73 (m, 1H), 1.59-1.46 (m, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 158.7, 130.2, 130.0, 113.5, 66.2, 62.3, 60.0, 55.2, 53.3, 31.7, 21.6.

### 7.5.4 Obtención la (R)-5-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (R)-41.

**Proceso one-pot:**



Una mezcla de la 3-hidroxipiperidina (R)-**40** (0.100 g, .045 mmol), TEMPO (0.07 g, 0.45 mmol) y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (136 mg, 1.13 mmol) en 8 mL de *t*-BuOH se llevó a 0 °C. Una vez a esta temperatura se agregaron a la mezcla de reacción NaClO<sub>2</sub> (0.10 g, 0.90 mmol) y 1.68 mL de NaClO al 3%. La reacción se dejó agitar por una hora y

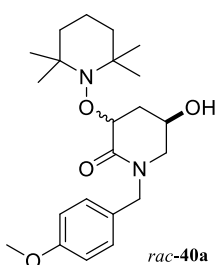
después fue calentada a 145 °C en tubo sellado durante 24 horas en un baño de aceite. La reacción se detuvo adicionando solución saturada de NaOH hasta observar la precipitación de sales. Se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 5:1). Obteniendo 0.047 g del (*R*)-**41** compuesto como cristales amarillos, (45%); P. f. = 68–70 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = - 89.7 (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.19 (ad, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (ad, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.59 (dd, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.27 (c, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 13.5, 5.0 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 163.5, 159.1, 140.6, 129.5, 128.7, 126.0, 114.1, 61.9, 55.3, 52.1, 49.5.

### Proceso en 2 etapas:

#### Obtención del (*R*)-1-(4-metoxibencil) piperidin-3-ol *rac*-**40a**



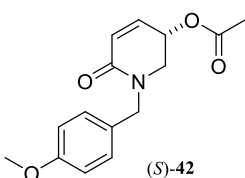
Una mezcla de la 3-hidroxipiperidina (*R*)-**40** (0.10 g, 0.45 mmol), TEMPO (0.07 g, 0.9 mmol) y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0.136 g, 4.5 mmol) en 8 mL de MeCN se llevó a 0 °C. Una vez a esta temperatura se agregaron a la mezcla de reacción NaClO<sub>2</sub> (0.10 g, 1.3 mmol) y 0.83 mL de NaClO al 3%. La reacción se detuvo después de una hora y media adicionando unas gotas de solución saturada de NaOH.

Se realizaron extracciones con AcOEt (3 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 5:1). Obteniendo 0.123 g del compuesto *rac*-**40a** como cristales amarillos, (60%); P. f. = 130–132 °C.

Posteriormente, *rac*-**40a** (0.05 g, 0.12 mmol) se colocó en un tubo de ensayo con tapa rosca provisto con una barra de agitación se colocaron las 3-aminoxipiperidonas se adicionaron 3 mL de *tert*-butanol, se colocó la tapa rosca y se aseguró con cinta teflón.

El tubo se colocó en un baño de aceite a 150 °C. La reacción se detuvo después de 24 horas evaporando el disolvente. Se obtuvo un líquido viscoso color negro que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:1), obteniéndose 0.017 g del compuesto (*R*)-**6** como cristales oscuros (60%); P. f. = 68–70 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -89.7$  (c = 0.5, CHCl<sub>3</sub>)

#### 7.5.5 Obtención del (*S*)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il acetato (*S*)-**42**



En un matraz de bola de 2 bocas equipado con barra de agitación se pesó la amida (*S*)-**41** (0.035g, 0.15 mmol) y P(Ph)<sub>3</sub> (0.071 g, 0.27 mmol), se selló y purgó con nitrógeno el sistema. Se adicionaron 3 mL de THF anhidro y se

adicionó gota a gota AcOH (0.018 mL, 0.3 mmol), el matraz se adaptó a un baño de hielo en una parrilla de agitación, cuando la temperatura descendió hasta 0 °C se añadió gota a gota DIAD (0.053 mL, 0.27 mmol).

La reacción se detuvo después de 15 horas adicionando 0.5 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se hicieron extracciones con AcOEt (3 x 5 mL), el crudo obtenido se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:1).

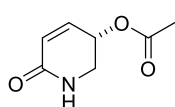
Se obtuvieron 0.024 g del compuesto acetilado (*S*)-**42** como un aceite amarillo (61%);  $[\alpha]_D^{20} = +160.0$  (c = 0.35, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.20 (ad, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (ad, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.26 (c, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 14.5

Hz, 1H), 4.40 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J = 14.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.38 (ddd,  $J = 14.0, 4.0, 1.0$  Hz, 1H), 1.96 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 170.3, 162.7, 159.2, 135.1, 129.6, 129.3, 128.6, 114.1, 63.7, 55.4, 49.1 48.7, 21.0.

### 7.5.6 Obtención del (*S*)-6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il acetato (*S*)-43



(*S*)-43

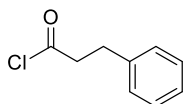
En un matraz de bola de 2 boca con el compuesto (*S*)-42 (0.013 g, 0.05 mmol) provisto de un baño de hielo se disolvió en 1 mL de MeCN. Se adicionó nitrato cérico de amonio (0.104 g, 0.19 mmol) disuelto en 0.3 mL de agua a 0 °C. La reacción se detuvo después de 4 horas adicionando 1 mL de agua destilada, se hicieron extracciones con AcOEt, (3 x 5 mL), el crudo obtenido se hizo pasar por  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró en un rotavapor a presión reducida. Se obtuvo un líquido amarillo, que se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , AcOEt). Se obtuvieron 5 mg de la amida secundaria (*S*)-43, como cristales (60%); P. f. = 105–107°C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +183$  ( $c = 0.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 6.89 (a, 1H), 6.67 (dd,  $J = 10.0, 4.5$  Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 5.35 (c,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 14.0, 5.0$  Hz, 1H), 3.55 (dt,  $J = 14.0, 3.5$  Hz, 1H), 2.09 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 170.4, 165.0, 137.7, 128.1, 63.4, 44.1, 21.0.

### 7.5.7 Obtención de la (*S*)-pipermetistina 1

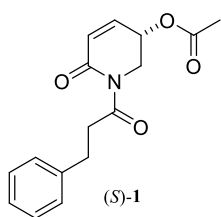
#### Obtención del cloruro de 3-fenilpropanoilo A



En un matraz de bola de una boca provisto de una barra de agitación se pesó ácido cinámico (0.740 g, 5 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (0.037 mg, 5%) y se agregaron

15 mL de AcOEt. El hidrogenador se selló y llenó con H<sub>2</sub> hasta alcanzar una presión de 100 psi con H<sub>2</sub>. La suspensión se dejó agitar durante 22 horas a temperatura ambiente, después el crudo se filtró con gel de sílice haciendo lavados con AcOEt. Se obtuvo ácido hidrocínámico en forma de cristales, en rendimiento cuantitativo. La formación del halogenuro de ácido A se llevó a cabo en un matraz de bola de 2 bocas provisto de una barra de agitación, donde se preparó una solución de ácido hidrocínámico (0.011 g, 0.071 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. El sistema se selló y se adaptó a un baño de hielo. A esta solución se adicionaron 0.5 mL de una solución preparada a partir de 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una gota de DMF. Inmediatamente se agregó gota a gota cloruro de oxalilo. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente, después de 1 hora se observó la aparición de una coloración amarillenta. La reacción se detuvo después de 5 horas evaporando el disolvente y se obtuvo el halogenuro de acilo **A** como un aceite amarillo, que se selló y purgó para utilizarlo inmediatamente en la siguiente reacción.

### Obtención de la (*S*)-pipermetistina **1**



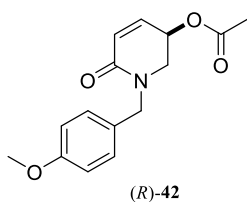
En un matraz de cuello largo provisto con una barra de agitación se pesó la amida (*S*)-**43** (0.004 g, 0.02 mmol) y se disolvió con 1 mL de THF anhidro. A esta solución, a -78 °C se adicionó *n*-BuLi (0.02 mL, 0.03 mmol) gota a gota.

Después de 20 minutos de agitación, se adicionó **A** disuelto en 1 mL de THF vía cánula. La reacción se detuvo después de 2 horas agregando 1 mL de agua destilada y haciendo extracciones con 4 porciones de AcOEt (4 x 5 mL). El crudo de reacción se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida, con lo cual se obtuvo un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 9:1). Finalmente se obtuvieron 0.005 g del compuesto (*S*)-**1** (60%);  $[\alpha]_D^{20} = +158.2$ , ( $c = 0.2$ , Me<sub>2</sub>CO); Lit  $[\alpha]^{20} = -176.4$ , ( $c = 0.49$ , Me<sub>2</sub>CO).<sup>21</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.30–7.24 (m, 4H), 7.22–7.18 (m, 1H), 6.86 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 9.5, 1.0 Hz, 1H), 5.39 (cd, *J* = 4.5, 0.5 Hz, 1H), 4.35 (ddd, *J* = 14.0, 4.5, 1.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, *J* = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.0 (ddd, *J* = 8.0, 6.5, 1.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H).

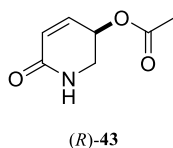
**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 175.6, 170.1, 164.0, 141.0, 140.3, 129.0, 128.7, 128.6, 126.2, 63.4, 45.1, 41.0, 31.0, 21.0.

### 7.5.8 Obtención del (*R*)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il acetato (*R*)-**42**



En un matraz de bola de 2 bocas provisto de una barra de agitación se pesó la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada (*R*)-**41** (0.01 g, 0.04 mmol) y DMAP (0.003 g, 0.01 mmol). El sistema se selló y se purgó con nitrógeno y se adicionaron 2 mL de MeCN anhidro, posteriormente, se agregó Et<sub>3</sub>N (0.08 mL, 0.06 mmol) aforada a 1 mL en MeCN. Después de 5 minutos se agregó el anhídrido acético (0.06 mL, 0.06 mmol). La reacción se detuvo después de 2 horas adicionando NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta alcanzar un pH neutro. El crudo se filtró sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida. Se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 3:1). Se obtuvieron 0.011 g de (*R*)-**42** como un líquido amarillo (96%);  $[\alpha]_D^{20} = -153.9$ , (*c* = 0.88, CHCl<sub>3</sub>). HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M+H]<sup>+</sup> + calculado para C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>: 276.12358; encontrado: 276.12349.

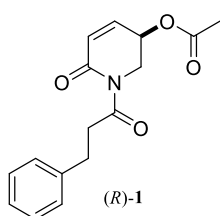
### 7.5.9 Obtención de la amida secundaria (*R*)-6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il acetato (*R*)-43



Siguiendo el mismo procedimiento que para (*S*)-43. (*R*)-42 (0.05 g, 0.18 mmol) en MeCN (2 mL) y CAN (0.340 g, 0.73 mmol) en H<sub>2</sub>O (0.3 mL). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt). Se obtuvieron 17 mg de

la amida (*R*)-43, como cristales, (60%); P. f. = 105–107 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -188.6$  ( $c = 0.88$  CHCl<sub>3</sub>).

### 7.5.10 Obtención de la (*R*)-pipermetistina 1



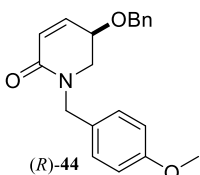
Siguiendo el mismo procedimiento que para (*S*)-1. Preparación de A: ácido hidrocinámico (0.025 g, 0.17 mmol), cloruro de oxalilo (0.01 mL, 0.17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

(*S*)-43 (0.016 g, 0.056 mmol), *n*-BuLi (0.045 mL, 0.07 mmol) en THF (2 mL),

A en THF (1 mL). Se obtuvieron 0.01 g del compuesto (*R*)-1 como un aceite incoloro (60%);  $[\alpha]_D^{20} = 166.0$  ( $c = 0.55$ , Me<sub>2</sub>CO), ( $c = 0.46$ , Me<sub>2</sub>CO); Lit  $[\alpha]^{20} = -196.5$ , ( $c = 0.46$ , Me<sub>2</sub>CO).<sup>36</sup>

### Obtención de la (*R*)-5-hidroxipiperidin-2-ona (*R*)-46

### 7.5.11 Obtención de la (*R*)-5-(benciloxi)-1-(4-metoxibencil)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona (*R*)-44



En un matraz de bola de 2 bocas provisto de una barra de agitación se pesó la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada (*R*)-41 (0.055 g, 0.24 mmol) e NaH (0.014 g, 0.35 mmol).

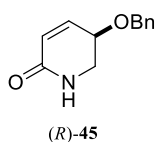
El matraz se selló y purgó con nitrógeno y se adaptó a un baño de hielo en una parrilla de agitación. Se adicionaron 5 mL de THF anhidro a 0 °C y se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0.037 mL, 0.28 mmol).

La reacción fue detenida después de 5 horas adicionando 3 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se hicieron extracciones con AcOEt (3 x 5 mL), el crudo obtenido se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 5:1). Obteniendo 0.053 g del compuesto (*R*)-**44** como cristales incoloros (70%); P. f. = 53–55 °C

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.34–7.28 (m, 3H), 7.23–7.19 (m, 4H), 6.85–6.82 (m, 2H), 6.58 (ddd, *J* = 9.5, 4.0, 0.5 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 10.0, 1.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 15.0, 1H), 4.49 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.43 (s, 3H), 4.11 (tdd, *J* = 5.5, 4.0, 1.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.46–3.37 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 163.3, 159.1, 138.0, 137.6, 129.6, 129.0, 128.6, 128.1, 127.8, 127.3, 114.1, 70.8, 68.8, 55.4, 49.1, 48.8.

#### 7.5.12 Obtención de la (*R*)-5-(benciloxi)-5,6-dihidropiridin-2(1*H*)-ona (*R*)-**45**



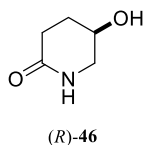
Siguiendo el mismo procedimiento que para (*S*)-**43**. (*R*)-**44** (0.037 g, 0.11 mmol) en MeCN (2.26 mL) y CAN (0.251 g, 0.45 mmol) en H<sub>2</sub>O (0.45 mL). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt). Se obtuvo un

líquido amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt). Se obtuvieron 9 mg de la amida secundaria (*R*)-**45** como un líquido viscoso (40%); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -47.6 (*c* = 0.3, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.39–7.30 (m, 5H), 7.23–7.19, 6.69 (dd, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H), 6.00 (ddd, *J* = 10.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.70 (a, 1H), 4.63 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 12.0, 1H), (4.23 (dtd, *J* = 7.5, 3.5, 1.5 Hz, 1H), 3.56–3.53 (m, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 165.1, 141.0, 137.6, 128.8, 128.3, 127.9, 126.0, 71.2, 68.8, 44.8.

### 7.5.13 Obtención de la (R)-5-hidroxipiperidin-2-ona (R)-46



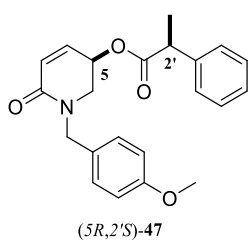
En un matraz de bola de una boca provisto de una barra de agitación se pesó el compuesto bencilado (R)-45 (0.01 g, 0.5 mmol) y Pd (OH)<sub>2</sub>/C (0.001 mg, 10%) y se agregaron 2 mL de EtOH grado reactivo y fue colocado en un hidrogenador, este se selló y llenó con H<sub>2</sub> hasta alcanzar una presión de 100 psi. La suspensión se dejó agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, después el crudo se filtró con celite y se hicieron lavados con EtOH. Se obtuvo la 5-hidroxipiperidona (R)-46 en rendimientos cuantitativos como cristales blancos. P. f. = 120–123 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +11.5 (c = 0.49, MeOH); Lit [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +13.9, (c = 1.0, MeOH).<sup>42</sup>

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 4.12–4.08 (m, 1H), 3.45 (dd, J = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 3.22 (ddd, J = 13.0, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J = 18.0, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 2.34 (dt, J = 18.0, 6.0 Hz, 1H), 2.02–1.89 (m, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ (ppm):** 174.7, 64.0, 49.6, 29.0, 28.3.

### Obtención del 6-oxopiperidin-3-il (2S)-2-fenilpropanoato 49

#### 7.5.14 Obtención del 1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il (2S)-2-fenilpropanoato (5R,2'S)-47



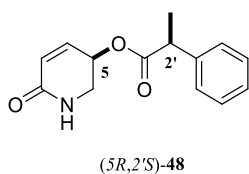
En un matraz de bola de 2 bocas provisto de una barra de agitación se pesó el compuesto (R)-41 (0.045 g, 0.19 mmol), DCC (0.044 g, 0.21 mmol) y DMAP (0.002 g, 0.019 mmol). El matraz se selló y purgó con nitrógeno y se adaptó a un baño de hielo en una parrilla de agitación. Se adicionaron 3 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro a 0 °C y se añadió vía cánula el ácido (S)-2-fenilpropanoico (0.035 mg, 0.23 mmol) aforado con 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

La reacción se detuvo después de 3 horas adicionando filtrando sobre celite. El crudo se concentró en un rotavapor a presión reducida. Se obtuvo un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 4:1). Obteniendo 0.057 g del compuesto (5*R*, 2'*S*)-**47** como un aceite incoloro (83%);  $[\alpha]_D^{20} = -185.8$  (c = 1.14, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.32–7.23 (m, 3H), 7.21–7.17 (m, 4H), 6.87–6.85 (m, 2H), 6.43 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.24 (c, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.59–3.53 (m, 2H), 3.37 (ddd, *J* = 14.0, 5.0, 1.0 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 173.8, 162.7, 159.2, 140.0, 134.9, 129.7, 129.2, 128.8, 128.7, 127.5, 114.1, 64.0, 55.4, 49.0, 48.6, 45.5, 18.3.

#### 7.5.15 Obtención del 6-oxo-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridin-3-il (2*S*)-2-fenilpropanoato (5*R*,2'*S*)-**48**



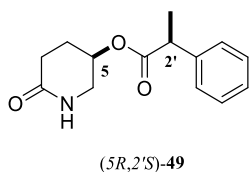
Seguendo el mismo procedimiento que para (*S*)-**43**. (5*R*,2'*S*)-**47** (0.020 g, 0.05 mmol) en MeCN (2 mL) y CAN (0.09 g, 0.16 mmol) en H<sub>2</sub>O (0.25 mL).

El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, AcOEt 4:1). Se obtuvieron 6.7 mg del compuesto (5*R*,2'*S*)-**48** como un líquido viscoso (55%);  $[\alpha]_D^{20} = -159.9$  (c = 0.66, CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.34–7.25 (m, 5H), 6.52 (ddd, *J* = 10.0, 4.5, 1.0 Hz, 1H), 6.02 (ddd, *J* = 10.0, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 5.78 (a, 1H), 5.36 (ac, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.74 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 13.5, 5.5, 2.5 Hz, 1H), 3.51 (dddd, *J* = 13.5, 5.0, 3.0, 0.5 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm):** 174.0, 164.4, 139.8, 137.6, 128.9, 128.0, 127.5, 127.5, 63.8, 45.4, 44.3, 18.5.

#### 7.5.16 Obtención del 6-oxopiperidin-3-il (2*S*)-2-fenilpropanoato (5*R*,2'*S*)-49



En un matraz de bola de una boca provisto de una barra de agitación se pesó la amida (5*R*, 2'*S*)-48 (0.01 g, 0.04 mmol) y Pd (OH)<sub>2</sub>/C (0.001 g, 10%) y se agregaron 2 mL de EtOH grado reactivo, el matraz se puso en un hidrogenador, este último se selló y llenó con H<sub>2</sub> hasta alcanzar una presión de 100 psi. La suspensión se dejó agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, después el crudo se filtró con celite haciendo lavados con EtOH. Se obtuvo el compuesto (5*R*, 2'*S*)-49 en rendimientos cuantitativos; P. f. = 103–105 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +30.5 (c = 0.38, CHCl<sub>3</sub>).

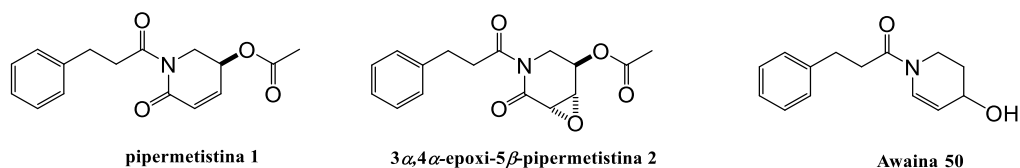
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.34–7.25 (m, 5H), 5.69 (a, 1H), 5.16–5.14 (m, 1H), 3.73 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 13.0, 3.5, 1.0 Hz, 1H), 3.39 (dtd, *J* = 13.0, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 2.29–2.16 (m, 2H), 1.95–1.84 (m, 2H), 3.02 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 174.0, 171.0, 140.2, 128.9, 127.5, 65.5, 46.3, 45.7, 26.9, 24.9, 18.2.

### 3. CAPÍTULO 2: SÍNTESIS TOTAL DE LA 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -EPOXI-5 $\beta$ -PIPERMETISTINA 2

#### 8.1 INTRODUCCIÓN

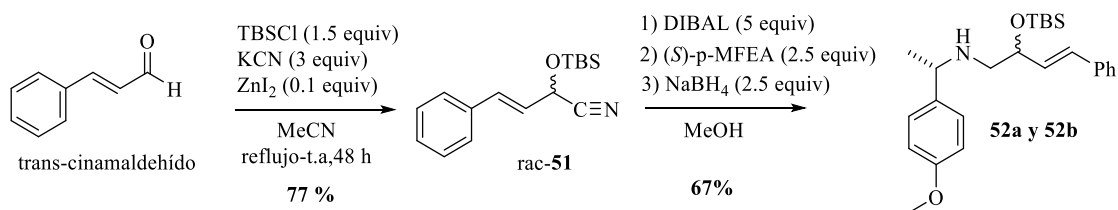
Debido a la importancia y al incremento en el consumo mundial de los extractos del *Piper methysticum* en las últimas 2 décadas, se han realizado numerosos estudios fitoquímicos con el objetivo de identificar sus compuestos farmacológicamente activos. Uno de ellos, fue el realizado por Tang y colaboradores en el año 2003,<sup>34</sup> donde se identificaron y aislaron 3 alcaloides piperidínicos presentes en las partes aéreas del arbusto: la pipermetistina **1**, cuyo aislamiento ya había sido previamente reportado por Smith en 1979, la 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2** y la awaina **3** (Figura 13).



**Figura 13.** Alcaloides aislados del *Piper methysticum*

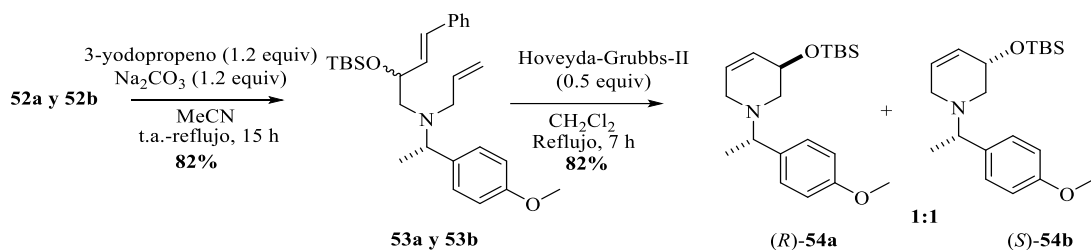
Tang, encontró que la 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2** se encontraba presente en solo 1 de las 11 especies de Kava estudiadas, la *Piper methysticum* cv. *Isa*, que es conocida por ser poco afectada por *cucumber mosaic cucumovirus* causante de una de las principales enfermedades del arbusto. Basado únicamente en estudios de RMN, Tang propuso una *N*-hidrocinamoil 3,4-epoxi-5-acetoxi-2-piperidona y propuso una configuración relativa *anti* entre el epóxido y el grupo acetiloxi en C5.

La primera síntesis total y asignación de la configuración absoluta para la 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2** fue reportada en el año 2018 por nuestro grupo de investigación.<sup>21</sup> En este reporte se utilizó una estrategia de 9 etapas basada en el uso de la (*S*)-4-metoxi- $\alpha$ -metilbencilamina como agente de resolución quiral. La ruta inició cuando al *trans*-cinamaldehído se le realizó una reacción de cianosililación y se transformó a la cianohidrinas *rac*-**51** en un rendimiento de 77%. La mezcla de aminas secundarias **52a** y **52b** se generaron mediante una secuencia de reacciones *one-pot* reducción-transaminación-reducción en un rendimiento del 67% (Esquema 32).



**Esquema 32.** Síntesis de la mezcla de aminas secundarias **52a** y **52b**

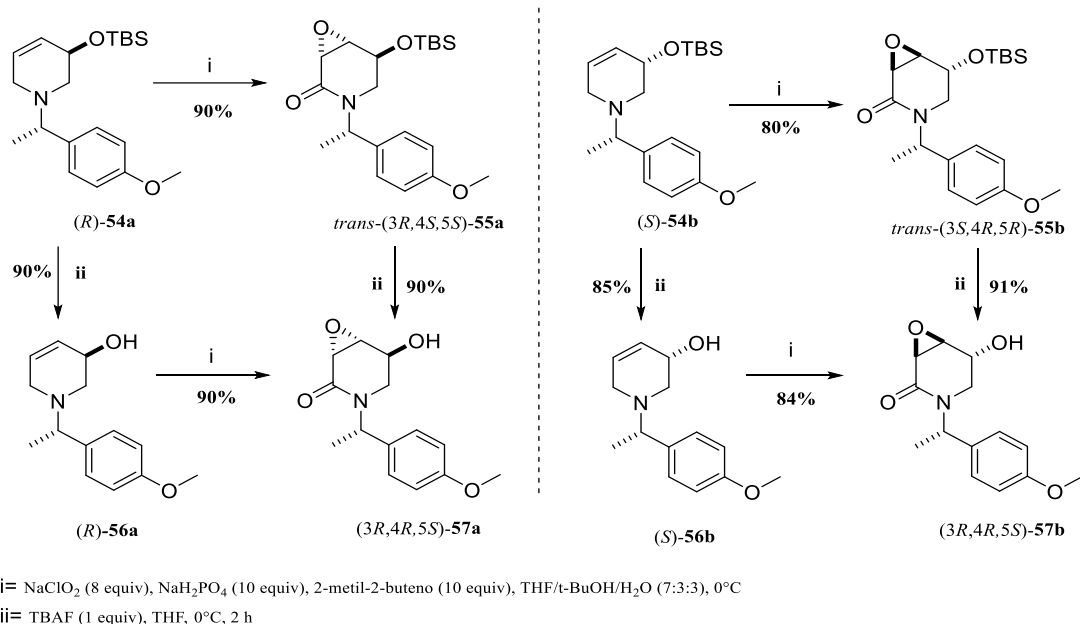
Las aminas **52a** y **52b** se sometieron a una reacción de alilación seguida por una reacción de ciclación de anillo con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2<sup>da</sup> generación (5% mol) para la construcción del núcleo estructural del alcaloide. Se obtuvieron las aminas alílicas (*R*)-**54a** y (*S*)-**54b** en un rendimiento del 77% y en una relación 1:1 (Esquema 33).



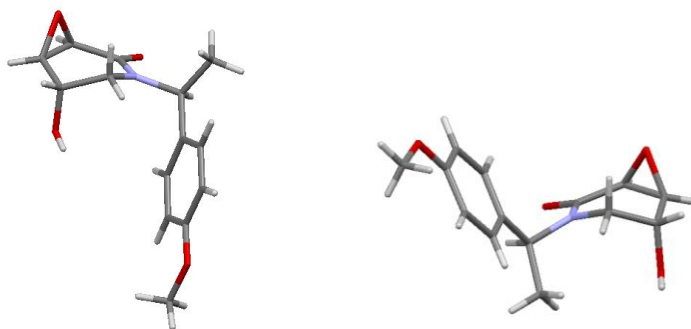
**Esquema 33.** Síntesis de las aminas alílicas (*R*)-**54a** y (*S*)-**54b**

La etapa clave de este trabajo fue la aplicación de la oxidación tándem diastereoselectiva con  $\text{NaClO}_2$  sobre (*R*)-**54a** y (*S*)-**54b** para la obtención exclusiva de las amidas glicídicas *trans*-(3*R*,4*S*,5*S*)-**55a** y *trans*-(3*S*,4*R*,5*R*)-**55b** en rendimientos del 90% y 80%, respectivamente. Adicionalmente se realizaron algunas pruebas extra con el propósito de explorar la reacción de oxidación a sus correspondientes epoxiamidas. De esta manera, el grupo –TBS fue removido de (*R*)-**54a** y (*S*)-**54b** para proporcionar a los alcoholes alílicos (*R*)-**56a** y (*S*)-**56b**, los cuales se sometieron a la oxidación tándem con  $\text{NaClO}_2$ , y sorpresivamente se obtuvo de forma diastereoselectiva las *trans*-2,3-epoxiamidas (3*R*,4*R*,5*S*)-**57a** y (3*S*,4*S*,5*R*)-**57b** en altos rendimientos. Esta oxidación controlada por el sustrato constituyó el primer ejemplo de epoxidación *trans* sobre un alcohol alílico cíclico de seis miembros (Esquema 34).

Los compuestos (3*R*,4*R*,5*S*)-**57a** y (3*S*,4*S*,5*R*)-**57b** fueron sometidos a un estudio de difracción de rayos X que permitió la asignación de su configuración absoluta (Figura 14).

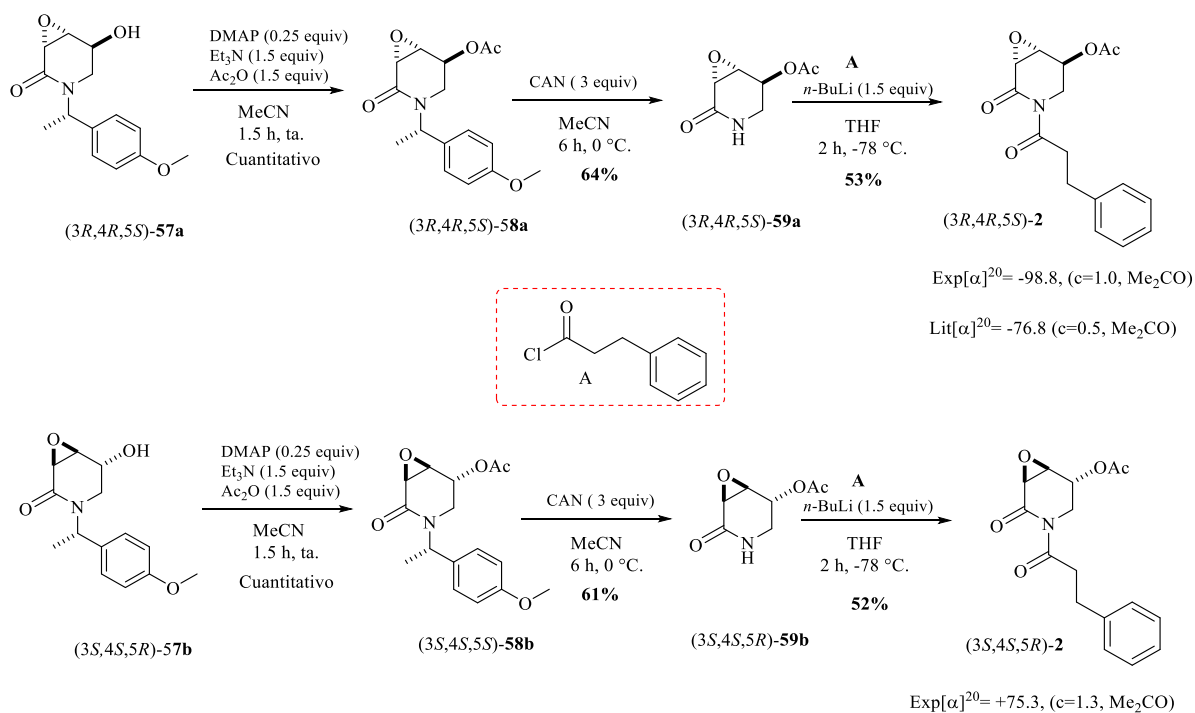


**Esquema 34.** Síntesis de las amidas glicídicas (3*R*,4*S*,5*S*)-55*a*, (3*S*,4*R*,5*R*)-55*b*, (3*R*,4*R*,5*S*)-57*a* y (3*S*,4*S*,5*R*)-57*b*



**Figura 14.** Estructura de las amidas glicídicas (3*R*,4*R*,5*S*)-57*a* (derecha) y (3*S*,4*S*,5*R*)-57*b* (izquierda) obtenidas por difracción de rayos X; CCDC: 1576887, 1576889

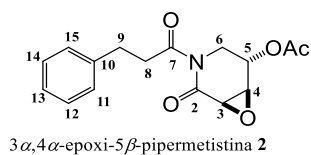
La ruta sintética continuó con la *O*-acetilación cuantitativa de (3*R*,4*R*,5*S*)-57*a* para acceder a (3*R*,4*R*,5*S*)-58*a*. El compuesto (3*R*,4*R*,5*S*)-58*a* fue obtenido en un 60% de rendimiento mediante una desbencilación en condiciones oxidativas con CAN en MeCN sobre (3*R*,4*R*,5*S*)-59*a*. La etapa final de la síntesis consistió en una reacción de *N*-acilación sobre (3*R*,4*S*,5*S*)-59*a* con cloruro de hidrocinaamilo **A** para la obtención del alcaloide *Piper* la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina (Esquema 35).



**Esquema 35.** Síntesis de ambos enantiómeros de la 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina 2

Los datos espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del producto aislado y sintetizado 2, así como lo datos de rotación óptica se muestran en la Tabla 5.

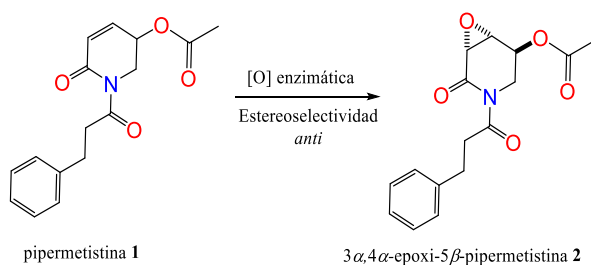
**Tabla 5.** Datos espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C en C<sub>2</sub>D<sub>6</sub>CO para 1



C#	$\delta$ (ppm) alcaloide aislado <sup>36</sup>		$\delta$ (ppm) alcaloide sintetizado <sup>21</sup>	
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
2	169.2	-----	169.2	-----
3	52.5	3.67 (d, $J = 4.0$ Hz)	52.5	3.67 (dd, $J = 4.0, 0.5$ Hz)
4	53.4	3.88 (ddd, $J = 4.0, 3.1, 1.4$ Hz)	53.4	3.89 (ddd, $J = 4.0, 3.0, 1.5$ Hz)
5	66.8	5.64 (ddd, $J = 3.1, 2.6, 2.4$ Hz)	66.8	5.64 (ddd, $J = 4.0, 2.5, 1.0$ Hz)

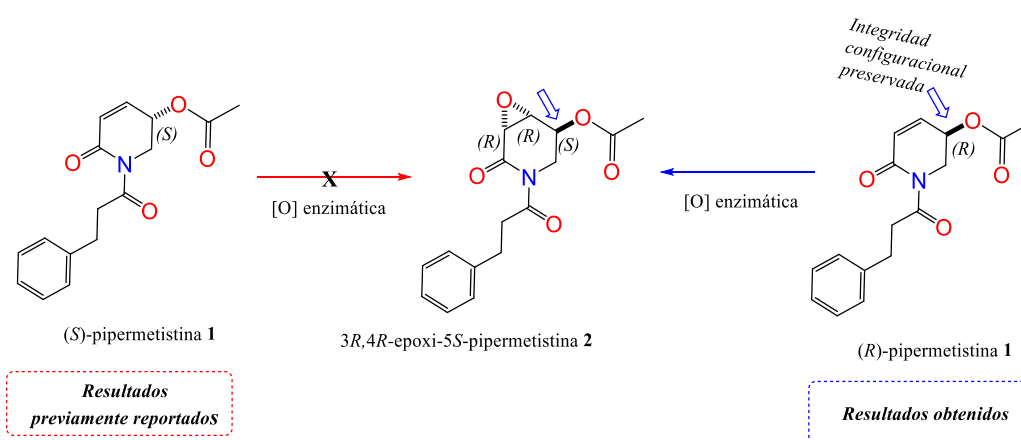
<b>6</b>	41.8	4.45 (ddd, $J = 14.9, 2.4, 1.4$ Hz) 3.33(dd, $J = 14.9, 2.6$ Hz)	41.8	4.46 (ddd, $J = 15.0, 2.5, 1.5$ Hz) 3.34 (dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz)
<b>7</b>	175.0	-----	175.0	
<b>8</b>	41.7	3.24 (ddd, $J = 17.5, 9.1, 6.6$ Hz) 3.17 (ddd, $J = 17.5, 8.6, 6.6$ Hz)	41.6	3.25 (ddd, $J = 17.5, 9.0, 6.5$ Hz) 3.18 (ddd, $J = 17.5, 8.5, 6.5$ Hz)
<b>9</b>	31.3	2.91 (m)	31.4	2.92 (m)
<b>10</b>	142.1	-----	142.1	
<b>11, 15</b>	129.3	7.26 (m)	129.2	7.26 (m)
<b>12, 14</b>	129.1	7.26 (m)	129.1	
<b>13</b>	126.8	7.17 (m)	126.8	7.18 (m)
<b>CH<sub>3</sub>- C=O</b>	170.3	-----	170.3	
<b>CH<sub>3</sub>- C=O</b>	20.6	2.02 (s)	20.6	2.02 (s)
[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -98.8, (c=0.5, Me <sub>2</sub> CO)			[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup> = -76.8, (c=1.0, Me <sub>2</sub> CO)	

Debido a la estrecha relación estructural entre los alcaloides pipermetistina **1** y 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2**, Tang sugirió que **2** podría ser biosintetizado mediante una epoxidación enzimática a partir de **1**<sup>36</sup> (Esquema 36).



**Esquema 36. Hipótesis biosintética de Tang**

Desafortunadamente esta hipótesis no pudo ser comprobada por nuestros resultados del año 2018, debido a que no se observó la preservación de la integridad configuracional en C5. Mientras que en nuestro trabajo se reportó la configuración absoluta de la 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2** como (*R,R,S*) para C3, C4 y C5, la configuración absoluta de C5 para la pipermetistina **1** fue asignada como *S*, lo que significó que (3*R*,4*R*,5*S*)-**2** no podría provenir de (*S*)-**1**. Sin embargo, los resultados obtenidos recientemente y expuestos en el capítulo 1 del presente trabajo, donde se corrige la asignación de la configuración absoluta del alcaloide extraído del *Piper methysticum*, de (*S*)-pipermetistina a (*R*)-pipermetistina, ofrecen la prueba experimental que apoya la hipótesis biosintética de Tang (Esquema 37).



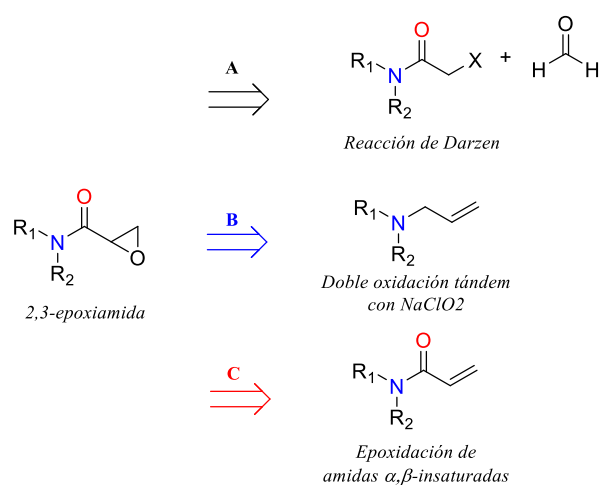
**Esquema 37.** Origen biosintético de la 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2**

Una vez teniendo claro el origen común de ambos alcaloides, nuestro grupo de investigación se interesó en explorar la posibilidad de abordar la propuesta de Tang desde un enfoque biomimético que nos condujera a la obtención de la 3 $\alpha$ ,4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2**.

### 8.1.1 SINTESIS DE 2,3-EPOXIAMIDAS

La 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2** se caracteriza estructuralmente por tener presente en su núcleo una 2,3-epoxiamida, también conocida como amida glicídica. Las 2,3-epoxiamidas, además de encontrarse presentes en gran cantidad de productos naturales<sup>43</sup> son útiles *building blocks* en síntesis orgánica.<sup>44</sup> Este tipo de compuestos pueden obtenerse mediante diversas estrategias. Generalmente se obtienen mediante una condensación de Darzen entre un compuesto carbonílico y una  $\alpha$ -haloamida en presencia de una base<sup>45</sup> (Esquema 38A).

Otra metodología importante para la obtención de amidas glicídicas es la doble oxidación tándem de aminas alílicas con NaClO<sub>2</sub> reportada en el año 2012 por nuestro grupo de investigación.<sup>16</sup> Esta novedosa estrategia permite la obtención directa de 2,3-epoxiamidas en rendimientos que van de buenos a excelentes. La versión diastereoselectiva de la reacción regida por el sustrato fue desarrollada en el año 2018 y aplicada exitosamente en la síntesis de ambos enantiómeros de la 3 $\alpha$ , 4 $\alpha$ -epoxi-5 $\beta$ -pipermetistina **2** (Esquema 38B). Una tercera metodología es la epoxidación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, que debido a la pobre reactividad del doble enlace de las lactamas insaturadas, es hasta ahora un campo poco explorado<sup>46</sup> (Esquema 38C).

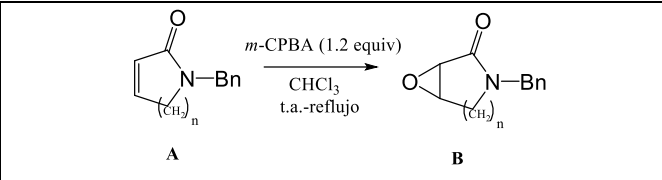


**Esquema 38.** Estrategias para la obtención de 2,3-epoxiamidas

### 8.1.2 EPOXIDACIÓN DE AMIDAS $\alpha,\beta$ -INSATURADAS

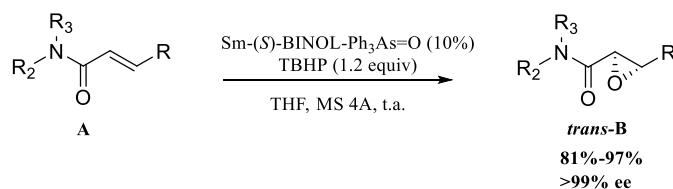
La epoxidación de carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados constituye una de las transformaciones de mayor interés en síntesis orgánica, a pesar de ello, los reportes de epoxidaciones de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas son muy escasos. En el año 1995 Li y Smith describieron la epoxidación de lactamas **A** utilizando *m*-CPBA como agente oxidante. Sin embargo, solo la 2,3-epoxilactama de 5 miembros fue obtenida en buenos rendimientos<sup>47</sup> (Tabla 6).

**Tabla 6.** Oxidaciones de *N*-bencil lactamas con *m*-CPBA

 <p style="text-align: center;"><b>A</b> <span style="margin-left: 150px;"><b>B</b></span></p>	
n= 1	91%
n= 2	25%
n= 3	5%

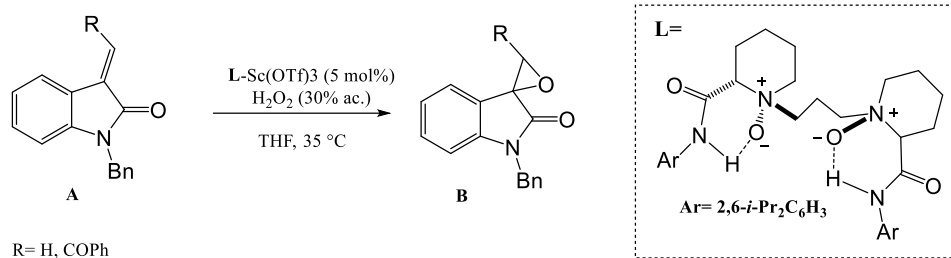
Los bajos rendimientos obtenidos por Le y Smith pueden ser explicados debido a la baja reactividad de las amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, cuya epoxidación ha sido alcanzada satisfactoriamente solo mediante el uso de catalizadores metálicos.

En este sentido, en el año 2002 el grupo de Shibasaki reportó la primera epoxidación asimétrica catalítica de alquil y aril amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **A** con TBHP haciendo uso de un complejo de samario y (*S*)-Binol. Shibasaki obtuvo a las *trans*-2,3-epoxiamidas **B** en rendimientos altos y con excelentes excesos enantioméricos (Esquema 39).<sup>48</sup>



**Esquema 39.** Epoxidación asimétrica catalítica de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de Shibasaki

Una metodología similar fue la reportada en el año 2012 por Feng y colaboradores, ellos describieron la epoxidación catalítica de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas derivadas del indol **A**, utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2$  como agente oxidante y un complejo quiral de *N,N*-dioxido-Sc (III) en medio acuoso, obteniendo a las amidas glicídicas **B** en buenos rendimientos y con excesos enantioméricos superiores al 95% (Esquema 40).<sup>49</sup>



**Esquema 40.** Epoxidación asimétrica catalítica de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas de Feng

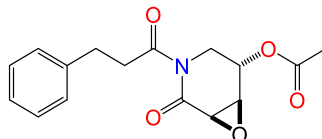
Los trabajos de Shibasaki y Feng representan contribuciones importantes en el campo de la epoxidación asimétrica de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, ya que no solamente resuelven el problema de la baja reactividad de este tipo de compuestos, sino que también obtienen de forma enantiopura a las 2,3-epoxiamidas y con altos rendimientos. Sin embargo, el uso de catalizadores metálicos limita la aplicación extensiva de ambos protocolos. En este sentido, el trabajo de Li y Smith es interesante ya que muestra el potencial que tienen las lactamas para ser epoxidadas en altos rendimientos y sin el uso de metales de transición.

Conociendo estos antecedentes y teniendo claro el origen químico común de los alcaloides **1** y **2**, nuestro grupo de investigación se vio interesado en abordar la propuesta biosintética de Tang desde un enfoque biomimético al realizar la síntesis enantioselectiva de la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2** a partir de la (*R*)-pipermetistina **1**, mediante una epoxidación de lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en condiciones libres de metales de transición.

## 8.2 OBJETIVOS

### 8.2.1 OBJETIVO GENERAL

Realizar la síntesis enantioselectiva del alcaloide *Piper* la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2** a partir de la (*R*)-pipermetistina **1**



3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2**

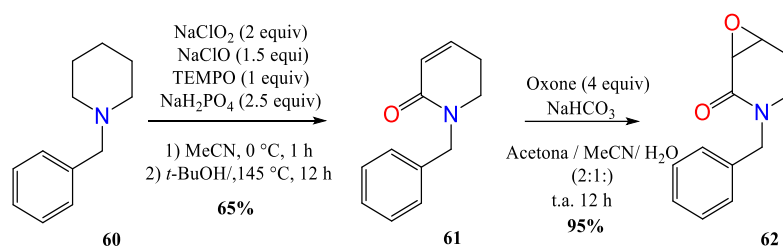
### 8.2.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Obtención de 2,3-epoxiamidas a partir de la epoxidación de lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas libre de catalizadores metálicos.

### 8.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Debido a que el objetivo de este capítulo es la obtención enantiopura del alcaloide *Piper*, la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2** a través de la epoxidación *anti* de la (*R*)-pipermetistina **1**, se seleccionó a la *N*-bencilpiperidona **61** como molécula modelo, para explorar las epoxidaciones de lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas libres de metales de transición. Como agente epoxidante nuestro equipo seleccionó al DMDO, el cual se genera *in situ* a partir del oxone.

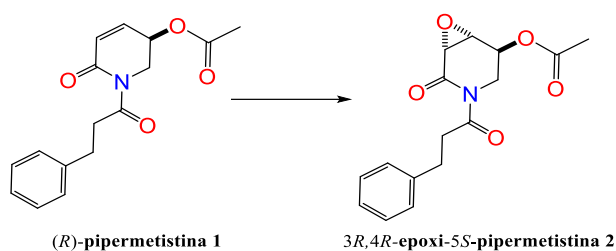
La *N*-bencilpiperidona **61** fue preparada a partir de la *N*-bencilpiperidina **60** mediante la reacción de triple activación C(sp<sup>3</sup>)-H, obteniendo a la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **61** en 65% de rendimiento. Una vez obtenida **61** se sometió a la reacción de epoxidación con oxone y NaHCO<sub>3</sub> en una mezcla de disolventes acetona/ MeCN/ H<sub>2</sub>O. De manera satisfactoria y contrario a los resultados obtenidos por Li y Smith, quienes reportaron la epoxidación de la misma lactama en pobres rendimientos, estas condiciones nos permitieron obtener a la mezcla racémica de 2,3-epoxilactamas **62** en un rendimiento del 95% (Esquema 41, Figura 19B).



**Esquema 41.** Obtención de la 2,3-epoxilactama **62** a partir de **60**

Alentados por estos resultados, la (*R*)-pipermetistina **1** fue sometida a las mismas condiciones de oxidación que la piperidona **61** (ensayo 1), donde se esperaba que la presencia de un estereocentro en C5, condujera a la obtención diastereoselectiva de la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2**. Desafortunadamente no se observó reacción alguna, recuperándose únicamente materia prima. Se decidió entonces incrementar el número de equivalentes de oxidante al doble, nuevamente solo la materia prima fue recuperada incluso después de 24 horas de reacción (ensayo 2). En los ensayos 3 y 4 se utilizó una mezcla de Oxone y *m*-CPBA usando como disolvente THF, desafortunadamente tampoco se observó reacción (Tabla 7).

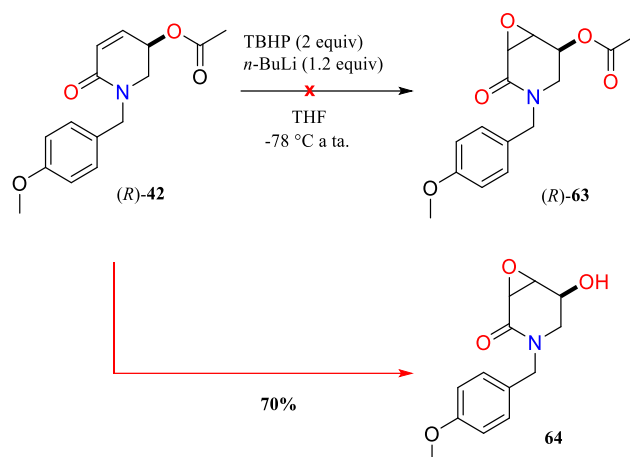
**Tabla 7.** Oxidación de la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2**



Ensayo	Agente Oxidante	Equiv (agente oxidante)	Disolvente	t(h)	Producto
1	Oxone	4	acetona/ MeCN/ H <sub>2</sub> O	12	nr
2	Oxone	8	acetona/ MeCN/ H <sub>2</sub> O	24	nr
3	Oxone + <i>m</i> -CPBA	3 + 3	THF	12	nr
4	Oxone + <i>m</i> -CPBA	6 + 6	THF	24	nr

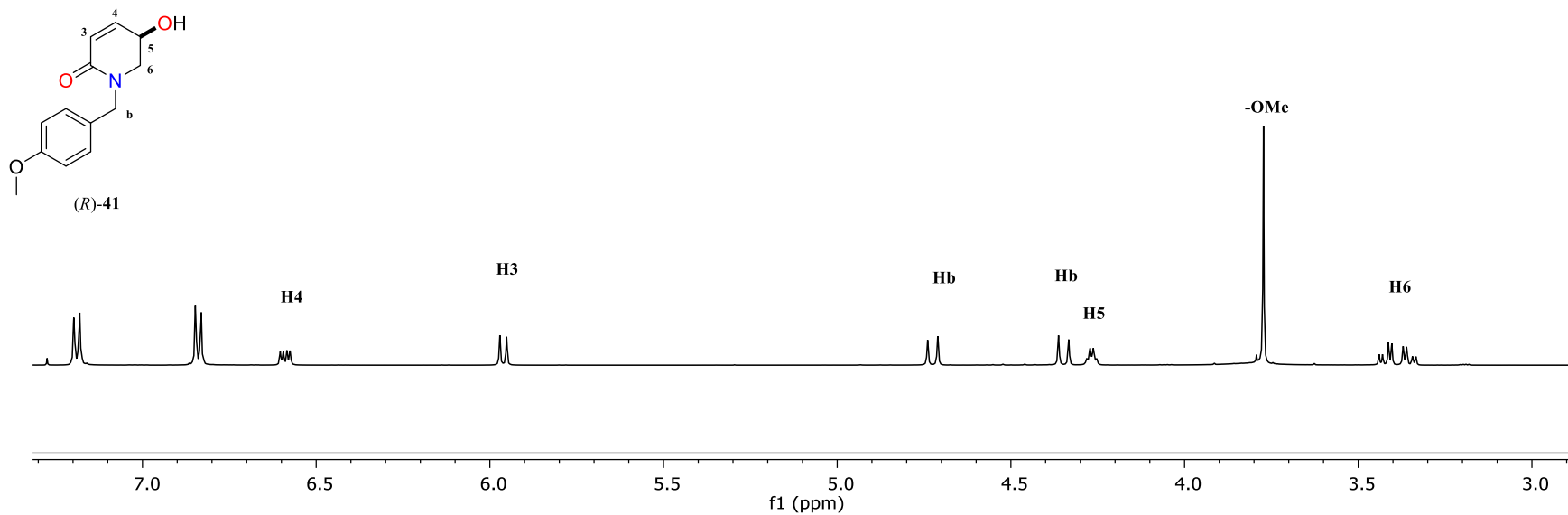
nr= Sin reacción

Debido a la falta de reactividad de nuestros sustratos en las condiciones establecidas para la lactama **61**, decidimos cambiar el sistema oxidante. En el año 2010, Wilden y colaboradores reportaron la síntesis de la awajanomicina, en este trabajo describieron la epoxidación *anti* y en altos rendimientos de una 5-alcoxi lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada de 6 miembros con TBHP y *n*-BuLi.<sup>50</sup> De esta manera el compuesto (*R*)-**42** fue sometido a las mismas condiciones de reacción, sin embargo, en vez de obtener el epóxido esperado (*R*)-**63** se obtuvo al epóxido *O*-desprotegido **64** en un rendimiento del 70% como único diastereoisómero. Con el propósito de evitar la hidrólisis del grupo acetilo, se disminuyeron los equivalentes de base de 2 a 1.3, pese a esto, se obtuvieron los mismos resultados (Esquema 42, Figura 20, Figura 21).

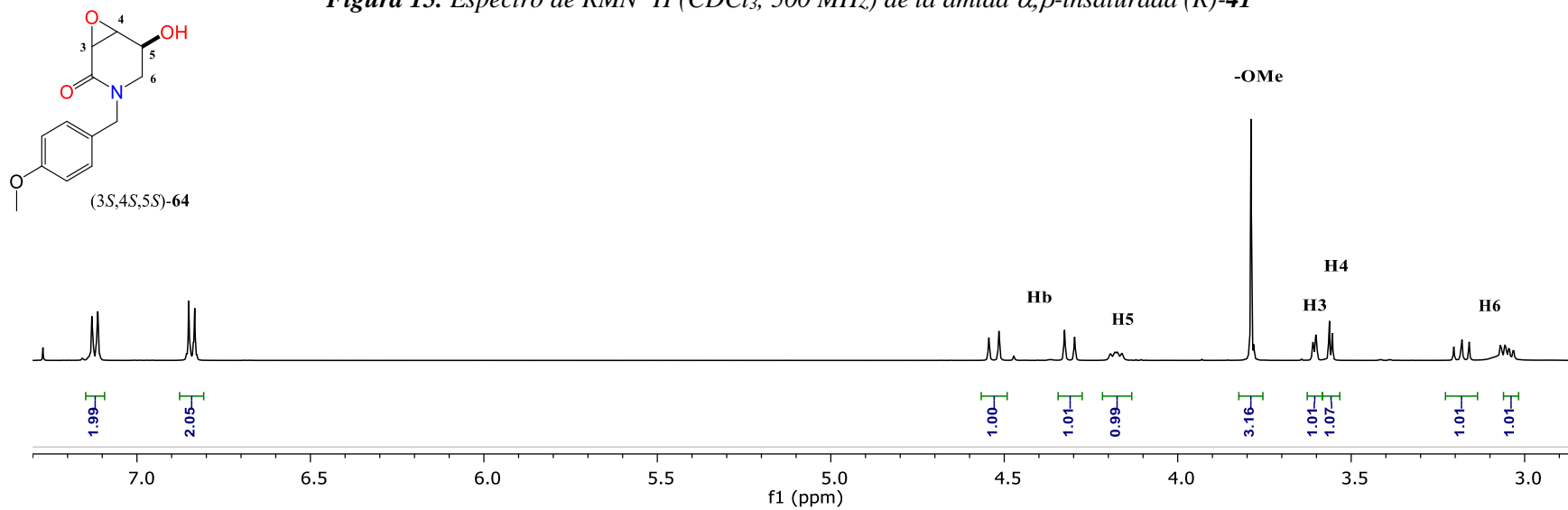


**Esquema 42.** Obtención de la 5-hidroxi-2,3-epoxipiperidona **64**

La obtención de la 2,3-epoxilactama *O*-desprotegida **64** fue confirmada por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ . En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observó la desaparición de los hidrógenos vinílicos característicos de la materia prima, así como la aparición de las señales correspondientes a H4 y H3 pertenecientes al epóxido como dos señales dobles de dobles en 3.56 ppm ( $J= 4.0, 1.0$  Hz) y 3.61 ppm ( $J= 4.0, 1.5$  Hz) respectivamente. H5 se observa como una señal doble de dobles en 4.18 ppm ( $J= 10.5, 6.5$  Hz), con base en sus  $J$  puede notarse que no se presenta acoplamiento entre H4 y H5, sin embargo, esta ausencia de acoplamiento no proporciona información suficiente para llevar a cabo la asignación de la configuración relativa entre H4 y H5. Por otra parte, la multiplicidad y desplazamientos de los hidrógenos pertenecientes al metileno en la posición 6 también se ven afectados. Mientras que en (R)-**42** se observan como dos señales dobles de dobles en 3.42 y 3.35 ppm con constantes de acoplamiento iguales ( $J= 13.5, 5.0$  Hz) en **64** se observan como una señal doble de dobles en 3.18 ( $J= 12.0, 10.0$  Hz) y como un doble de dobles de dobles en 3.05 ( $J= 12.0, 6.5, 1.5$  Hz), diferencia atribuible a la presencia del epóxido en el ciclo que restringe su movimiento (Figura 16).

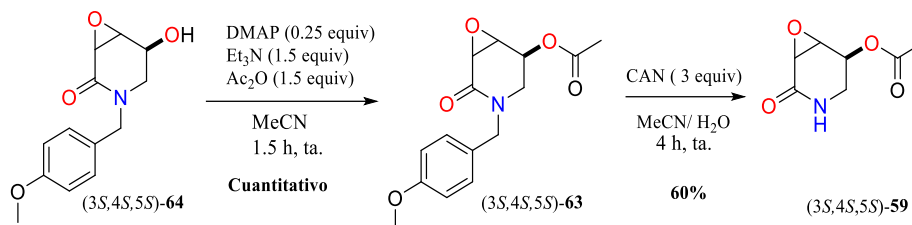


**Figura 15.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de la amida α,β-insaturada (R)-41



**Figura 16.** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de la 2,3-epoxiamida (3S,4S,5S)-64

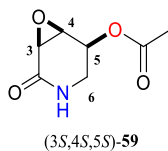
A pesar de este inconveniente y sin tener plena certeza sobre la estereoquímica del epóxido obtenido, decidimos continuar con la ruta sintética. La 2,3-epoxilactama (3*S*,4*S*,5*S*)-**64** fue *O*-acetilada y posteriormente *N*-desbencilada en las mismas condiciones que la molécula (*R*)-**42**, con lo que se obtuvo a la amida secundaria (3*S*,4*S*,5*S*)-**59** en un 60% de rendimiento desde (3*S*,4*S*,5*S*)-**63** (Esquema 43).



**Esquema 43.** Obtención de la amida secundaria (3*S*,4*S*,5*S*)-**65**

En nuestro trabajo reportado en el año 2018, con respecto a la síntesis total de la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2**, el compuesto (3*R*,4*R*,5*S*)-**59** fue obtenido como precursor inmediato en la síntesis del alcaloide **2**.<sup>21</sup> Los datos espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C obtenidos para **59** se compararon con los ya reportados para (3*R*,4*R*,5*S*)-**59** con el objetivo de confirmar la relación *anti* esperada entre el epóxido con respecto al *-OAc* en C5, sin embargo, los desplazamientos, multiplicidad y constantes de acoplamiento para H3, H4, H5 y H6 para el compuesto obtenido no coincidieron con el reportado. Así, por correlación química se concluyó que se había obtenido el epóxido *syn* y no el *anti* según lo planeado, y se estableció la configuración absoluta *S,S,S* para H3, H4 y H5 respectivamente (Tabla 8, Figura 17, Figura 18).

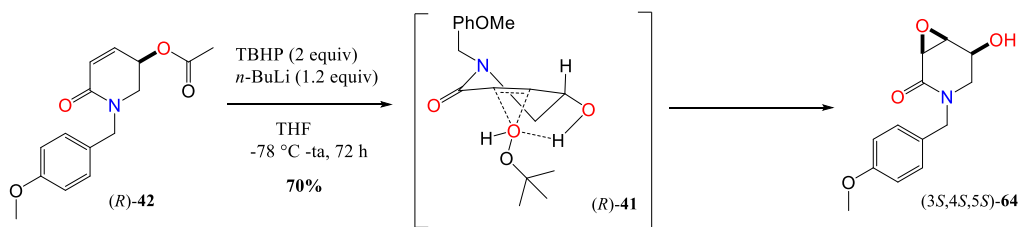
**Tabla 8.** Datos espectroscópicos de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C en CHCl<sub>3</sub> para **1**



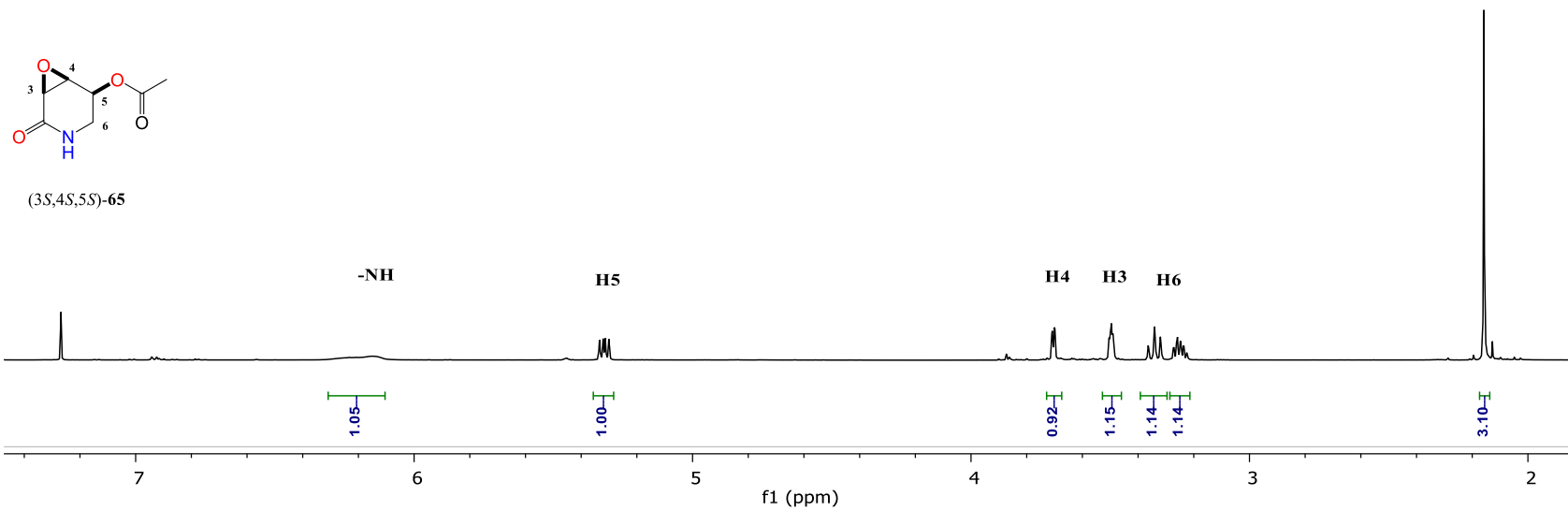
C#	δ (ppm) para (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <b>59</b> <sup>21</sup>		δ (ppm) obtenidos para (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )- <b>59</b>	
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
2	167.4	-----	167.5	-----

3	50.5	3.51 (dd, $J = 3.0, 2.5$ Hz)	51.2	3.50 (dd, $J = 4.5, 2.5$ Hz)
4	52.2	3.67 (ddd, $J = 4.0, 3.0, 1.5$ Hz)	54.0	3.70 (dd, $J = 4.5, 1.0$ Hz)
5	65.8	5.45–5.44 (m)	68.0	5.32 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz)
6	41.0	3.56 (dd, $J = 14.0, 2.5$ Hz)  3.26 (ddt, $J = 14.0, 6.0, 1.5$ Hz, 1H)	38.5	3.34 (t, $J = 11.0$ Hz)  3.27–3.22 (m)
$\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}=\text{O}$	170.2		170.4	
$\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C=O}$	20.8	2.12 (s)	21.0	2.16 (s)
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +46.3$ ( $c = 1.0, \text{CHCl}_3$ ).			$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.7$ ( $c = 0.6, \text{CHCl}_3$ ).	

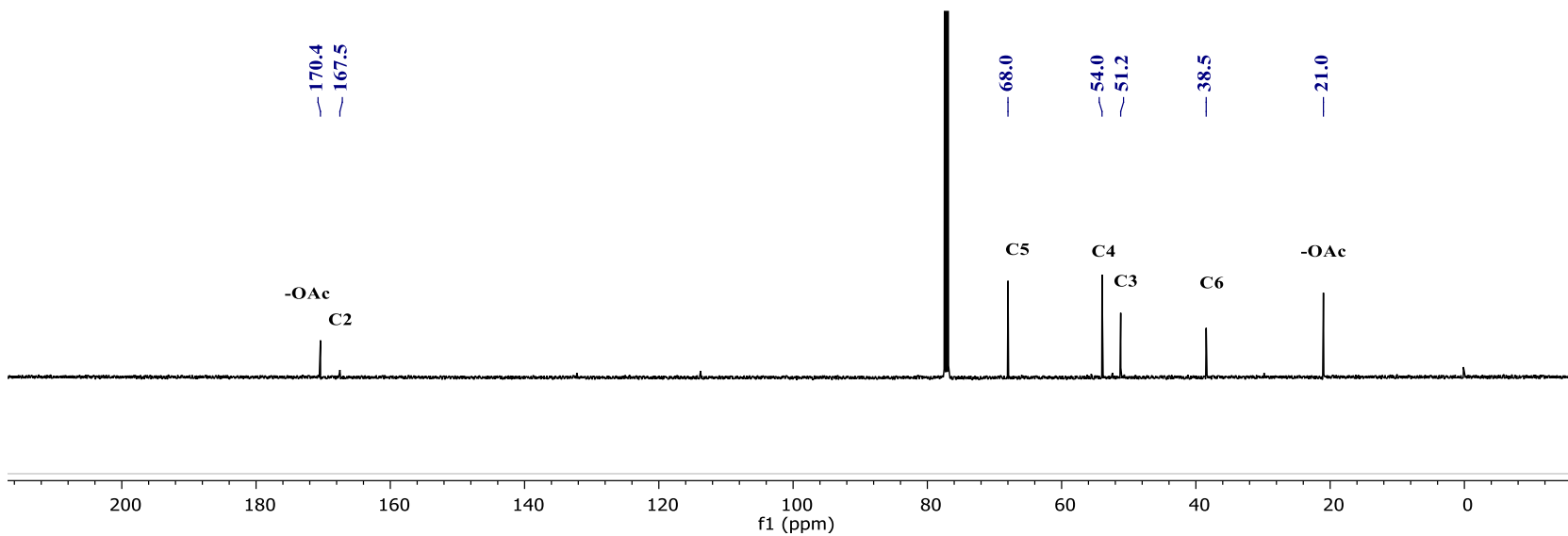
Este resultado sugiere que durante la reacción de epoxidación de (*R*)-**42**, la hidrólisis del grupo acetilo ocurre antes de la generación del epóxido, por lo tanto, el alcohol alílico (*R*)-**41** es epoxidado de forma *sin* al alcohol debido a la formación de un puente de hidrógeno con el TBHP (Esquema 44).



**Esquema 44.** Obtención de la 5-hidroxi-2,3-epoxipiperidona (3*S*,4*S*,5*S*)-**64**

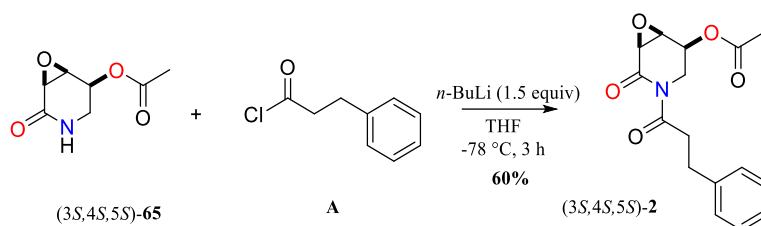


**Figura 17.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) de la amida secundaria (3S,4S,5S)-65



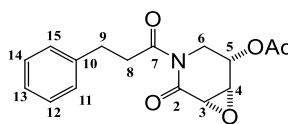
**Figura 18.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto acetilado (3S,4S,5S)-65

A pesar de que el compuesto **65** no poseía la configuración deseada, decidimos continuar la ruta sintética. De esta manera, el compuesto (3*S*,4*S*,5*S*)-**65** se sometió a una reacción de *N*-acilación con cloruro de hidrocina-milo, en las mismas condiciones que en los análogos (*S*) y (*R*)-**43**, y se obtuvo (3*S*,4*S*,5*S*)-**2** en un 65% de rendimiento (Esquema 45, Tabla 9, Figura 19, Figura 20).



**Esquema 45.** *N*-acilación para la obtención de la 5-hidroxi-2,3-epoxipiperidona (3*S*,4*S*,5*S*)-**2**

**Tabla 9.** Datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  para 3*S*, 4*S*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2**



C#	$\delta_{\text{C}}$ (ppm)	$\delta_{\text{H}}$ (ppm)
<b>2</b>	167.8	-----
<b>3</b>	52.6	3.64 ( d, $J = 4.0$ Hz)
<b>4</b>	54.2	3.78 (dd, $J = 4.0, 1.5$ Hz)
<b>5</b>	67.6	5.24 (m)
<b>6</b>	41.1	4.41 (ddt, $J = 10.5, 7.0, 3.0$ Hz) 3.33 (dd, $J = 14.9, 2.6$ Hz)
<b>7</b>	174.3	-----
<b>8</b>	38.0	3.22 (m)
<b>9</b>	30.8	2.96 (m)
<b>10</b>	140.7	-----
<b>11, 15</b>	128.7	7.26 (m)
<b>12, 14</b>	128.6	
<b>13</b>	126.3	
<b>CH<sub>3</sub>-C=O</b>	170.2	-----
<b>C-CH<sub>3</sub></b>	20.9	2.17 (s)

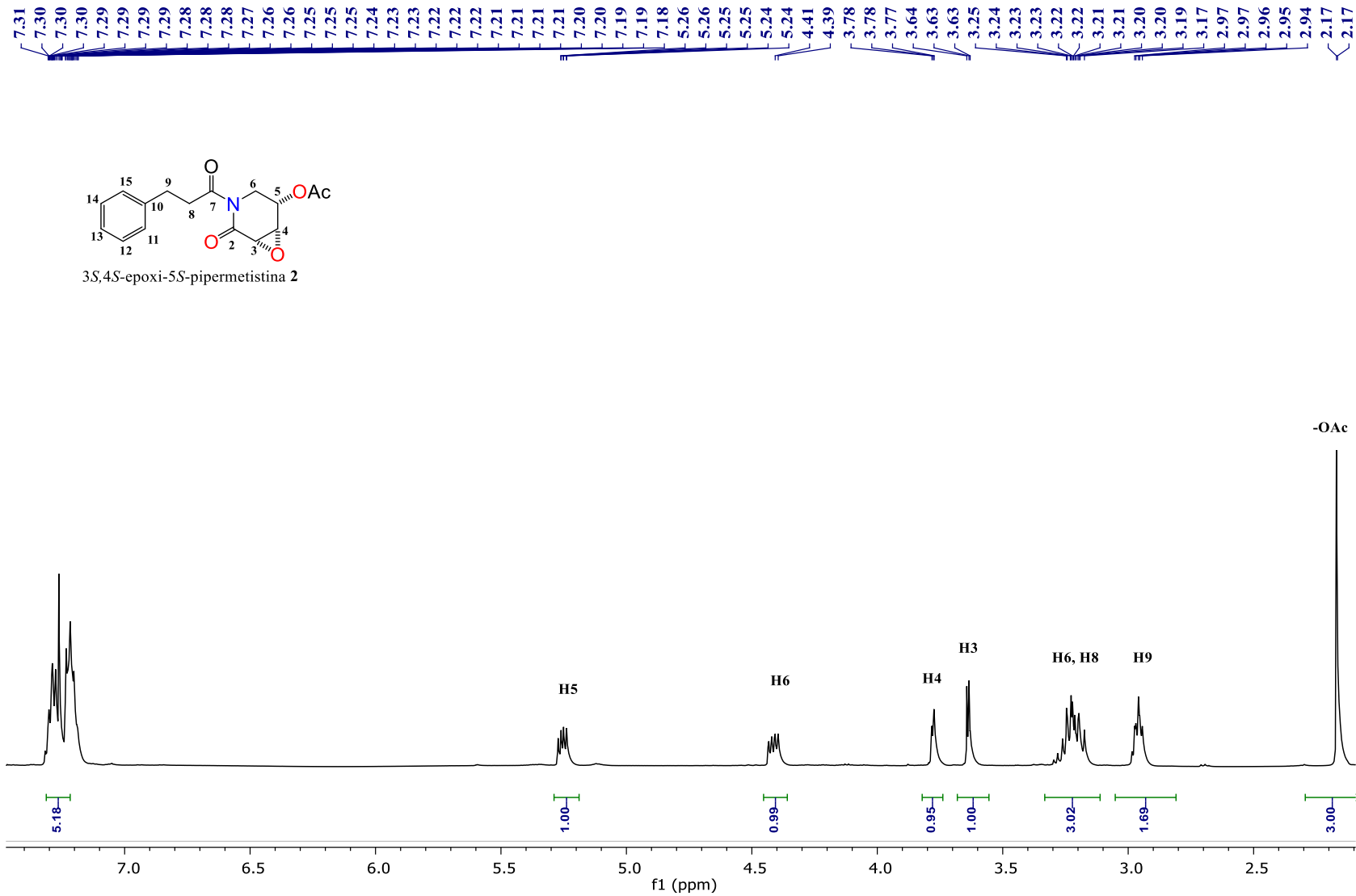


Figura 19. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de la 3S,4S-epoxi-5S-pipermetistina 2

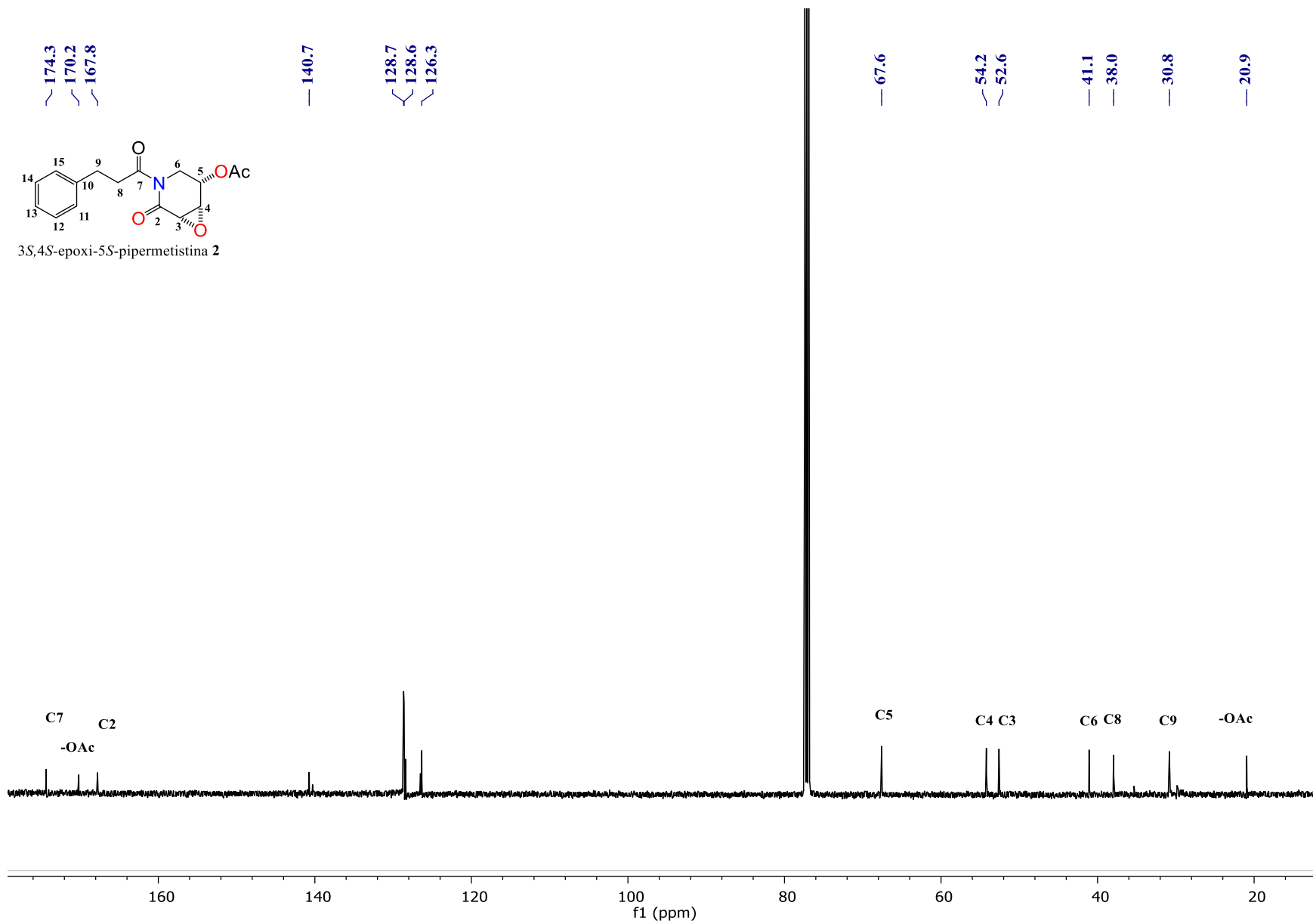
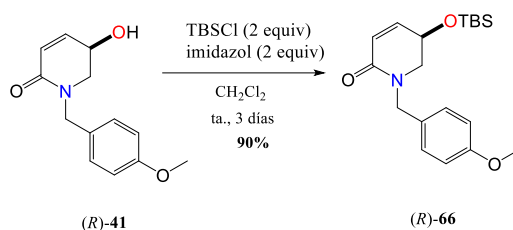


Figura 20. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) de la 3S,4S-epoxi-5S-pipermetistina 2

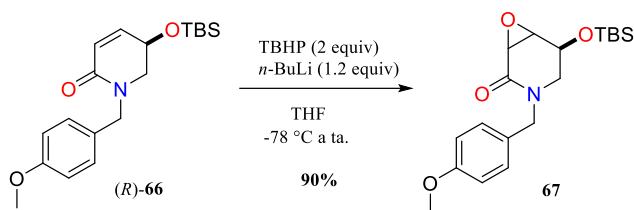
La epoxidación *syn* inesperada del compuesto (*R*)-**42**, nos condujo a la obtención de un diastereoisómero de la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2**; sin embargo, continuamos con nuestra búsqueda para lograr una epoxidación selectiva *anti* que nos condujera a la obtención del alcaloide natural y libre de metales de transición. Decidimos abordar el problema sustituyendo al grupo –OAc de la posición C5 por un grupo –OTBS, el cual sería capaz de soportar las condiciones de reacción sin hidrolizarse, y debido a su volumen, se esperaba invirtiera la diastereoselectividad.

Se realizó la *O*-protección de la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada enantioméricamente pura (*R*)-**41** a (*R*)-**66** con cloruro de *ter*-butildimetilclorosilano (TBSCl) e imidazol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro a temperatura ambiente (Esquema 46).



**Esquema 46.** Obtención de la piperidona sililada (*R*)-**66**

Una vez obtenido el compuesto sililado (*R*)-**66** se sometió a la reacción de epoxidación con TBHP y *n*-BuLi en THF anhidro durante 12 horas. De forma satisfactoria se obtuvo a la amida glicídica sililada **67** como un único diastereoisómero y en un 90% de rendimiento (Esquema 47).



*Esquema 47. Epoxidación de (*R*)-66 para la obtención de 67*

La obtención del compuesto **67** se corroboró por espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , y se observa la variación significativa en los desplazamientos correspondientes a H3 y H4. Mientras que en el espectro de  $^1\text{H}$  de la materia prima las señales de H3 y H4 aparecen como 2 señales doble de dobles en 5.98 y 6.45 ppm respectivamente, desplazamientos característicos de carbonilos  $\alpha,\beta$ -insaturados, en el producto de epoxidación **67** se encuentran como una señal doble en 3.55 ppm ( $J= 4.0$  Hz) y una señal doble de dobles en 3.40 ppm ( $J= 4.5, 3.5, 1.5$  Hz) para H3 y H4 respectivamente correspondientes al epóxido.

Adicionalmente, en el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  las señales para C3 y C4 aparecen en 51.1 y 55.0 ppm (Figura 21, Figura 22).

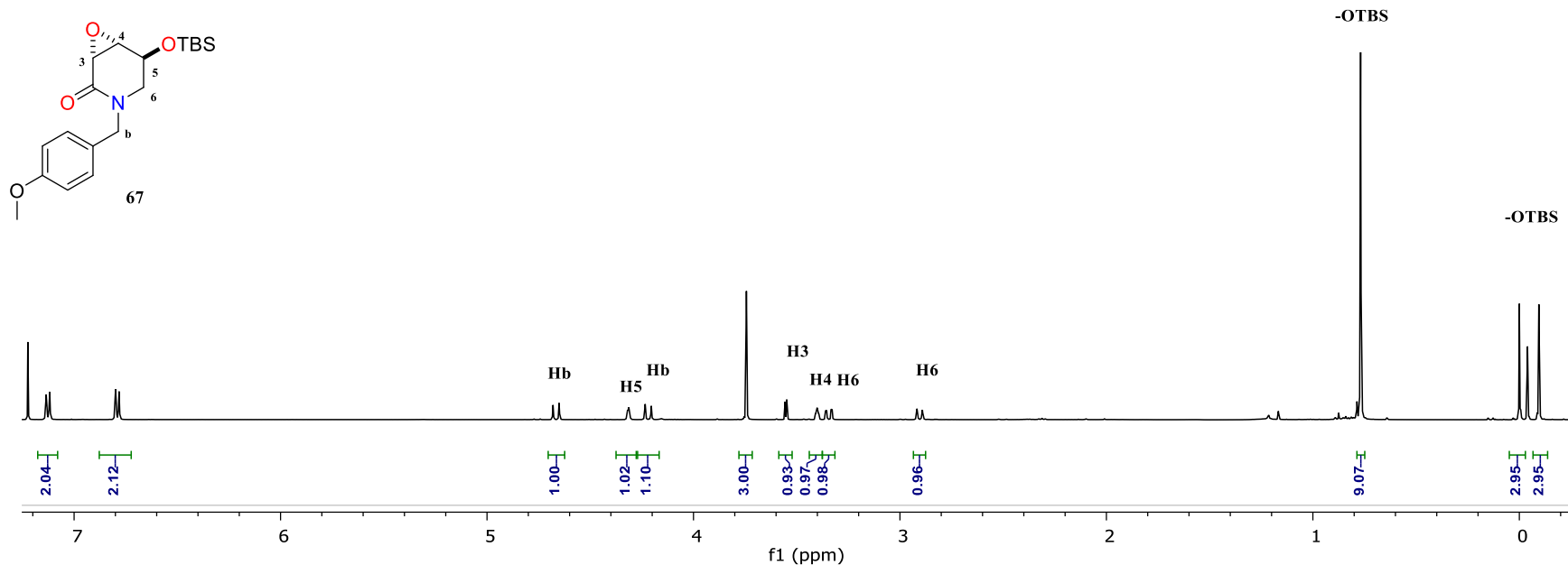


Figura 21. Espectro de RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto 67

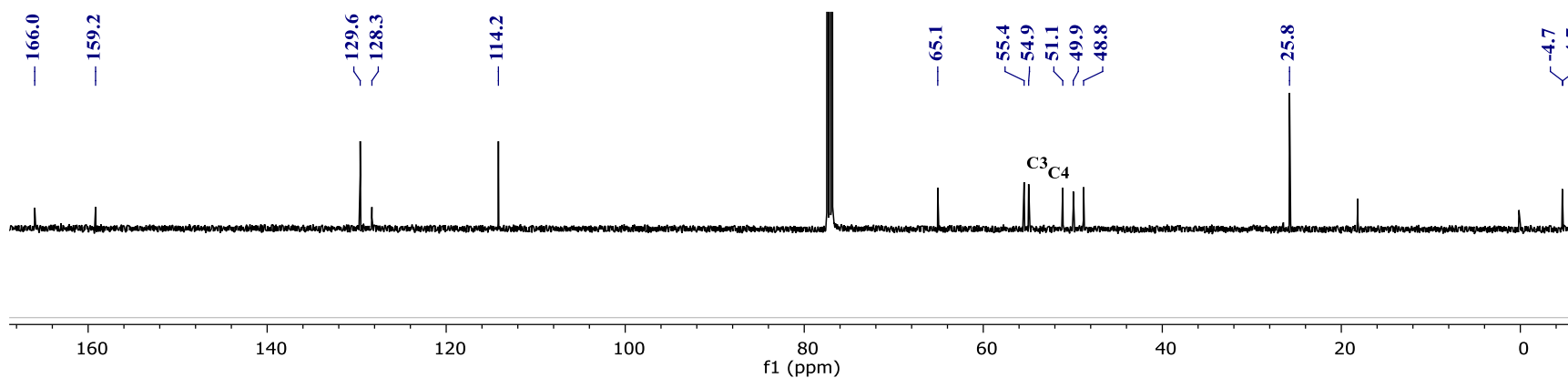
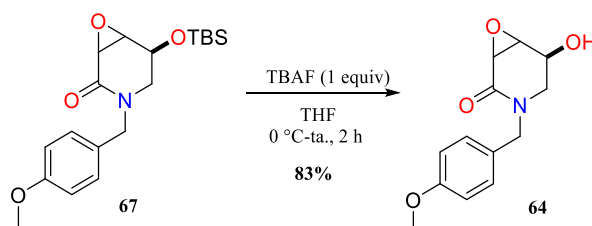


Figura 22. Espectro de RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) del compuesto 67

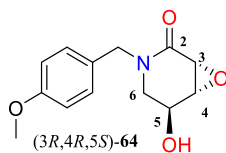
La siguiente etapa en nuestra ruta sintética consistió en la remoción del grupo protector -TBS de la amida glicídica **67** en presencia de TBAF en THF anhidro y bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Después de 2 horas se accedió al compuesto **64** en un rendimiento del 83% (*Esquema 48*).



*Esquema 48. Reacción de O-desprotección para la obtención de 64*

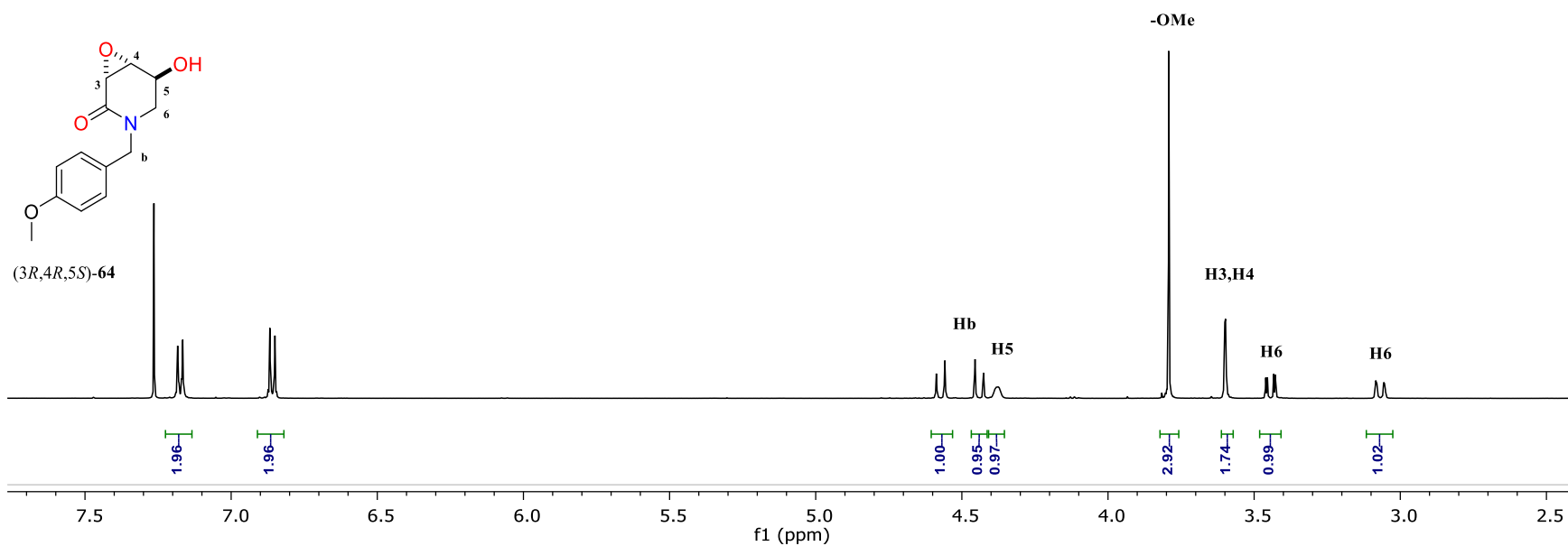
Los datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  a **64** fueron comparados con los obtenidos para la amida glicídica (3*S*,4*S*,5*S*)-**64**. Se observaron importantes diferencias en los desplazamientos, multiplicidad y constantes de acoplamiento para H3, H4, H5 y H6 los cuales no coincidieron con (3*S*,4*S*,5*S*)-**64**, lo que nos llevó a concluir que, en esta ocasión, el epóxido *anti* había sido obtenido según lo planeado. Se estableció la configuración *R,R,S* para H3, H4 y H5 respectivamente (tabla 10, Figura 23-26).

*Tabla 10.* Datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  en  $\text{CDCl}_3$  para (3*R*,4*R*,5*S*)-**64**

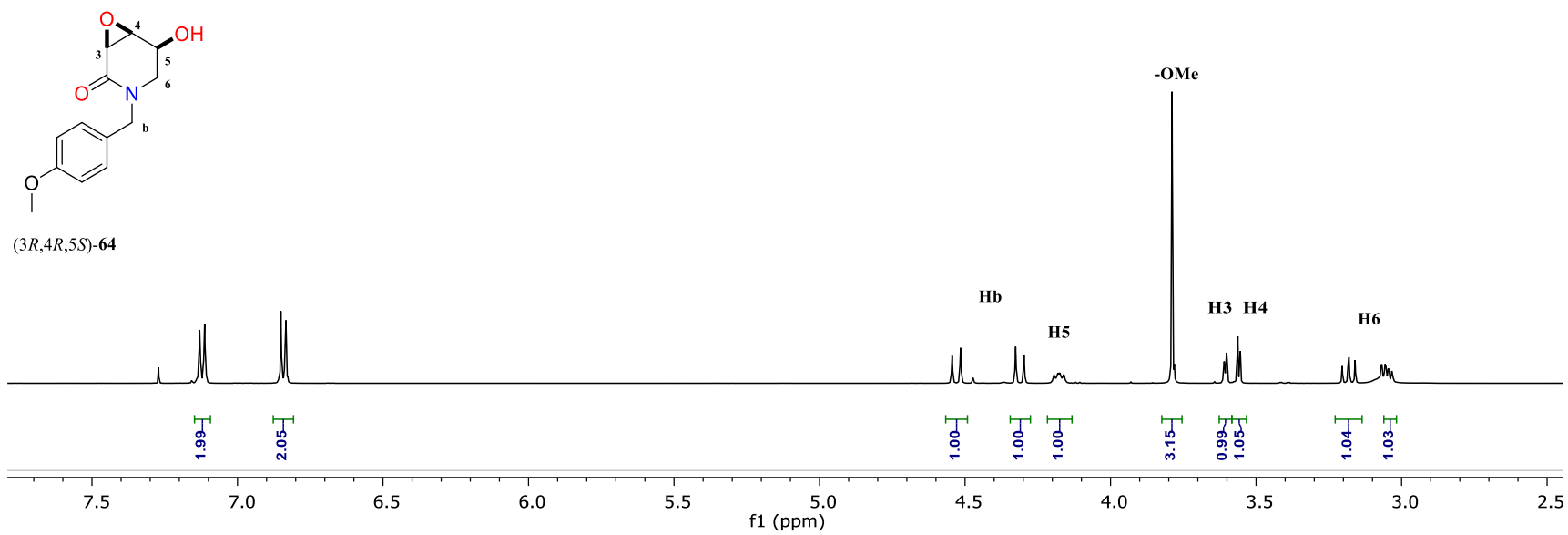


C#	$\delta$ (ppm) para (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )- <b>64</b>		$\delta$ (ppm) obtenidos para (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )- <b>64</b>	
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
<b>2</b>	165.9		165.8	-----
<b>3</b>	56.3	3.61 (dd, $J = 4.5, 1.5$ Hz)	50.9	3.60 (ac, $J = 1.0$ Hz)
<b>4</b>	51.8	3.56 (dd, $J = 4.0, 1.0$ Hz)	54.2	

<b>5</b>	66.3	4.18 (dd, $J = 10.5, 6.5$ Hz)	64.5	4.38 (a)
<b>6</b>	45.9	3.18 (dd, $J = 12.0, 10.0$ Hz) 3.05 (ddd, $J = 12.0, 6.5, 1.5$ Hz)	48.3	3.44 (dd, $J = 13.5, 2.5$ Hz) 3.07 (dt, $J = 13.5, 1.0$ Hz)
<b>-OCH<sub>3</sub></b>	55.3	3.79 (s)	55.3	3.79 (s)
<b>-CH<sub>2</sub>-PhOMe</b>	49.9	4.53 (d, $J = 14.5$ Hz) 4.31 (d, $J = 14.5$ Hz)	50.0	4.57 (d, $J = 14.5$ Hz) 4.44 (d, $J = 14.5$ Hz)
<b>-Ph</b>	159.2 129.5 127.9 114.2	7.12 (ad, $J = 9.0$ Hz) 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz)	159.2 129.5 128.0 114.2	7.17 (ad, $J = 9.0$ Hz) 6.86 (ad, $J = 9.0$ Hz)
<b><math>[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -20.23</math> (<math>c = 0.43</math>, CHCl<sub>3</sub>)</b>			<b><math>[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.3</math> (<math>c = 0.43</math>, CHCl<sub>3</sub>)</b>	



**Figura 23.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto (3R,4R,5S)-64



**Figura 24.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto (3S,4S,5S)-64

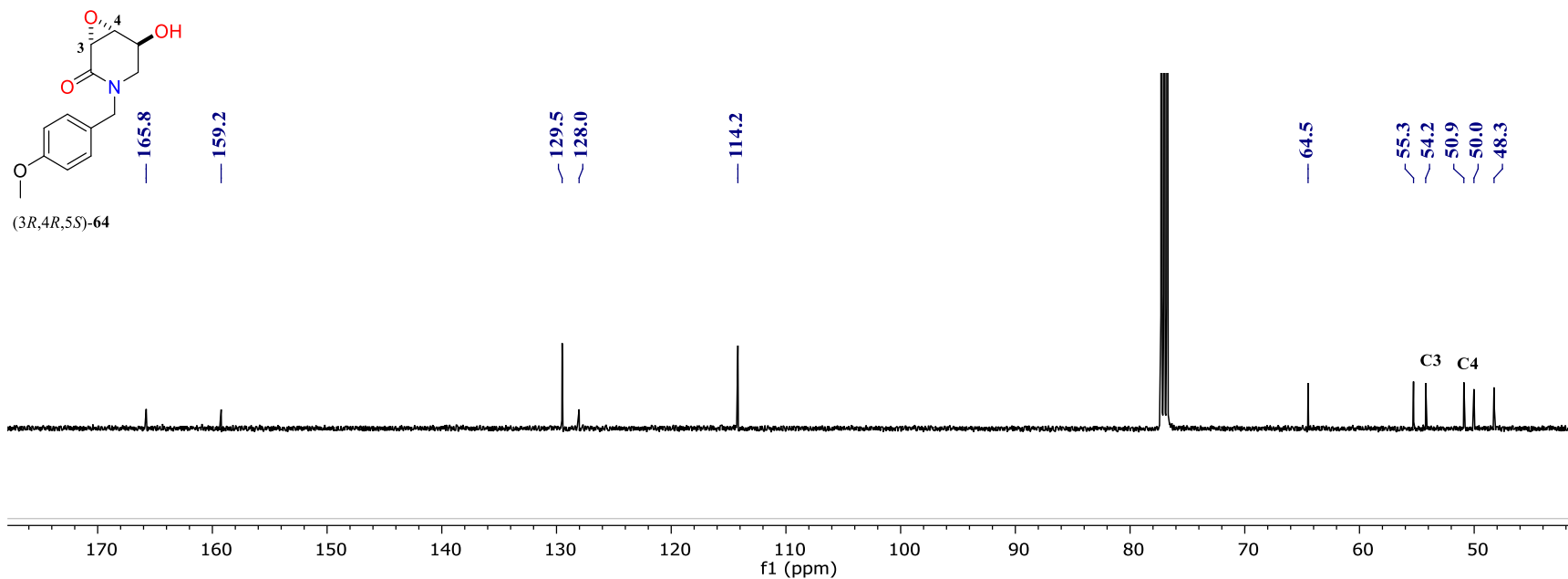


Figura 25. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto (3R,4R,5S)-64

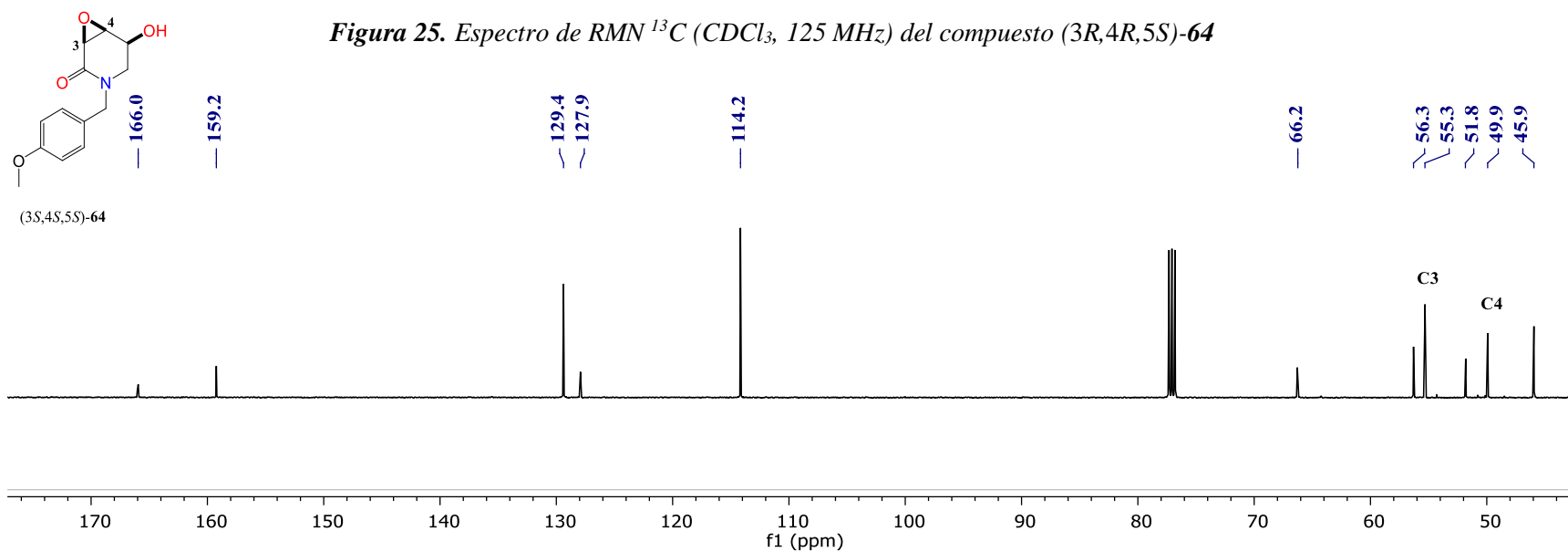
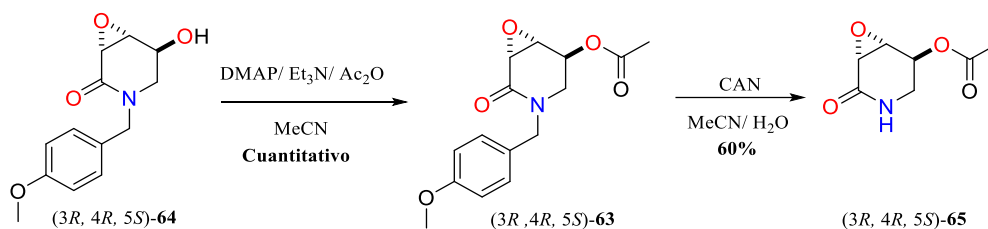


Figura 26. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto (3R,4R,5S)-64

Una vez teniendo la certeza de que el epóxido con estereoquímica relativa *anti* había sido obtenido, la ruta sintética continuó sometiendo a la amida glúcida (3*R*,4*R*,5*S*)-**64** a una reacción de *O*-acetilación con lo que se obtuvo al derivado acetilado (3*R*,4*R*,5*S*)-**63** en rendimientos cuantitativos, el cual se desbenciló con CAN para la obtención de la amida secundaria (3*R*,4*R*,5*S*)-**65** en un 60% de rendimiento (Esquema 49).



**Esquema 49.** Síntesis de la amida secundaria (3*R*,4*R*,5*S*)-**65**

Se comprobó la obtención de la lactama (3*R*,4*R*,5*S*)-**65** por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  al observarse la incorporación de la señal correspondiente al grupo acetilo como una señal simple en 2.12 ppm y también pudo observarse la incorporación de la señal del hidrógeno sobre el átomo de nitrógeno como una señal ancha en 5.72 ppm, así como la desaparición de las señales del grupo protector 4-metoxibencilo (Figura 27, Figura 28).

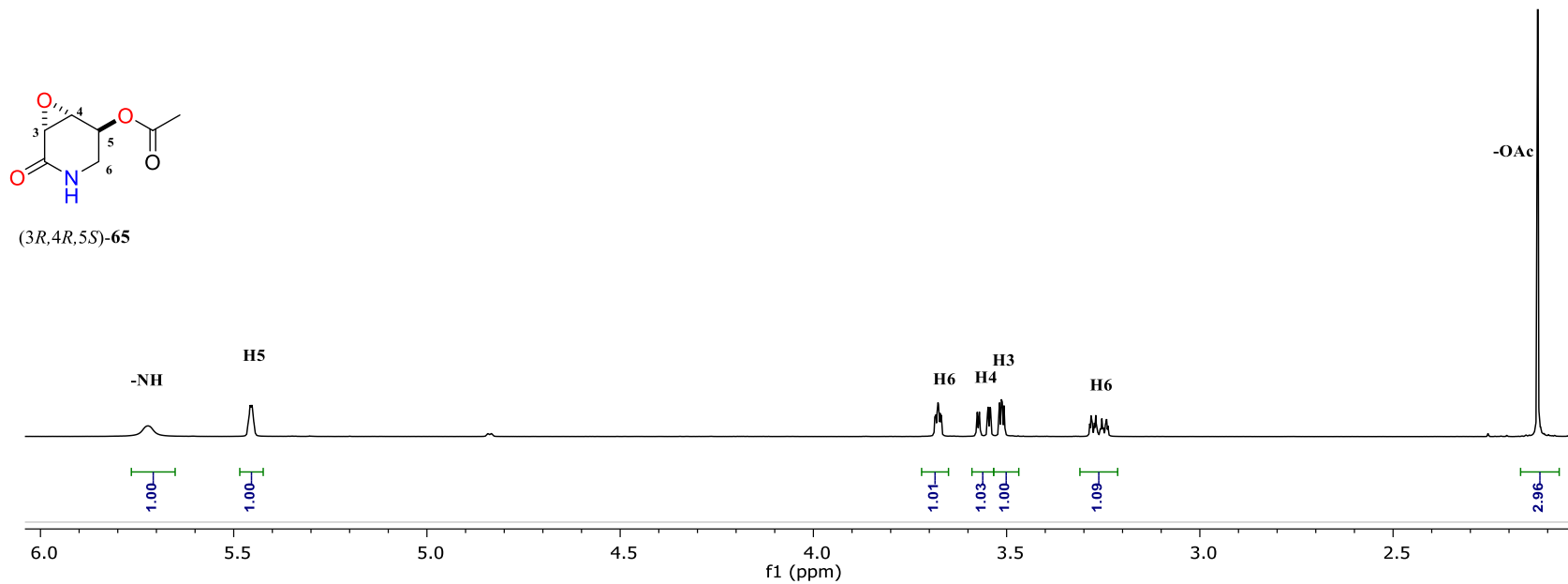


Figura 27. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto (3R,4R,5S)-65

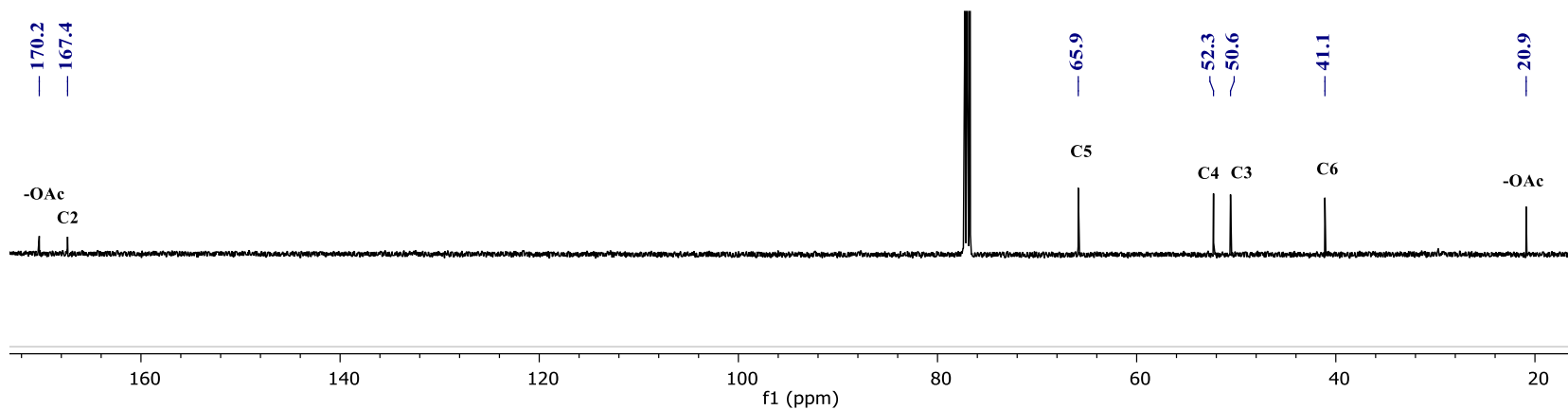
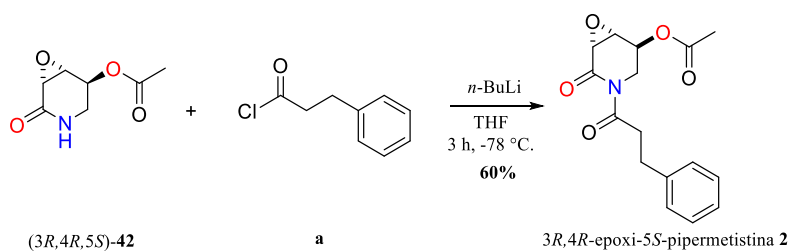


Figura 28. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto (3R,4R,5S)-65

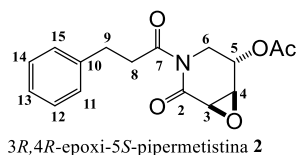
Finalmente, el alcaloide 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2** fue obtenido mediante la *N*-acilación de (3*R*,4*R*,5*S*)-**65** en condiciones previamente descritas.

Los datos espectroscópicos obtenidos para el compuesto (3*R*,4*R*,5*S*)-**2** son mostrados en la Tabla 11 (Figura 29, Figura 30).



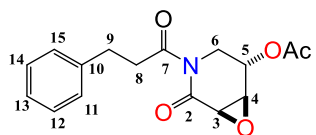
**Esquema 50.** Síntesis de la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2**

**Tabla 11.** Datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  reportados y obtenidos para **1**



C#	$\delta$ (ppm) producto aislado ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$ ) <sup>34</sup>		$\delta$ (ppm) producto reportado ( $\text{C}_2\text{D}_6\text{CO}$ ) <sup>21</sup>		$\delta$ (ppm) obtenidos ( $\text{CDCl}_3$ )		
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	
<b>2</b>	169.2	-----	169.2	-----	168.2	-----	
<b>3</b>	52.5	3.67 (d, $J = 4.0$ Hz)	52.5	3.67 (dd, $J = 4.0, 0.5$ Hz)	52.0	3.69 (dd, $J = 3.5, 0.5$ Hz)	
<b>4</b>	53.4	3.88 (ddd, $J = 4.0, 3.1, 1.4$ Hz)	53.4	3.89 (ddd, $J = 4.0, 3.0, 1.5$ Hz)	52.6	3.81 (ddd, $J = 7.0, 3.0, 1.5$ Hz)	
<b>5</b>	66.8	5.64 (ddd, $J = 3.1, 2.6, 2.4$ Hz)	66.8	5.64 (ddd, $J = 4.0, 2.5, 1.0$ Hz)	65.9	5.60 (ddd, $J = 4.0, 2.5, 1.0$ Hz)	
<b>6</b>	41.8	4.45 (ddd, $J = 14.9, 2.4, 1.4$ Hz) 3.33 (dd, $J = 14.9, 2.6$ Hz)	41.8	4.46 (ddd, $J = 15.0, 2.5, 1.5$ Hz) 3.34 (dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz)	41.1	4.54 (ddd, $J = 14.5, 2.0, 1.5$ Hz) 3.41 (dd, $J = 15.0, 2.5$ Hz)	
<b>7</b>	175.0	-----	175.0		174.7		
<b>8</b>	41.7	3.24 (ddd, $J = 17.5, 9.1, 6.6$ Hz) 3.17 (ddd, $J = 17.5, 8.6, 6.6$ Hz)	41.6	3.25 (ddd, $J = 17.5, 9.0, 6.5$ Hz) 3.18 (ddd, $J = 17.5, 8.5, 6.5$ Hz)	41.0	3.35 (ddd, $J = 17.5, 8.5, 6.5$ Hz) 3.27 (ddd, $J = 17.5, 8.5, 6.5$ Hz)	
<b>9</b>	31.3	2.91 (m)	31.4	2.92 (m)	30.7	3.02 (m)	
<b>10</b>	142.1	-----	142.1		140.7		
<b>11 - 15</b>	129.3	7.26 (m)	129.2	7.26 (m)	128.5	7.30 (m)	
<b>12, 14</b>	129.1	7.26 (m)	129.1		128.4		
<b>13</b>	126.8	7.17 (m)	126.8	7.18 (m)	126.2		
<b>CH<sub>3</sub>-C=O</b>	170.3	-----	170.3	-----	169.9	-----	
<b>C<math>\underline{\text{H}}</math><sub>3</sub>-C=O</b>	20.6	2.02 (s)	20.6	2.02 (s)	20.8	2.12 (s)	
$[\alpha]_D^{20} = -98.8, (c=0.5, \text{Me}_2\text{CO})$			$[\alpha]_D^{20} = -76.8, (c=1.0, \text{Me}_2\text{CO})$			$[\alpha]_D^{20} = -79.3, (c=1.0, \text{Me}_2\text{CO})$	

7.35  
7.35  
7.33  
7.33  
7.33  
7.32  
7.32  
7.32  
7.30  
7.29  
7.29  
7.28  
7.28  
7.27  
7.27  
7.26  
7.26  
7.25  
7.24  
5.65  
5.65  
5.64  
5.64  
5.63  
4.56  
4.56  
4.56  
4.55  
4.53  
4.53  
4.53  
4.52  
3.82  
3.82  
3.82  
3.81  
3.81  
3.81  
3.81  
3.70  
3.70  
3.69  
3.69  
3.42  
3.42  
3.39  
3.39  
3.39  
3.36  
3.35  
3.35  
3.33  
3.31  
3.29  
3.29  
3.27  
3.04  
3.03  
3.02  
3.01  
3.01  
3.00  
2.12



3R,4R-epoxi-5S-pipermetistina 2

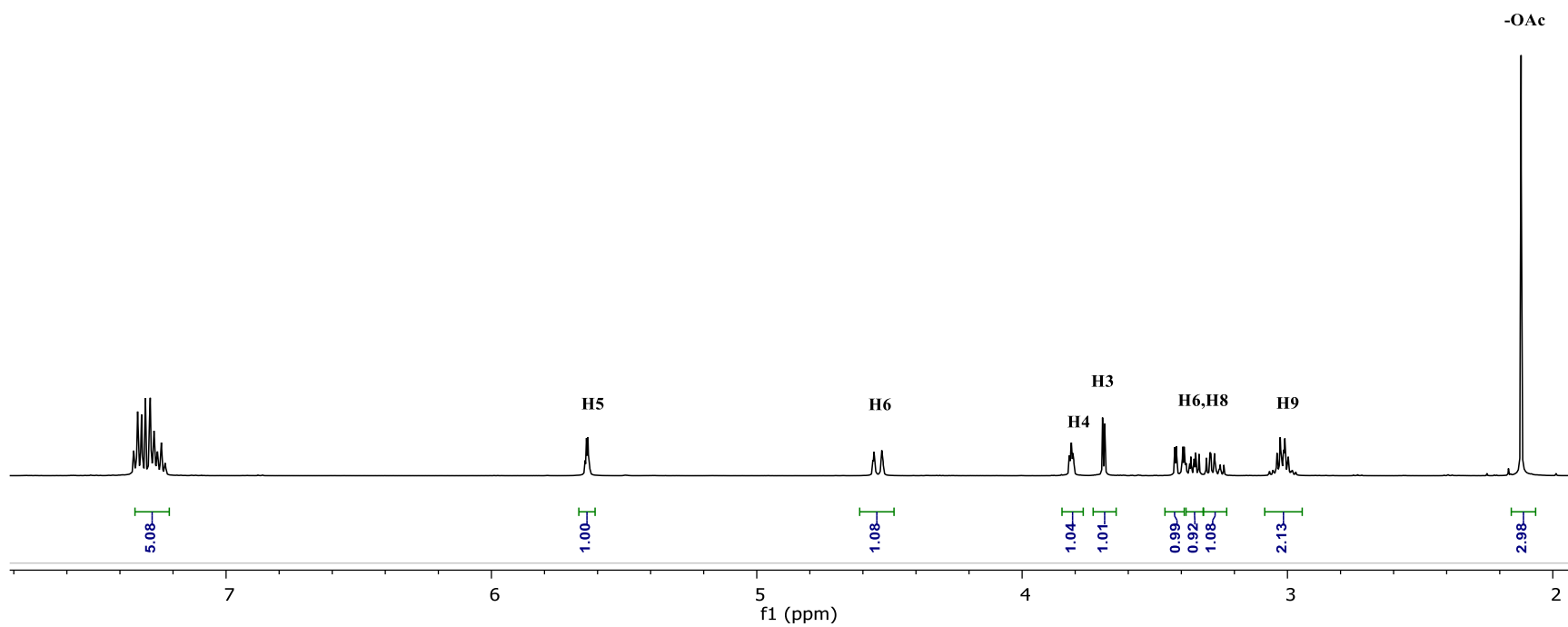


Figura 29. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de la 3R,4R-epoxi-5S-pipermetistina 2

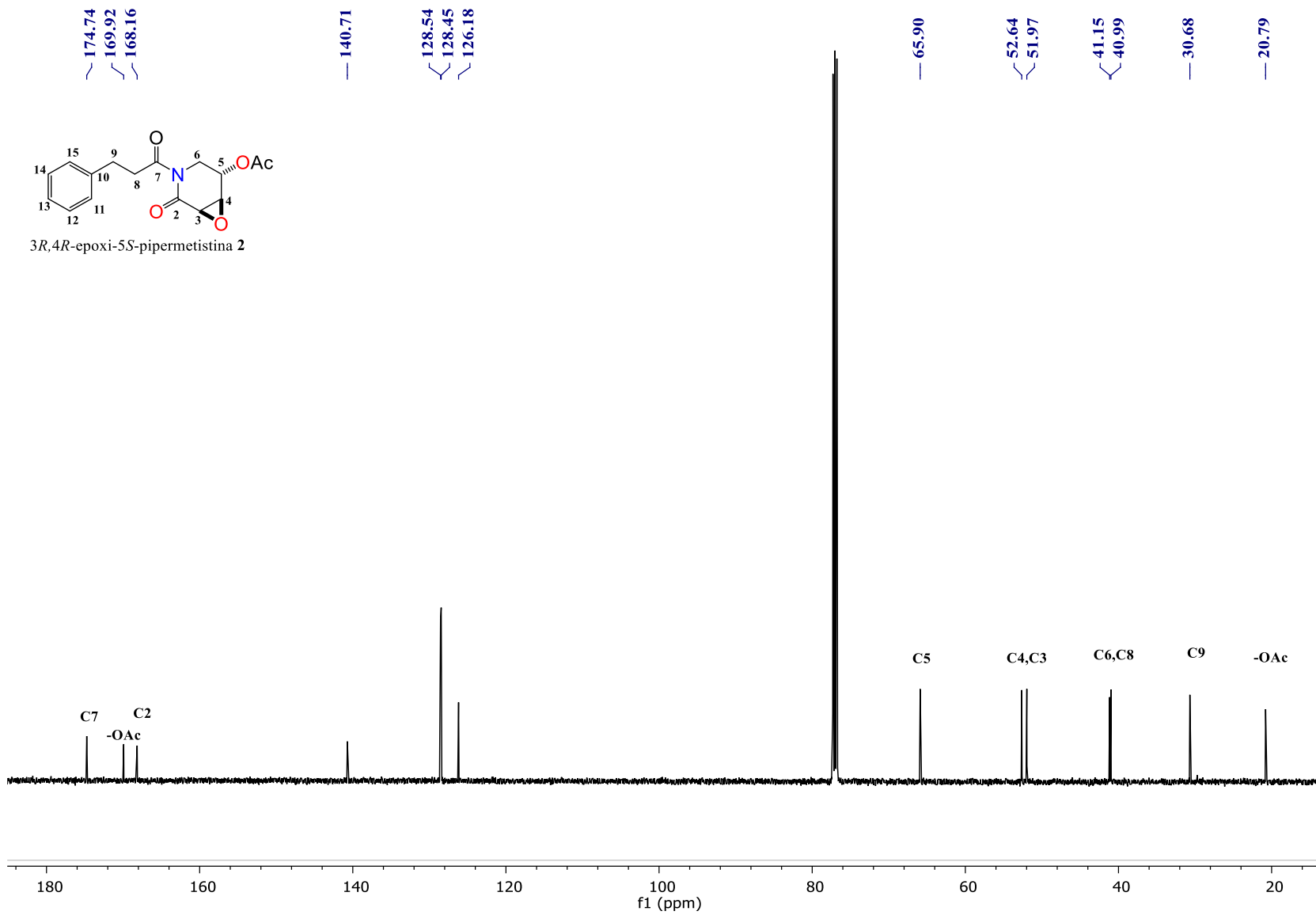


Figura 30. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) de la 3R, 4R-epoxi-5S-pipermetistina 2

## 8.4 CONCLUSIONES

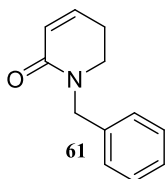
Se desarrolló la síntesis total del alcaloide extraído del *Piper methysticum*: la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2** y su diastereoisómero *syn* la 3*S*,4*S*-epoxi-5*S*-pipermetistina (*syn*-**2**) en 6 y 5 etapas de reacción desde la 3-hidroxi-piperina (*R*)-**40** en rendimientos globales de 12% y 11%, respectivamente.

Se logró la epoxidación de lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas con 2 diferentes agentes oxidantes en condiciones libres de metales de transición y en altos rendimientos.

Se logró la epoxidación diastereoselectiva *anti* de la lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada (*R*)-**65** para la obtención de la amida glúcídica (3*R*,4*R*,5*S*)-**67** que condujo finalmente a la obtención del alcaloide natural deseado, la 3*R*,4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina **2**.

## 8.5 SECCIÓN EXPERIMENTAL

### 8.5.1 Obtención de la 1-bencil-5, 6-dihidropiridin-2(1H)-ona **61**



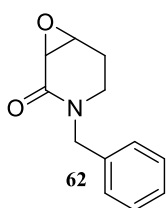
A una disolución de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (3.42 g, 28.5 mmol),  $\text{NaClO}_2$  (2.06 g, 22.7 mmol), TEMPO (1.78 g, 11.39 mmol) y de la piperidina bencilada **60** (2.0 g, 11.4 mmol) en 76 mL de t-butanol a 0 °C fue adicionada una disolución acuosa al 3% de NaClO (14 mL) gota a gota a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 0 °C durante una hora, posteriormente fue calentada en un baño de aceite a 145 °C durante 11 horas.

La reacción se detuvo adicionando solución saturada de NaOH hasta observar la formación de sales. Se hicieron extracciones con AcOEt (3 x 50 mL), el crudo obtenido se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró en un rotavapor a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/ AcOEt 3:1). Obteniendo 1.5 g del compuesto **61** como un aceite amarillo (60%).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.38–7.23 (m, 5H), 6.56 (dt,  $J = 10.0, 4.5$  Hz, 1H), 6.01 (dt,  $J = 9.5, 1.5$  Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.33 (tdd,  $J = 7.5, 4.5, 2.0$  Hz, 2H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 164.7, 139.6, 137.6, 128.7, 128.1, 127.5, 125.5, 50.0, 44.7, 24.3.

### 8.5.2 Obtención de 3-bencil-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-2-ona **62**



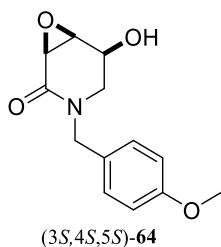
En un matraz de bola de dos bocas provisto de una barra de agitación se pesó la amida **61** (0.02 g, 0.106 mmol) y Oxone (0.262 g, 0.427 mmol). Se adicionaron 2 mL de una mezcla de disolventes MeCN:  $\text{H}_2\text{O}$ : Acetona (2:1:1) a temperatura ambiente. Se adicionó 1 gota de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  cada 20 minutos durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 12 horas. La reacción se detuvo adicionando 2 mL de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se hicieron extracciones con AcOEt (3x3 mL), el crudo obtenido

secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:1). Obteniendo 0.02 g del compuesto **62** como un aceite amarillo (95%).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.38–7.15 (m, 5H), 4.67 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 15.0, 1H), 3.62–3.60 (m, 1H), 3.56 (dd, *J* = 4.0, 1.0 Hz, 1H), 3.30 (td, *J* = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 2.92 (ddt, *J* = 12.5, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 2.28–2.22 (m, 1H), 1.95 (dddd, *J* = 15.5, 12.5, 6.0, 0.5 Hz, 1H),

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 167.0, 136.6, 128.8, 128.0, 127.7, 53.2, 51.1, 50.6, 40.3, 24.2.

### 8.5.3 Obtención de la (1*S*,5*S*,6*S*)-5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-2-ona (3*S*,4*S*,5*S*)-**64**



A una disolución 1.6 M en hexanos de *n*-BuLi (0.05 mL, 0.088 mmol) en THF anhidro (1 mL) a -78 °C, fue adicionada una disolución de TBHP en decanos (0.03 mL, 0.014 mmol) gota a gota durante 5 minutos, la mezcla se agitó por 15 minutos, posteriormente una disolución de (*R*)-**42** (0.02 g, 0.073 mmol) en

2 mL de THF fue adicionado gota a gota vía cánula durante 5 minutos.

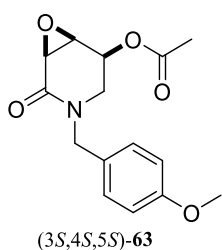
La reacción se dejó agitar a la misma temperatura durante 20 minutos, posteriormente se llevó a temperatura ambiente lentamente a lo largo de un periodo de 1 hora, y se dejó reaccionar por 72 horas.

La reacción fue detenida adicionando 2 mL de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se hicieron extracciones AcOEt (3 x 5 mL) El crudo obtenido se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida. El remanente se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:1). Se obtuvieron 12.6 mg del compuesto (3*S*,4*S*,5*S*)-**64** como cristales blancos (70%); P. f. = 80–83 °C ; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5.3 (*c* = 0.57, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.12 (ad, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.53 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 4.0, 1.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 12.0, 10.0 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 12.0, 6.5 Hz, 1.5 Hz, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 165.9, 159.2, 129.4, 127.9, 114.2, 66.3, 56.3, 55.3, 51.8, 49.9, 45.9.

#### 8.5.4 Obtención del (1*S*,5*S*,6*S*)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-5-il acetato (3*S*,4*S*,5*S*)-63



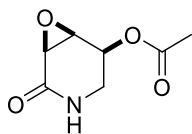
En un matraz de bola de 2 bocas provisto de una barra de agitación se pesó el compuesto (3*S*,4*S*,5*S*)-**41** (0.02 g, 0.08 mmol), DMAP (0.002 mg, 0.02 mmol). El sistema se selló y se purgó con nitrógeno y se adicionaron 2 mL de MeCN anhidro, posteriormente, se agregó Et<sub>3</sub>N (0.02 mL, 0.12 mmol) aforada a 1 mL en MeCN. Después de 5 minutos se agregó el anhídrido acético (0.011 mL, 0.12 mmol). La reacción se detuvo después de 2 horas adicionando NaHCO<sub>3</sub> sólido hasta alcanzar un pH neutro. El crudo se filtró sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida. Se obtuvo un aceite que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:1). Se obtuvieron 23 mg del compuesto (3*S*,4*S*,5*S*)-**63** como un aceite amarillo en rendimiento cuantitativo; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -9.2 (*c* = 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.14 (ad, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.86 (ad, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.20 (ddd, *J* = 10.5, 6.5, 1.0 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.69 (dq, *J* = 4.5, 0.5 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 11.5, 10.5 Hz, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 11.5, 6.5, 1.5 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 170.3, 165.3, 159.4, 129.5, 128.0, 114.4, 68.2, 55.4, 54.0, 51.6, 50.2, 42.8.

### 8.5.5 Obtención del (1*S*,5*S*,6*S*)-2-oxo-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-5-il acetato

#### (3*S*,4*S*,5*S*)-65



(3*S*,4*S*,5*S*)-65

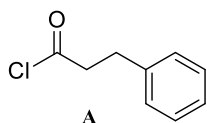
En un matraz de bola de 2 boca con el compuesto (3*S*,4*S*,5*S*)-**40** (0.02 g, 0.069 mmol) provisto de un baño de hielo se disolvió en 1.38 mL de MeCN. Se adicionó nitrato cérico de amonio (0.151 mg, 0.28 mmol) disuelto en 0.207 mL de agua a 0 °C. La reacción se detuvo después de 4 horas adicionando 1 mL de agua destilada, se hicieron extracciones con AcOEt, (3 x 5 mL), el crudo obtenido se hizo pasar por Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida. Se obtuvo un líquido amarillo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:2). Se obtuvieron 7 mg del compuesto (3*S*,4*S*,5*S*)-**65** un aceite incoloro (60%);  $[\alpha]_D^{20} = -63.7$  ( $c = 0.6$ , CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 6.20 (a, 1H), 5.32 (dd,  $J = 10.0, 6.5$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 4.5, 1.0$  Hz, 1H), 3.50 (dd,  $J = 4.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.34 (t,  $J = 11.0$ , 1H), 3.27–3.22, 2.16 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 170.4, 167.5, 68.0, 54.0, 51.2, 38.5, 21.0.

### 8.5.6 Obtención de la 3*S*, 4*S*-epoxi-5*S*-pipermetistina (3*S*,4*S*,5*S*)-2

#### Obtención del cloruro de 3-fenilpropanoilo A

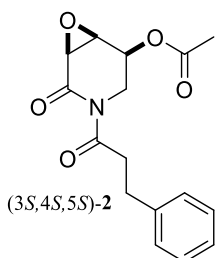


En un matraz de bola de una boca provisto de una barra de agitación se pesó ácido cinámico (0.740 g, 5 mmol) y Pd (OH)<sub>2</sub>/C (0.034 mg, 5%) y se agregaron 15 mL de AcOEt. El hidrogenador se selló y llenó con H<sub>2</sub> hasta alcanzar una presión de 100 psi con H<sub>2</sub>. La suspensión se dejó agitar durante 22 horas a temperatura ambiente, después el crudo se filtró con gel de sílice haciendo lavados con AcOEt. Se obtuvo ácido hidrocinámico en forma de cristales, en rendimiento cuantitativo. La formación del halogenuro de ácido **A** se llevó a cabo en un matraz de bola de 2 bocas provisto de una barra de agitación, donde

se preparó una solución de ácido hidrocínámico (0.026 g, 0.176 mmol), en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. El sistema se selló y se adaptó a un baño de hielo. A esta solución se adicionaron 0.5 mL de una solución preparada a partir de 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una gota de DMF. Inmediatamente se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (0.024 mL, 0.29 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente, después de 1 hora se observó la aparición de una coloración amarillenta. La reacción se detuvo después de 5 horas evaporando el disolvente y se obtuvo el halogenuro de acilo **A** como un aceite amarillo, que se selló y purgó para utilizarlo inmediatamente en la siguiente reacción.

### Obtención de la 3*S*, 4*S*-epoxi-5*S*-pipermetistina (3*S*,4*S*,5*S*)-**2**

En un matraz de cuello largo provisto con una barra de agitación se pesó la amida (3*S*,4*S*,5*S*)-**63**



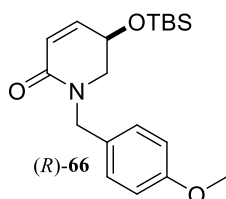
(0.010 g, 0.059 mmol), y se disolvió con 1 mL de THF anhidro. A esta solución, a -78 °C se adicionó *n*-BuLi (0.047 mL, 0.076 mmol) gota a gota. Después de 20 minutos de agitación, se adicionó **A** disuelto en 1 mL de THF vía cánula. La reacción se detuvo después de 2 horas agregando 1 mL de agua destilada y

haciendo extracciones con 4 porciones de AcOEt (4 x 5 mL). El crudo de reacción se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida, con lo cual se obtuvo un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 9:1). Se obtuvieron 11 mg del compuesto (3*S*,4*S*,5*S*)-**2** como un aceite incoloro (60%);  $[\alpha]_D^{20} = -96.56$  ( $c = 0.3$ , CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.34–7.17 (m, 5H), 5.29–5.19 (m, 1H), 4.41 (ddt,  $J = 10.5$ , 7.0, 3.0 Hz, 1H), 3.78 (dd,  $J = 4.0$ , 1.5 Hz, 1H), 3.64 (dd  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.29–3.13 (m, 3H), 2.98–2.94 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 174.2, 170.0, 167.7, 140.6, 128.5, 126.2, 64.5, 54.1, 52.5, 41.0, 37.8, 30.7, 20.8.

### 8.5.7 Obtención de la (R)-5-((*ter*-butildimetilsilil) oxi)-1-(4-metoxibencil)-5,6-dihidropiridin-2(1H)-ona (R)-66



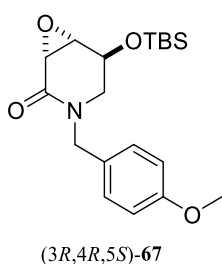
En un matraz de bola de dos bocas provisto de una barra de agitación se pesó la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada (R)-41 (0.040 mg, 0.15 mmol), TBSCl (0.020 mg, 0.30 mmol) e imidazol (0.43 mg, 0.30 mmol), se selló y purgó con argón el sistema.

El matraz se adaptó a un baño de hielo en una parrilla de agitación y se adicionaron 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. La reacción se detuvo después de 3 días, adicionando 1 mL desolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se hicieron extracciones con AcOEt (4 x 5 mL), el crudo obtenido secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en un rotavapor a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:1). Obteniendo 0.50 g del compuesto (R)-66 como un aceite incoloro (90%);  $[\alpha]_D^{20} = -71.23$  ( $c = 0.8$ , CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.23–7.20 (m, 2H), 6.87–6.85 (m, 2H), 6.45 (dd,  $J = 9.5$ , 3.5 Hz, 1H), 5.98 (dd,  $J = 9.5$ , 1.0 Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 4.40–4.37 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.34–3.26 (m, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), 0.00 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 163.4, 158.9, 141.8, 129.3, 128.9, 125.3, 113.9, 63.7, 55.3, 52.0, 49.0, 45.7, 18.0, -4.6, -4.8.

### 8.5.8 Obtención de la (1R, 5S, 6S)-5-((*ter*-butildimetilsilil) oxi)-3-(4-metoxibencil)-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-2-one (3R 4R,5S)-67



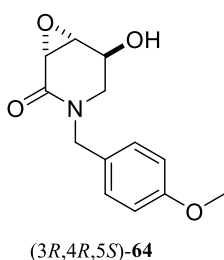
Siguiendo el mismo procedimiento que para (3S,4S,5S)-64. *n*-BuLi (1.6 M en hexanos, 0.237 mL, 0.152 mmol) t-BuOOH (5 M en decanos, 0.126 mL, 0.24 mmol) en THF (1.5 mL) y (R)-66 (0.044 g, 0.126 mmol) en THF (2.5 mL). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/

AcOEt 1:1). Se obtuvieron 41 mg del compuesto (*3R,4R,5S*)-**67** como un aceite incoloro (90%);  $[\alpha]_D^{20} = -27.02$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.13 (ad,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.79 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.67 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 5.0, 2.5$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.55 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 3.40 (ddd,  $J = 4.5, 3.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J = 13.5, 3.0$  Hz, 1H), 2.90 (dt,  $J = 13.0, 3.0$  Hz, 1H), 0.76 (s, 9H), 0.00 (s, 3H), -0.09 (s, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 166.0, 159.1, 130.0, 128.2, 114.2, 65.1, 55.4, 55.0, 51.1, 50.0, 49.0, 25.8, 18.2, -4.7, -4.7.

#### 8.5.9 Obtención de la (*1R,5S,6R*)-5-hidroxi-3-(4-metoxibencil)-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-2-ona (*3R,4R,5S*)-**64**

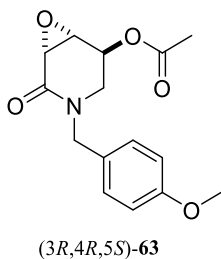


En un matraz de bola de 2 bocas provisto de una barra de agitación se pesó la amida glicídica (*3R,4R,5S*)-**67** (0.020 g, 0.055 mmol) y se adaptó a un baño de hielo en una parrilla de agitación. Se adicionaron 2 mL de THF anhidro y cuando la temperatura descendió hasta 0 °C se adicionó gota a gota una solución 1 M de TBAF (0.067 mL, 0.067 mmol). La reacción se detuvo después de 2 horas adicionando 2 mL de solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se hicieron extracciones con 3 porciones de AcOEt (3 x 10 mL), el crudo se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , hexano/ AcOEt 1:1). 1. Se obtuvieron 0.011 g del alcohol (*3R,4R,5S*)-**64** como cristales blancos (83%); P. f. = 85–87 °C;  $[\alpha]_D^{20} = -20.23$  ( $c = 0.43$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.17 (ad,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.86 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.67 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.38 (a, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60 (ac,  $J = 1.0$  Hz, 2H), 3.44 (dd,  $J = 13.5, 2.5$  Hz, 1H), 3.08–3.05 (m, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 165.8, 159.2, 129.5, 128.0, 114.2, 64.5, 55.3, 54.2, 50.9, 50.0, 48.3.

### 8.5.10 Obtención de la (1*R*, 5*S*, 6*R*)-3-(4-metoxibencil)-2-oxo-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-5-il acetato (3*R*,4*R*,5*S*)-63



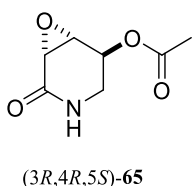
Siguiendo el mismo procedimiento que para (3*S*,4*S*,5*S*)-63. (3*R*,4*R*,5*S*)-64 (0.005 g, 0.02 mmol), DMAP (0.001 mg, 0.06 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.03 mL, 0.025 mmol) y anhídrido acético (0.044 g, 0.03 mmol) en MeCN (2 mL). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:1).

Se obtuvieron 6 mg del compuesto (3*R*,4*R*,5*S*)-63 como un aceite incoloro en rendimiento cuantitativo;  $[\alpha]_D^{20} = -59.83$  ( $c = 0.3$ , CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.16 (ad,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 5.36 (tdd,  $J = 2.5, 2.0, 0.5$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J = 14.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64 (dd,  $J = 4.0, 1.0$  Hz, 1H), 3.62 (ddd,  $J = 4.0, 3.0, 1.5$  Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 14.0, 2.5$  Hz, 1H), 3.14 (ddd,  $J = 14.5, 2.0, 1.0$  Hz, 1H), 1.89 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 170.0, 165.3, 159.2, 129.7, 127.9, 114.0, 66.2, 55.3, 52.1, 51.0, 49.5, 44.8, 20.6.

### 8.5.11 Obtención de la (1*R*,5*S*,6*R*)-2-oxo-7-oxa-3-azabicyclo [4.1.0] heptan-5-il acetato (3*R*, 4*R*, 5*S*)-65



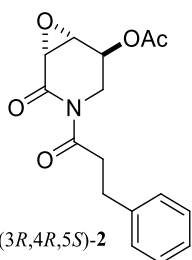
Siguiendo el mismo procedimiento que para (3*S*,4*S*,5*S*)-65. (3*R*,4*R*,5*S*)-63 (0.010 g, 0.034 mmol) en MeCN (0.686 mL) y CAN (0.075 mg, 0.13 mmol) en H<sub>2</sub>O (0.102 mL). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna

(SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 1:2). Se obtuvieron 6 mg del compuesto (3*R*,4*R*,5*S*)-65 como cristales blancos (60%); P. f. = 101–104 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +46.3$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ:** 5.72 (a, 1H), 5.45–5.44 (m, 1H), 3.67 (ddd, *J* = 4.0, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 14.0, 2.5 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 3.0, 2.5 Hz, 1H), 3.26 (ddt, *J* = 14.0, 6.0, 1.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 170.2, 167.4, 65.8, 52.2, 50.5, 41.0, 20.8.

#### 8.5.12 Obtención de la 3*R*, 4*R*-epoxi-5*S*-pipermetistina (3*R*,4*R*,5*S*)-2



Siguiendo el mismo procedimiento que para (3*S*,4*S*,5*S*)-2. Preparación de **A**:

ácido hidrocinámico (0.0164 g, 0.176 mmol), cloruro de oxalilo (0.015 mL, 0.18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL).

(3*R*,4*R*,5*S*)-2 (3*R*,4*R*,5*S*)-**65** (0.006 g, 0.036 mmol), *n*-BuLi (0.029 mL g, 0.047 mmol) en THF (1 mL), **A** en THF (1 mL). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, hexano/ AcOEt 9:1). Se obtuvieron 7 mg del compuesto (3*R*,4*R*,5*S*)-2 como un aceite incoloro (60%); -79.3, (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.35–7.32 (m, 5H), 5.60 (ddd, *J* = 4.0, 2.5, 0.5 Hz, 1H), 4.54 (ddd, *J* = 14.5, 2.0, 1.5 Hz, 1H), 3.81 (ddd, *J* = 7.0, 3.0, 1.5 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 3.5, 0.5 Hz, 1H), 3.41 (dd, *J* = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 3.37 (ddd, *J* = 17.5, 8.5, 6.5 Hz, 1H), 3.27 (ddd, *J* = 17.5, 8.5, 6.5 Hz, 1H), 3.07–2.97 (m, 2H), 2.12 (s, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 174.7, 169.9, 168.2, 140.7, 128.5, 128.4, 126.8, 65.9, 52.6, 52.0, 41.1, 41.0, 30.7, 20.8.

## 9. REFERENCIAS

- 
- <sup>1</sup> Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5784.
- <sup>2</sup> Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.
- <sup>3</sup> Clark, J.H. *Green Chem.* **1999**, *1*, 1.
- <sup>4</sup> Gaich, T.; Baran, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4657.
- <sup>5</sup> Jaramillo, M. A.; Manos, P. S. *Am. J. Bot.* **2001**, *88*, 706.
- <sup>6</sup> Perez-Gutierrez, M. Neira-Gonzalez, Maria.; Hoyo-Vadillo, C. *Mini reviews in medicinal chemistry*, **2013**, *13*, 163.
- <sup>7</sup> Urbina, J. A.; Docampo, R. *Trends Parasit.* **2003**, *19*, 495.
- <sup>8</sup> Allende, S.; Milian, A.J.G.; Martínez-Torres, M.C.; Rodríguez, F.M.; Pinedo, T.Z. *Rev. Cubana Plant. Med.* **2001**, *Ene-Abr*, 56.
- <sup>9</sup> Sireeratawong, S.; Itharat, A.; Lerdvuthisophon, N.; Piyabhan, P.; Khonsung, P.; Boonraeng, S.; Jaijoy, K. *ISRN Pharmacol.* **2012**, *48*, 265.
- <sup>10</sup> Lin, L. C.; Shen, C. C.; Tsai, T. H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 842; Singh, S. K.; Prasad, A. K.; Olsen, C. E.; Jha, A.; Jain, S. C.; Parmar, V. S.; Wenge, J. *Phytochemistry* **1996**, *43*, 1355; Silva, D. R.; Barone, S.; Svidzinski, A. E.; Bersani-Amado, C. A.; Cortz, D. A. G. *J. Ethnopharmacol.* **2008**, *116*, 569.
- <sup>11</sup> Facundo, V. A.; Morais, S. M. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, *31*, 111; Parmar, V. S.; Jain, S. C.; Gupta, S.; Talwar, S.; Rajwanshi, V. K.; Kumar, R.; Azim, A.; Malhotra, S.; Kumar, N.; Jain, R.; Sharma, N. K.; Tyagi, O. D.; Lawrie, S. J.; Errington, W.; Howarth, O. W.; Olsen, C. E.; Singh, S. K.; Wengel, J. *Phytochemistry* **1998**, *49*, 1069; Ahmad, F.; Jamil, S.; Read, R. W. *Phytochemistry* **1995**, *40*, 1163.
- <sup>12</sup> Scott, I. M.; Jensen, H. R.; Philogene, B. J. R.; Arnason, J. T. *Phytochem. Rev.* **2008**, *7*, 65; Moreira, D. L.; Guimarães, E. F.; Kaplan, M. A. C. *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1075; Parmar, V. S.; Jain, S. C.; Bisht, K. S.; Jain, R.; Taneja, P.; Jha, A.; Tyagi, O. D.; Prasad, A. K.; Wengel, J.; Olsen, C. E.; Boll, P. M. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 597.
- <sup>13</sup> Ramos, C. S.; Vanin, S. A.; Kato, M. J. *Phytochemistry* **2008**, *69*, 2157; Prasad, A. K.; Tyagi, O. D.; Wengel, J.; Boll, P. M.; Olsen, C. E.; Bisht, K. S.; Singh, A.; Sarangi, A.; Kumar, R.; Jain, S. C.; Parmar, V. S. *Phytochemistry* **1995**, *39*, 655; Zhao, G.; Hui, Y.; Rupprecht, J. K.; McLaughlin, J. L.; Wood, K. V. *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 347.

- 
- <sup>14</sup> Dembitsky, V. M. *J. Nat. Med.* **2008**, *62*, 1; Parmar, V. S.; Jain, S. C.; Bisht, K. S.; Jain, R.; Taneja, P.; Jha, A.; Tyagi, O. D.; Prasad, A. K.; Wengel, J.; Olsen, C. E.; Boll, P. M. *Phytochemistry*. **1997**, *46*, 597.
- <sup>15</sup> C. do Nascimento, J.; De Paula, V. F.; Juceni, P. D. *Quim. Nova* **2012**, *35*, 2288.
- <sup>16</sup> Fuentes, L.; Osorio U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515.
- <sup>17</sup> Fuentes, L.; Hernández-Juárez, M.; Terán, J. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett* **2013**, *24*, 878.
- <sup>18</sup> Romero-Ibañez, J.; Xochicale-Santana, L.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Nat. Prod.* **2016**, *79*, 1174.
- <sup>19</sup> Majik, M. S.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3591.
- <sup>20</sup> Konda, S.; Kurva, B.; Nagarapu, L.; Dattatray, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 834.
- <sup>21</sup> Osorio-Nieto, U.; Vázquez-Amaya, L. Y.; Höpfl, H.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 77.
- <sup>22</sup> Fiorelli, C.; Savoia, D.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6022.
- <sup>23</sup> Felpin, F.-X.; Lebreton, J.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693.
- <sup>24</sup> Marson, C.M.; Grabowska, U.; Fallah, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 291.
- <sup>25</sup> Kang, K.-S.; Kim, K.-J.; Chan-Mo Yu, C.-M.; Jeong-Wook Hwang, J.-W. *Org. Lett.* **2001**, *18*, 2851.
- <sup>26</sup> Mun, J.-Y.; Smith, B.S. *Synth. Commun.* **2007**, *65*, 6160.
- <sup>27</sup> Chen, M.; Dong, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7757.
- <sup>28</sup> Yoshizumi Yasui, Y.; Kakinokihara, I.; Takeda, H.; Takemoto Y. *Synthesis*, **2009**, *23*, 3989.
- <sup>29</sup> Osorio-Nieto, U.; Chamorro-Arenas, D.; Quintero L.; Höpfl, H.; Sartillo-Piscil. *J. Org. Chem* **2016**, *81*, 8625-8632.
- <sup>30</sup> Wang, Q.-X.; Li, S.-F.; Zhao, F.; Dai, H.-Q.; Bao, L.; Ding, R.; Gao, H.; Zhang, L.-X.; Wen, H.-A.; Liu, H.-W. *Fitoterapia* **2011**, *82*, 777.
- <sup>31</sup> Romero-Ibañez, J.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synthesis* **2018**, *50*, 2878.
- <sup>32</sup> Smith, K. K.; Ranjith, H.; Dharmaratne, W.; Feltenstein, M. W.; Broom S. L.; Roach, T. J.; Dhammika-Nanayakkara, N. P.; Khan, I. A.; Sufka, K. J. *Psychopharmacology* **2001**, *155*, 86.
- <sup>33</sup> Smith, R.M. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 437.
- <sup>34</sup> Dragull, K.; Yoshida, W. Y.; Tang, C. S. *Phytochemistry* **2003**, *63*, 193.
- <sup>35</sup> Gómez-Arrayás, R.; Alcludia, A.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3381.

- 
- <sup>36</sup> Métro, T.; Gómez-Pardo, D.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6556.
- <sup>37</sup> Cossy, J.; Dumas, C.; Gómez-Pardo, D. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1693.
- <sup>38</sup> Herdeis, C. *Synthesis* **1986**, *3*, 232.
- <sup>39</sup> Honda, T.; Ishikawa, F. *Chem. Commun.* **1999**, 1065.
- <sup>40</sup> Casamitjana, N.; López, V.; Jorge, A.; Bosch, J.; Molins, E.; Roig, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4027.
- <sup>41</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory*. Pergamon Press: 6<sup>ta</sup> edición; **2009**.
- <sup>42</sup> Herdeis, C. *Synthesis* **1986**, *3*, 232.
- <sup>43</sup> Hanakada, K.; Tamai, M.; Yamaguishi, M.; Ohmura, S.; Sawada, J.; Tanaka, I. *Agric. Biol. Chem.* **1978**, *42*, 523. (b) Milner, P. H.; Coates, N. J.; Gilpin, M. L.; Spear, S. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 400. (c) Riemer, B.; Hofer, O.; Greger, H. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 337.
- <sup>44</sup> Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Ruíz, C.; Martín-Ortíz, L.; Romero-Carrasco, A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1328. (b) Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; Martín-Ortiz, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *76*, 3139. (c) Wei-Jun, L.; Bing-Da, Lv.; Liu-Zhu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6503. (d) Aparicio, D. M.; Teran, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juarez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2764.
- <sup>45</sup> Darzens, G. *Compt. Rend.* **1904**, *139*, 1214.
- <sup>46</sup> Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544.
- <sup>47</sup> Li, B.; Smith, B.S.; *Synthetic Communications*, **1995**, *25*, 1265.
- <sup>48</sup> Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S-y.; Ohshima, T.; Shibasaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544.
- <sup>49</sup> Chu, Y.; Liu, X.; Li, W.; Hu, X.; Lin L.; Feng, X. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1996.
- <sup>50</sup> Pritchard, D. R.; Wilden J. D. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 1819.