



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CENTRO DE QUÍMICA-INSITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“El uso del clorito de sodio en la síntesis de alcaloides biológicamente activos”

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO
PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

PRESENTA

M. C. Lilia Fuentes Morales

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Fernando Sartillo Piscil, Facultad de Ciencias Químicas, BUAP

Diciembre de 2015




BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Marco Hernández Rodríguez, Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, Dr. Eduardo Peña Cabrera, Dr. Joel Luis Terán Vázquez, Dra. Rosa Luisa Meza León, Dra. Sara Montiel Smith y Dra. Leticia Quintero Cortes, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada "El uso de clorito de sodio en la síntesis de alcaloides biológicamente activos", que presenta la M.C. Lilia Fuentes Morales para obtener el grado de Doctorado en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los treinta días del mes de junio del año dos mil quince.

ATENTAMENTE


Dr. Marco Hernández Rodríguez


Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez


Dr. Eduardo Peña Cabrera


Dr. Joel Luis Terán Vázquez


Dra. Rosa Luisa Meza León


Dra. Sara Montiel Smith


Dra. Leticia Quintero Cortés

Posgrado en Ciencias Químicas
Facultad de Ciencias Químicas
Instituto de Ciencias (ICUAP)

Edificio IC7,
Ciudad Universitaria
Col. San Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570
01 (222) 229 55 00 Ext. 7397
posgrado.quimica@correo.buap.mx

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la **Facultad de Ciencias Químicas BUAP** bajo la asesoría del **Dr. Fernando Sartillo Piscil**, con el apoyo otorgado por el **CONACyT** (Número de registro: **104459**).

Los resultados obtenidos fueron divulgados en los siguientes eventos:

- **30° CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA 2012**, realizado conjuntamente con el **47° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA** y el **31° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA**.
- **49° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA** y **33° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA**
- **50° CONGRESO MEXICANO DE QUÍMICA** y **34° CONGRESO NACIONAL DE EDUCACIÓN QUÍMICA**

De este trabajo se generaron las siguientes publicaciones:

- Fuentes, L. Hernández-Juárez, M.; Terán, J. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. "The use of Sodium Chlorite in the Direct Synthesis of Glycidic Amides: Enantiopure Synthesis of Both Enantiomers of Norbalasubramide". *Synlett* **2013**, *24*, 0878-0882.
- Sandoval-Lira, J.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Hernández-Pérez, J. M.; Terán, J. L.; Sartillo-Piscil, F. "The Stabilizing Role of the Intramolecular C-H...O Hydrogen Bond in Cyclic Amides Derived From α -Methylbenzylamine". *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4481-4490.
- Gómez-Fosado, C. G.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. "The use of sodium chlorite in the non-racemic synthesis of a potent inhibitor of glycolipid biosynthesis". *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5607-5609.
- Romero-Ibañez, J.; Xochicale-Santana, L.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. "Synthesis of both enantiomers of tedanalactam and the first total synthesis and stereochemistry determination of (+)-piplaroxide". **2015**, *sometido*.

Agradezco a la comisión revisora sus valiosos comentarios y sugerencias:

Dr. Marcos Hernández Rodríguez

Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

Dr. Eduardo Peña Cabrear

Dra. Leticia Quintero Cortés

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Sara Montiel Smith

Dra. Rosa Luisa Meza León

ÍNDICE

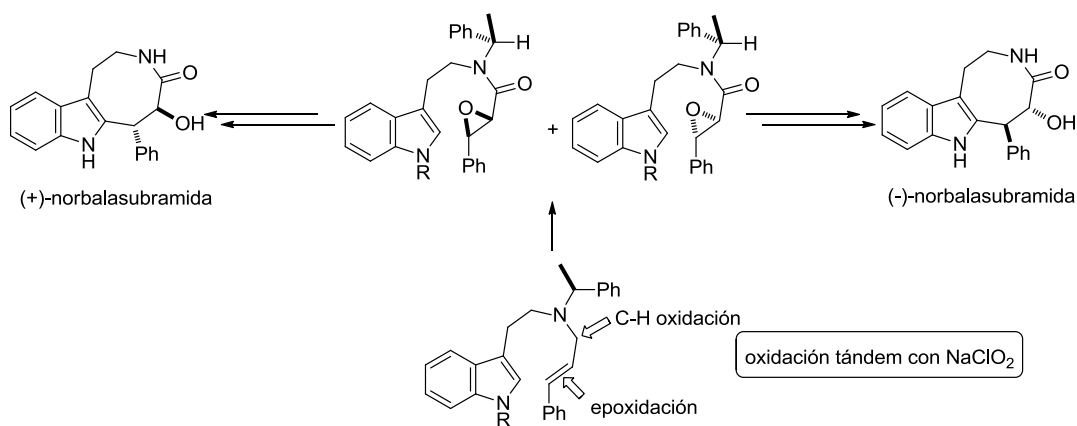
RESUMEN	IV
SUMMARY	VII
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 1	X
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 2	XI
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 3	XII
LISTA DE ABREVIATURAS	XIII
GENERALIDADES	XVI
INTRODUCCIÓN GENERAL	1
Síntesis de amidas glicídicas empleando NaClO ₂ como agente oxidante	3
Referencias	6
CAPÍTULO 1	8
EL USO DEL CLORITO DE SODIO EN LA SÍNTESIS ENANTIOPURA DE AMBOS ENANTIÓMEROS DE LA NORBALASUBRAMIDA	8
1.1 Introducción	8
1.1.1 Alcaloides extraídos del género <i>Clausena</i>	8
1.1.2 Actividad biológica de la norbalasubramida	10
1.2 Antecedentes	11
1.2.1 Primera síntesis total de la (-)-balasubramida	11
1.2.2 Síntesis biomimética de la balasubramida	13
1.2.3 Síntesis asimétrica organocatalítica de la balasubramida	15
1.3 Justificación	16
1.4 Objetivos	17
1.4.1 Objetivo general	17
1.4.2 Objetivos particulares	17

1.5	Discusión de resultados	18
1.6	Conclusiones	26
1.7	Sección experimental	27
1.8	Referencias	34
	CAPÍTULO 2.	36
	EL CLORITO DE SODIO EN LA SÍNTESIS DE UN POTENTE INHIBIDOR DE GLUCOLÍPIDOS	36
2.1	Introducción	36
2.2	Antecedentes	39
2.2.1	Orígenes y perspectiva histórica de la primera generación de iminoazúcares	41
2.1.2	Síntesis de la isofagomina: un nuevo y potente inhibidor de glucosidasas	43
2.2.3	Diseño y síntesis de la isofagomina	44
2.3	Justificación	48
2.4	Objetivos	48
2.4.1	Objetivo general	48
2.4.2	Objetivos particulares	48
2.5	Discusión de resultados	49
2.6	Conclusiones	58
2.7	Parte experimental	58
2.8	Referencias	64
	CAPÍTULO 3	66
	SÍNTESIS NO RACÉMICA DE LA TEDANALACTAMA Y PRIMERA SÍNTESIS TOTAL DE LA (-)-PIPLAROXIDA	66
3.1	Introducción	66
3.2	Antecedentes	69
3.2.1	Primera síntesis total de la (-)-tedanalactama	69
3.2.2	Síntesis estereoselectiva de la (-)-tedanalactama	70
3.3	Justificación	72

3.4 Objetivos	73
3.4.1 Objetivo general	73
3.4.2 Objetivos Particulares	73
3.5 Discusión de resultados	74
3.6 Conclusiones	82
3.7 Sección experimental	83
3.8 Referencias	90
CAPÍTULO 4	93
EL ROL DEL PUENTE DE HIDRÓGENO INTRAMOLECULAR C-H\cdotsO EN AMIDAS CÍCLICAS DERIVADAS DE LA A-METILBENCILAMINA	93
4.1 Introducción	93
4.1.1 Definición de enlace de hidrógeno	94
4.1.2 Enlaces de hidrógeno C—H \cdots O	95
4.2 Antecedentes	96
4.3 Justificación	102
4.4 Objetivos	102
4.4.1 Objetivo general	102
4.5 Discusión de resultados	103
4.5.1 Análisis del sistema [3.3.0]	103
4.5.2 Análisis del sistema [4.3.0]	106
4.5.3 Análisis del sistema [5.3.0]	112
4.5.4 Análisis del sistema [6.3.0]	113
4.6 Conclusiones	119
4.7 Referencias	120

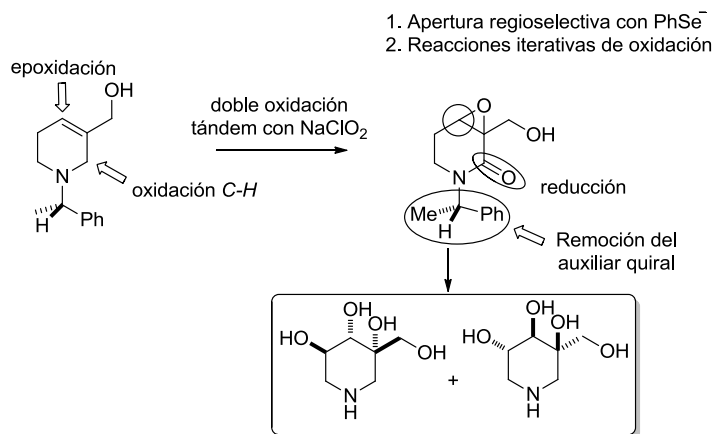
RESUMEN

Este trabajo está dividido en cuatro capítulos. En el primer capítulo se describe la síntesis enantiopura de ambos enantiómeros de la norbalasubramida empleando la doble oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con clorito de sodio. Para este fin, se preparó a una alitriptamina, la cual se oxidó con clorito de sodio a la mezcla inseparable de amidas glicídicas diastereoisoméricas. La ciclación intramolecular de éstas amidas glicídicas promovida por un ácido de Lewis produjo la mezcla de lactamas de ocho miembros separables por cromatografía en columna, que eventualmente produjeron la (+)-norbalasubramida y la (-)-norbalasubramida.



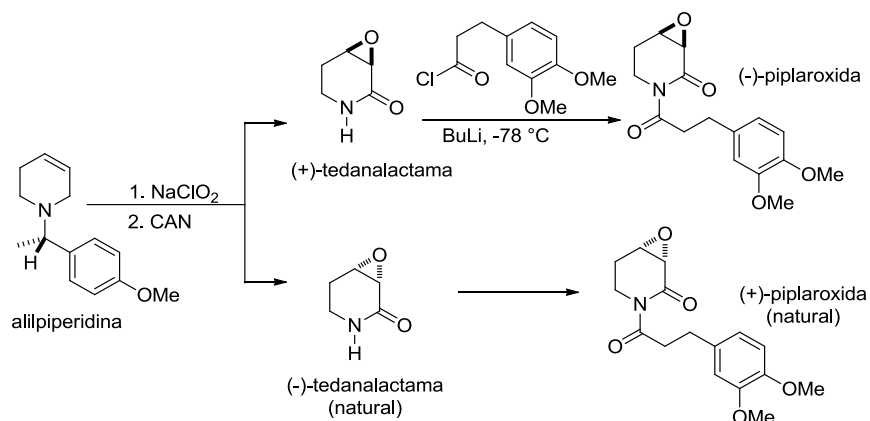
Esquema A

En el segundo capítulo se describe la síntesis corta, eficiente, barata, que prescinde del uso de grupos protectores, y amigable con el ambiente de un potente inhibidor de la biosíntesis de glucolípidos. La estrategia sintética está basada en reacciones iterativas de oxidación empleando reactivos no tóxicos; así, el clorito de sodio fue empleado como agente oxidante en dos reacciones claves (Esquema B). Además, la epoxidación diastereoselectiva de un alcohol alílico llevada a cabo con DMDO (generado *in situ* a partir de Oxone[®] y acetona) y a apertura regioselectiva de un epóxido catalizada en medio ácido son dos reacciones de bajo impacto ambiental que también se utilizaron en esta síntesis por lo que este enfoque sintético representa una propuesta amigable con el ambiente.



Esquema B

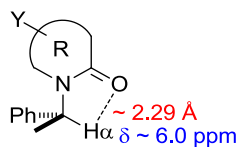
El tercer capítulo está dedicado a la síntesis no racémica de ambos enantiómeros de la tedanalactama y a la primera síntesis total de la piparoxida. Empleando la metodología para sintetizar amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias se llevó a cabo la síntesis de ambos enantiómeros de la tedanalactama en cinco etapas a partir de la (S)-FEA, y estos compuestos se emplearon como precursores sintéticos de los respectivos enantiómeros de la piparoxida (Esquema C).



Esquema C

Finalmente, en el capítulo cuatro se estudia el efecto estabilizador de la interacción de enlace de hidrógeno intramolecular $\text{C-H}\cdots\text{O}$ de amidas derivadas de la α -metilbencilamina. Se analizaron estructuralmente y mediante cálculos teóricos de DFT una serie de lactamas de cinco, seis, siete y ocho miembros derivadas de la α -metilbencilamina con el propósito de examinar a

detállela interacción intramolecular C-H α ...O previamente detectada entre el átomo de hidrógeno de la α -metilbencilamina y el grupo carbonilo de amida (Esquema D). El principal objetivo fue establecer si la presencia de ésta interacción tiene una relevancia tangible en su disposición espacial en solución y en estado sólido o si sólo es una interacción simple no estabilizante.

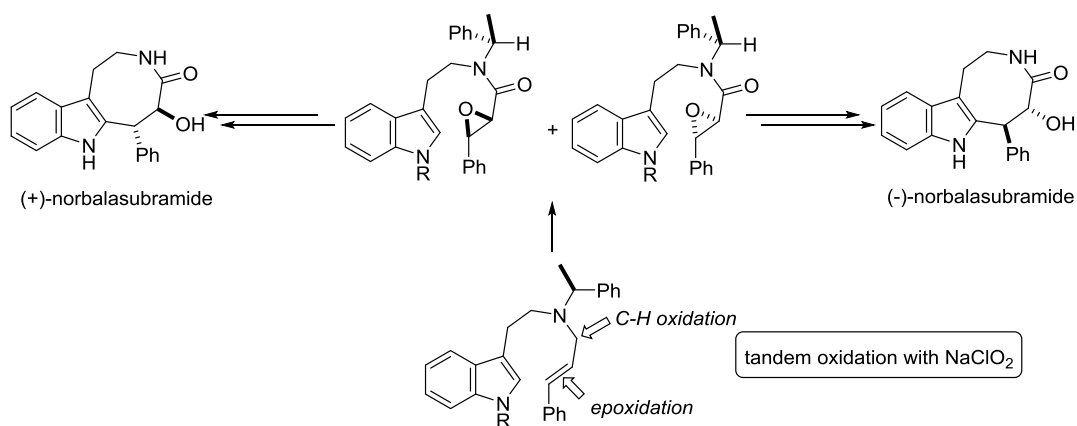


R = Anillos de cinco, seis, siete y ocho miembros
Y = Diferentes sustituyentes

Esquema D

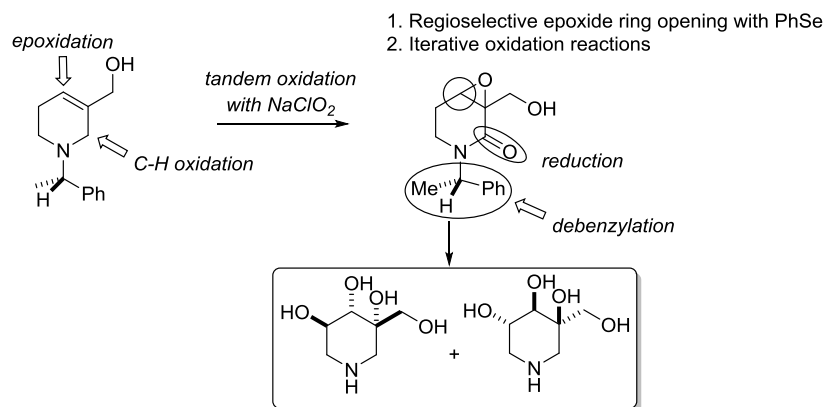
SUMMARY

This manuscript is divided in four chapters. In the first one, the enantiopure synthesis of both enantiomers of norbalasubramide using the tandem oxidation of tertiary allyl amines by sodium chlorite is described (Scheme A). To this end, a chiral *N*-allyltryptamine was prepared and was oxidized by sodium chlorite into an inseparable mixture of diastereomeric glycidic amides, which were submitted to an intramolecular cyclization promoted by a Lewis acid yielding a separable mixture of eight-membered ring lactams, that eventually afforded (+)-norbalasubramide and (-)-norbalasubramide.



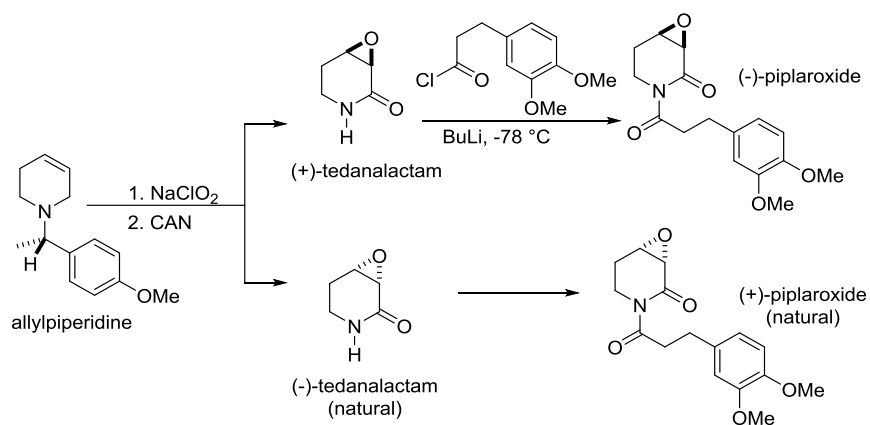
Scheme A

In the second chapter, a short, efficient, non-expensive, protecting group free, and environmentally friendly synthesis of both enantiomers of a potent inhibitor of glycolipid biosynthesis is described. The synthetic strategy is based on iterative oxidation reactions using non expensive and non-toxic reagents; thereby, sodium chlorite was featured as oxidizing agent in two key reactions (Scheme B). Additionally, a highly stereoselective epoxidation with dimethyldioxirane (DMDO, formed *in situ* from Oxone® and ketone in aqueous media), and a highly regioselective acid-catalyzed epoxide ring opening are also two environmentally friendly reactions that are employed in this synthesis. For those reasons this synthetic approach represents an environmentally friendly one.



Scheme B

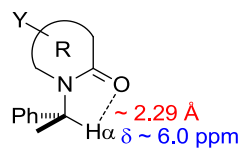
The chapter 3 is devoted to the non-racemic synthesis of both enantiomers of tedanalactam and to the first total synthesis and stereochemistry determination of (+)-piplaxoxide. By using the methodology for the direct synthesis of glycidic amides from tertiary allyl amines, the shortest synthesis of both *R,R* and *S,S* enantiomers of tedanalactam was accomplished; in turn, those compounds were used as synthetic precursors of their respective *R,R* and *S,S* piplaxoxide (Scheme C)



Scheme C

Finally, in the Chapter 4 the stabilizing role of the intramolecular C-H \cdots O hydrogen bond in cyclic amides derived from α -methylbenzylamine is analyzed. A series of five-, six-, seven- and eight-membered lactams containing the chiral auxiliary α -methylbenzylamine were structurally analyzed and further studied by DFT calculations with the purpose to examine with detail the

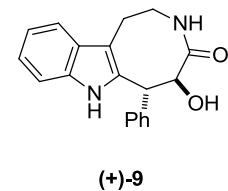
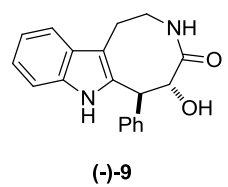
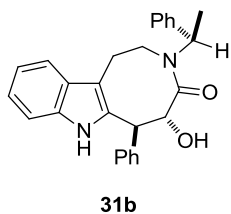
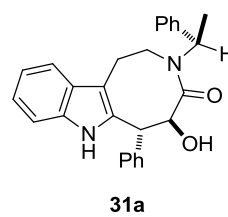
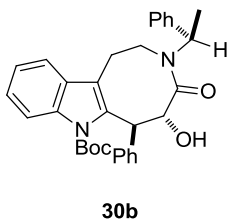
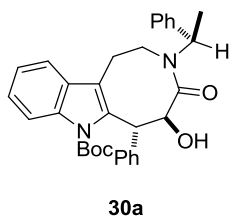
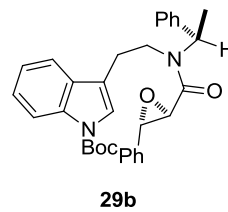
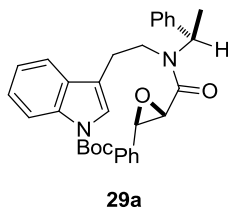
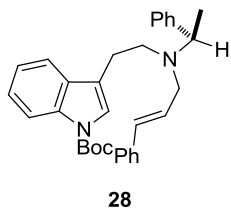
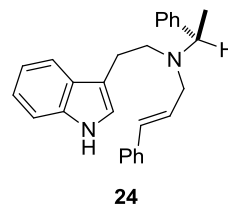
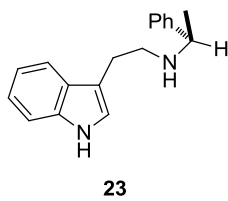
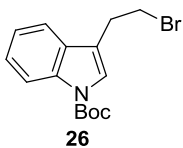
previously detected intramolecular C-H...O hydrogen bonding interaction formed between the hydrogen atom of the α -methylbenzylamine and the carbonyl group of the cyclic amide(Scheme D). The main objective was to establish whether its presence does have a tangible relevance in their spatial arrangement in solution and the solid state or is a simple and not stabilizing.



R = Anillos de cinco, seis, siete y ocho miembros
Y = Diferentes sustituyentes

Scheme D

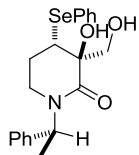
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 1



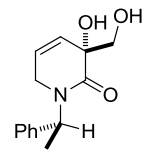
ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 2



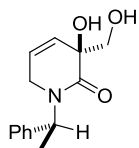
63a



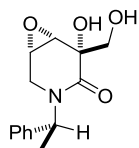
63b



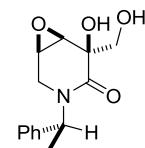
65a



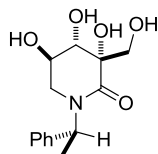
65b



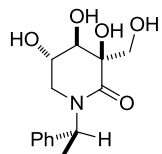
68a



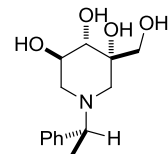
68b



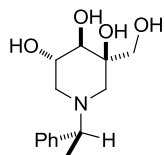
69a



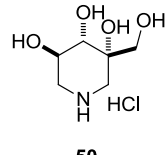
69b



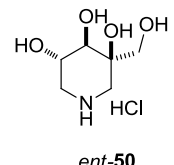
72a



72b

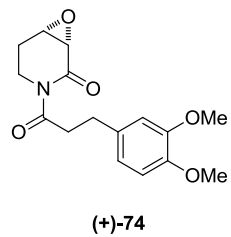
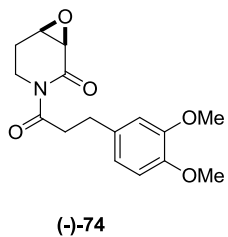
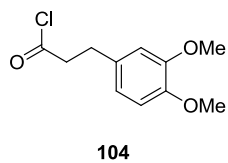
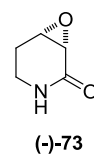
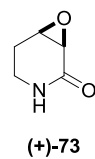
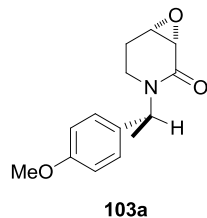
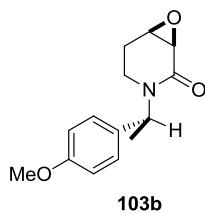
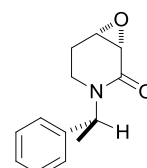
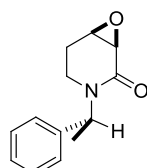
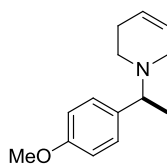
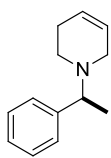
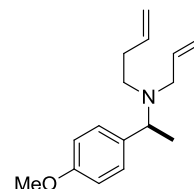
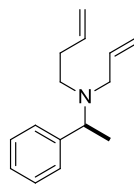
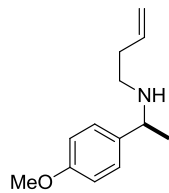
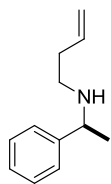


50



ent-50

ÍNDICE DE COMPUESTOS DEL CAPÍTULO 3



Lista de abreviaturas

(S)-FEA	(S)-Feniletilamina
[]	Concentración
[M+H] ⁺	Ión molecular más una unidad
[Ox]	Agente oxidante
[Red]	Agente reductor
[α] _D	Rotación óptica específica
a	Señal ancha en RMN
Ac	Acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-Azobis(isobutironitrilo)
Ar	Arilo
Bu ₃ SnH	Hidruro de tributil estaño
c	concentración
c	Señal cuádruple en RMN
Calcd	Calculado
CAN	Nitrato Cérico de Amonio
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Señal doble en RMN
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Señal doble de doble en RMN
DMDO	Dimetildioxirano
DMGC	Dimetilglicina
EDTA	ácido etildiaminotetraacético
EI	Impacto electrónico
EI-HRMS	Espectroscopía de masas de alta resolución por impacto electrónico
EtOH	Etanol

FAB	Bombardeo rápido de átomos
H	Hidrógeno
HRMS	Espectroscopía de masas de alta resolución
Hz	Hertz
h ν	Radiación ultravioleta
I ₂	Yodo molecular
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LPS-TNF α	L ipopolysaccharide-Induced T umor N ecrosis F actor Alpha
M	Concentración molar
m	Señal múltiple en RMN
m/z	Relación masa/carga
M+	ión molecular
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzóico
MeI	Yodometano
MeOH	Metanol
MHz	Megahertz
mL	mililitros
NEt ₃	Trietilamina
NOESY	Espectroscopía nuclear Overhouser
Nu	Nucleófilo
<i>p</i> -MFEA	<i>para</i> -metoxifeniletamina
Pf	Punto de fusión
Ph	Fenilo
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
Py	Piridina
<i>R</i>	Configuración absoluta <i>R</i> sobre el átomo de carbono

RMN	Resonancia magnética nuclear
RMN ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ¹ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
S	Configuración absoluta S sobre el átomo de carbono
s	Señal simple en RMN
S _E A	Sustitución Electrofílica Aromática
S _N 2	Sustitución Nucleofílica Bimolecular
ta	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de Tetrabutil Amonio
TBS	Tetrabutildimetilsilano
Temp	Temperatura
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxil
OTf	Trifluorometanosulfonato (triflato)
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TsCl	Cloruro de tosilo
δ	Desplazamiento químico
μg	Microgramo
μL	Microlitro
φ(CNCH)	ángulo diedro C-N-C-H

Generalidades

A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón usando disolventes secos y recién destilados. Los disolventes se secaron y destilaron según procedimientos estándar.¹ Todas las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 visualizándose por fluorescencia UV utilizando una lámpara de luz ultravioleta (MINERALIGHT UVGL-25); y reveladores como *p*-anisaldehído, molibdato de amonio y yodo molecular. La cromatografía en columna se realizó con gel de sílice Merck 60 de 230-400 mallas. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se realizaron en cloroformo deuterado (CDCl₃), metanol deuterado (CD₃OD) o agua deuterada (D₂O) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna; en espectrómetros Varian 400 MHz y Bruker 500. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, las constantes de acoplamiento se denotan con la letra *J* y están dadas en Hz. La multiplicidad de las señales en un espectro de RMN ¹H se denotan con las siguientes abreviaturas (o combinaciones de estas): (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y (a) ancha. La rotación óptica de los compuestos se midió en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm) y se expresa en grados. Las mediciones se realizaron a una temperatura de 20 °C y la concentración de la muestra se expresa en g/mL. Los espectros de masas FAB⁺ se registraron en un espectrómetro JEOL JMS AX505HA. Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro Fischer-Scientific en tubo capilar abierto y no fueron corregidos.

¹ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory* Pergamon Press: 3ra edición; **1989**.

INTRODUCCIÓN GENERAL

Las amidas glicídicas (2,3-epoxiamidas, como también se les conoce) son intermediarios sintéticos muy versátiles en síntesis orgánica. Se han empleado amidas glicídicas en la síntesis de antibióticos como el estreptovaricin U¹ y el Penem FCE 22101,² analgésicos como la bestatina,³ antagonistas en el tratamiento del asma bronquial,⁴ inhibidores de la biosíntesis de glucolípidos,⁵ la cadena lateral del taxol,³ y alcaloides como la norbalasubramida,⁶ entre otros (Figura 1).

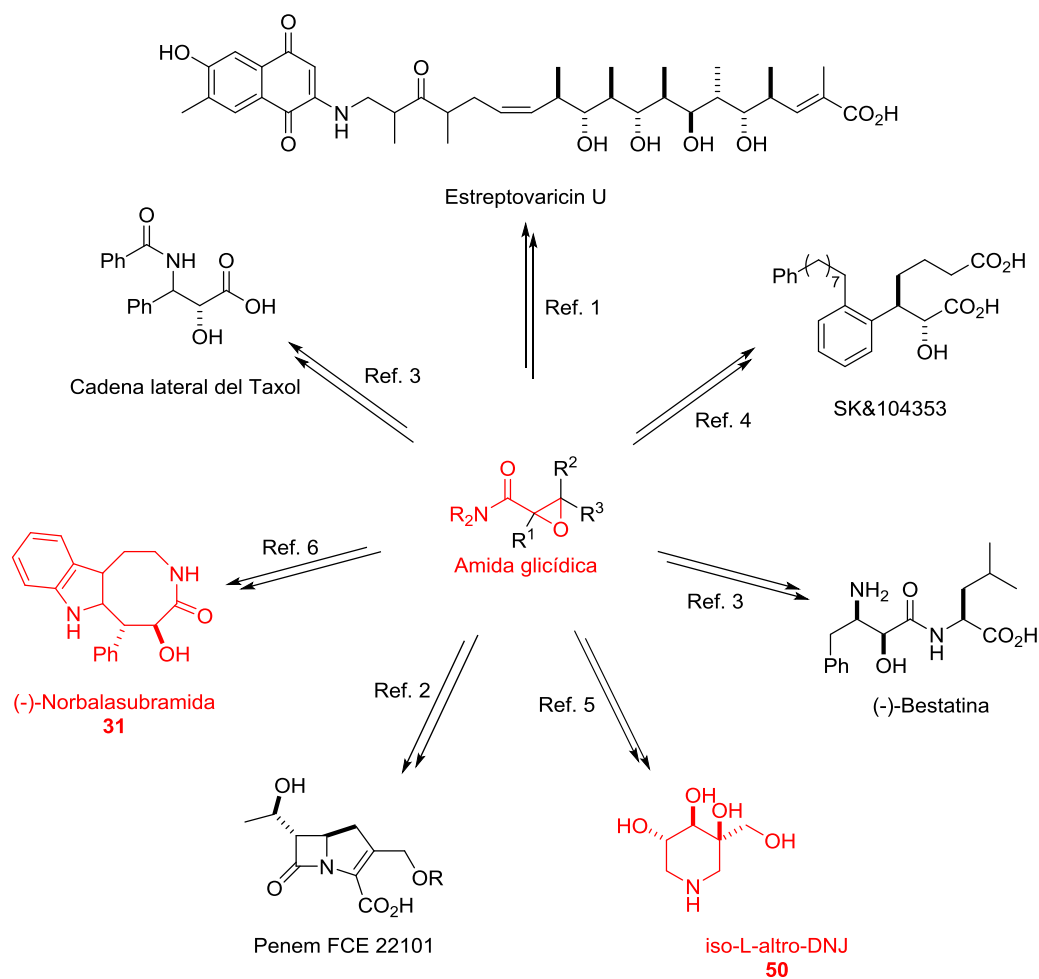


Figura 1 Amidas glicídicas como intermediarios sintéticos

Así mismo, varias amidas glicídicas son productos naturales con actividad biológica tales como la prebalamida⁷ y el compuesto SB-204900,⁸ los cuales se han aislado de plantas del género *Clausena* cuyos frutos y hojas se utilizan en la medicina tradicional china; la tedanalactama,⁹ la

piplaroxida¹⁰ y la 3,4-epoxi-8,9-dihidropiplartina;¹⁰ aisladas de plantas del género *Piper* que poseen actividad antifúngica, y repelente contra las hormigas *Atta cephalotes*, y la Kausina¹¹ que posee actividad antiplasmodal. (Figura 2).

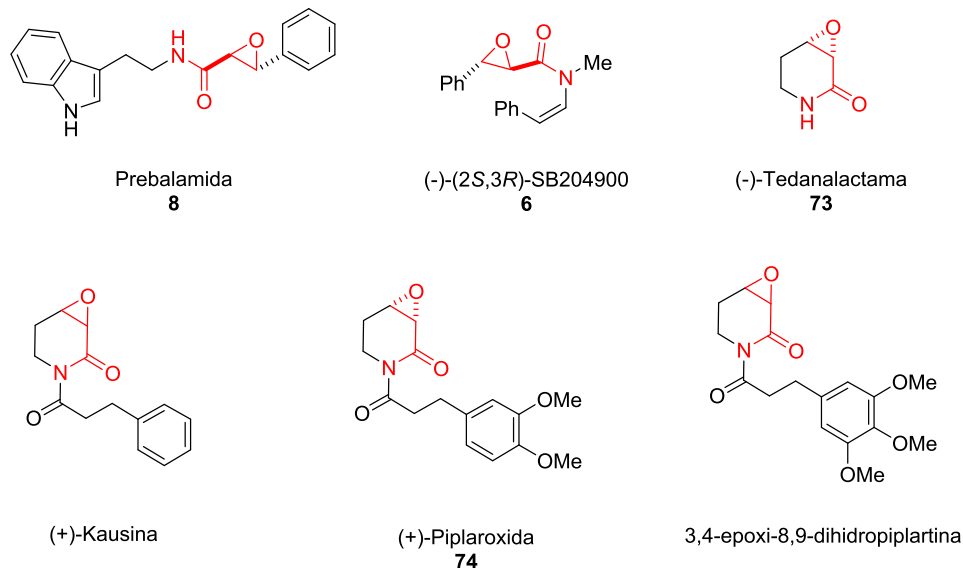
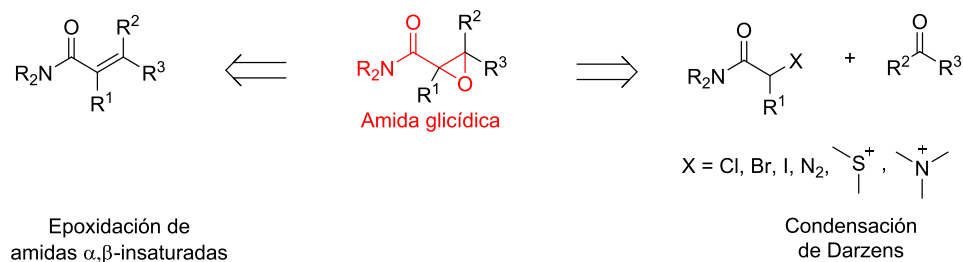


Figura 2 Productos naturales que son α,β -epoxiamidas

A pesar de la preeminencia de estos compuestos orgánicos, sólo existen un par de métodos para su preparación de forma concisa. Hasta hace poco, el método más directo para sintetizar 2,3-epoxiamidas era la condensación de Darzens de α -haloacetamidas,¹² α -sulfonamidas,¹³ α -diazacetamidas,¹⁴ y amonio-aceamidas¹⁵ con compuestos carbonílicos. Sin embargo estos procesos requieren de dos procesos separados: una reacción de condensación aldólica seguida del cierre del anillo oxiránico. La epoxidación de amidas α,β -insaturadas representa una alternativa de síntesis; sin embargo, debido a la baja reactividad de estos sustratos los reportes de este tipo de epoxidación son escasos¹⁶ (Esquema 1).

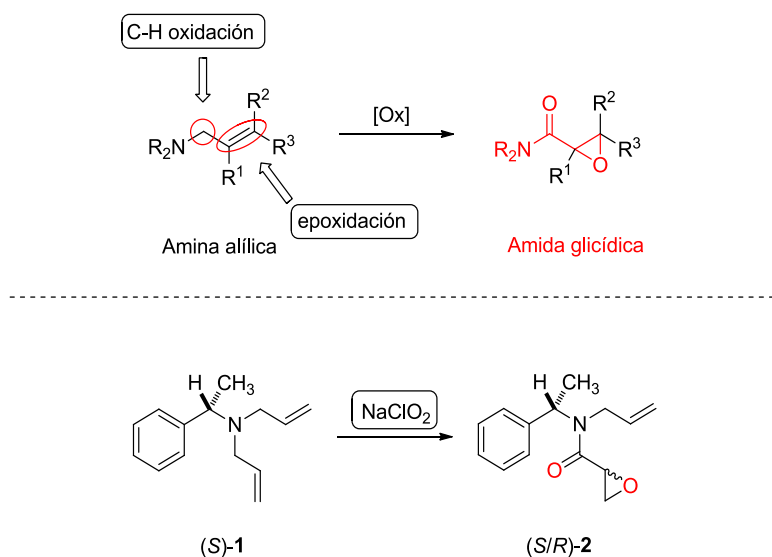


Esquema 1 Métodos sintéticos para preparar 2,3-epoxiamidas

Más recientemente se reportó un tercer método para preparar amidas glicídicas, el cual consiste en la oxidación selectiva de aminas alílicas terciarias con clorito de sodio.¹⁷ Comparado con los métodos mencionados previamente, en los que primero se prepara al grupo amida y después se realiza la epoxidación; éste tercer método es más directo.

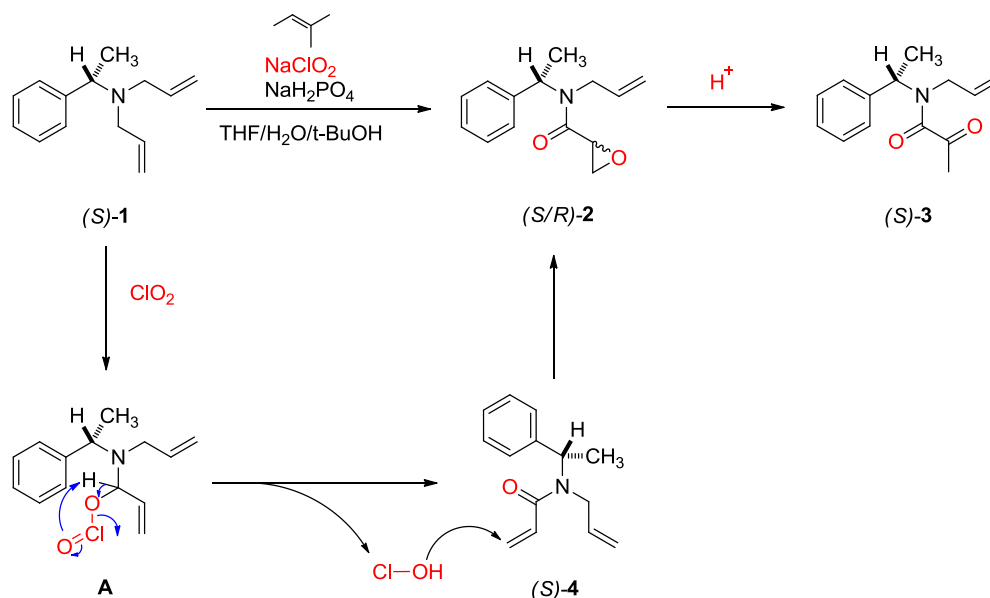
Síntesis de amidas glicídicas empleando NaClO_2 como agente oxidante

Se vislumbró entonces, que la oxidación de la posición alílica y la epoxidación del doble enlace de una amina alílica produciría una 2,3-epoxiamida. Si ambas reacciones se pudieran llevar a cabo de una forma secuencial o concertada, entonces se habría desarrollado un método más directo para preparar amidas glicídicas. Para probar esta hipótesis y con la expectativa de obtener amidas glicídicas ópticamente puras, se usó a la alilamina quiral (*S*)-**1** derivada de la (*S*)-(-)-feniletilamina como modelo de estudio. Al establecer las condiciones de reacción se descartaron aquéllos métodos de oxidación de aminas a las correspondientes amidas que operan en presencia de metales de transición por considerarlos procesos no amigables con el ambiente.¹⁸ En la búsqueda de un agente oxidante barato y no tóxico, se encontró que el uso del clorito de sodio (NaClO_2) se ha reportado en la oxidación de las posiciones alílicas y bencílicas¹⁹ y también en la epoxidación de dobles enlaces;²⁰ por lo que se eligió al NaClO_2 como agente oxidante para desarrollar esta metodología sintética (Esquema 2).



Esquema 2 Oxidación de aminas alílicas a 2,3-epoxiamidas

de Pinnick genera a la amida α,β -insaturada (S)-4 y al ácido hipocloroso. El ión hipoclorito generado *in situ* epoxida el doble enlace desactivado de (S)-4 y produce a la amida glicídica (S/R)-2 como una mezcla inseparable de diastereoisómeros. Finalmente, la cetoamida 3 se forma a través de la isomerización de la epoxiamida (S/R)-2 catalizada por el medio ácido²³ (Esquema 4).



Esquema 4 Curso de reacción propuesto para la síntesis de (S/R)-2, (S)-3 y (S)-4

Las condiciones de reacción toleran la presencia de grupos hidroxilo libres, y grupos funcionales típicos como silil éteres, arilo, alquilo, alilo, acetilo y bencilo; sin embargo, cuando hay presentes anillos aromáticos activados, las condiciones del medio de reacción (electrofílicas) propician la cloración del anillo vía una $\text{S}_{\text{E}}\text{A}$, y es necesario emplear un agente captador de cloro.

Motivados por el desarrollo de este método sintético trasladamos nuestra atención hacia la aplicación del método en la síntesis de compuestos nitrogenados; como los alcaloides, los cuales representan un grupo muy importante de productos naturales; por lo tanto el presente trabajo reporta la síntesis total no racémica de la norbalasubramida, la 5-hidroxi isofagomina, la tedanalactama y la piplaroxida.

Referencias

1. Sarabia, F.; Sánchez-Ruiz, A.; Martín-Ortiz, L.; García-Castro, M.; Chammaa S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5091.
2. Hanessian, S.; Bedeschi, A.; Battistini, C.; Mongelli, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1438.
3. Liu, W. J.; Lv, B.-D.; Gong, L. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6503.
4. Flisak, J. R.; Gombatz, K. J.; Holmes, M. M.; Jarmas, A. A.; Lantos, I.; Mendelson, W. L.; Novack, V. J.; Remich, J. J.; Snyder, L. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6247 (b) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964.
5. Gómez-Fosado, C. G.; Quintero, L.; Fuentes, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5607.
6. Fuentes L.; Hernández-Juarez M.; Terán J. L.; Quintero L.; Sartillo-Piscil, F.; *Synlett* **2013**, *24*, 878.
7. Riemer, B.; Hofer, O.; Greger, H.; *Phytochemistry*, **1997**, *45* (2), 337.
8. Milner, P. H.; Coates, N. J.; Gilpin M. L.; Spear, S. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 400.
9. (a) Cronan, J. M. L.; Cardellina, J. H. II *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 85. (b) Lago, J. H. G.; Kato, M. *J. Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 910.
10. Capron, M. A.; Weimer, D. F. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 794.
11. Mohamed, A. K.; Valerie, M. L.; Cecile, C.; Laurent, D. S. H.; Nadine, A. E. O. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 632-635.
12. (a) Rosen, T. *In Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, p 409. (b) Tung, C. C.; Speziale, A. J.; Frazier, H. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1514.
13. (a) Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1828. (b) McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841. (c) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964. (d) Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Xia, L. J.; Tang, M.-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 77.

14. (a) He, L.; Liu, W. J.; Ren, L.; Lei, T.; Gong, L. Z. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1123. (b) Doyle, M. P.; Mckerverey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, 1998. (c) López-Herrera, F. J.; Sarabia-García, F.; Pino-González, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2933.
15. (a) Waser, M.; Herchi, R.; Müller, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2170. (b) Herchl, R.; Stiftinger, M.; Waser, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7021.
16. Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.; Ohshima, T Shibusaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544.
17. Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil; F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515.
18. Ejemplos representativos: (a) Wang, Y.; Kobayashi, H.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2642. (b) So, M. H.; Liu, Y.; Ho, C.-M.; Che, C.-M. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1551. (c) Kim, J. W.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9249. (d) Klitgaard, S. K.; Egeblad, K.; Mentzel, U. V.; Popov, A. G.; Jensen, T.; Taarning, E.; Nielsen, I. S.; Christensen, C. H. *Green Chem.* **2008**, *10*, 419. (e) Sharma, N. K.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 1403.
19. Silvestre, S. M.; Salvador, J. A. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2439.
20. Geng, X.-L.; Wang, Z.; Li, X.-Q.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9610.
21. Bal, B. S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
22. Taylor, M. C.; White, J. F.; Vuncent, G. P.; Cunningham, G. L. *Ind. Eng. Chem.* **1940**, *32* (7), 899
23. (a) Rickborn, B.; Gerkin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4193. (b) Rickborn, B.; Gerkin, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1693. (c) Sudha, R.; Narasimhan, M. K.; Saraswathy, V. G.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1877.

CAPÍTULO 1

El uso del clorito de sodio en la síntesis enantiopura de ambos enantiómeros de la norbalasubramida

1.1 Introducción

1.1.1 Alcaloides extraídos del género *Clausena*

El género *Clausena* comprende quince especies y seis variedades. Son arbustos o árboles pequeños que se distribuyen principalmente en el sur y sureste de Asia. A este género pertenecen la especie *Clausena lansium*, un árbol frutal ampliamente distribuido en el sur de Asia y China; y la especie *Clausena anisata* distribuida en la ecozona afrotropical. Ambas especies son plantas medicinales bien conocidas cuyos frutos, hojas y raíces son utilizados en la medicina tradicional china para el tratamiento de un amplio espectro de enfermedades y condiciones médicas como asma, influenza, neumonía, hipotensión, desórdenes gastrointestinales y enfermedades dermatológicas.¹

No es de sorprender que el *C. lansium* fuera objeto de muchas investigaciones fitoquímicas y que para mediados de la década de 1980 científicos del Instituto de Materia Médica de la Academia China de Ciencias Médicas² aislaran de los extractos acuosos de este árbol alcaloides como la clausenamida, la neoclausenamida (un diastereoisómero de la clausenamida), la homoclausenamida, la cicloclausenamida, y la ζ -Clausenamida **5**; (Figura 3). En 1996, Milner y colaboradores aislaron del extracto de hexano de las hojas de éste árbol a la SB-204900 (+)-**6** el precursor biogénico de todas las clausenamidias previamente mencionadas³ (Figura 3).

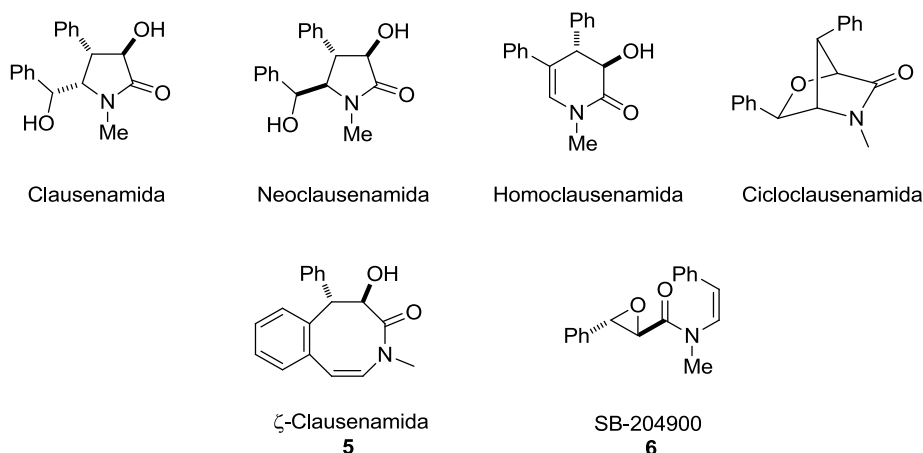


Figura 3 Alcaloides aislados del extracto acuoso del *C. lansium*

En el año de 1997, el grupo de trabajo de Hofer aisló del extracto metanólico de las hojas del *C. lansium rutaceae* cuatro nuevos alcaloides derivados de la triptamina y a la fenetil cinamida (Figura 4).⁴ Nombró a la amida **7** *balasubramida* en memoria del Prof S. Balasubramanian y a la amida glicídica **8**; un posible precursor biogénético de la balasubramida, la designó como *prebalamida*.

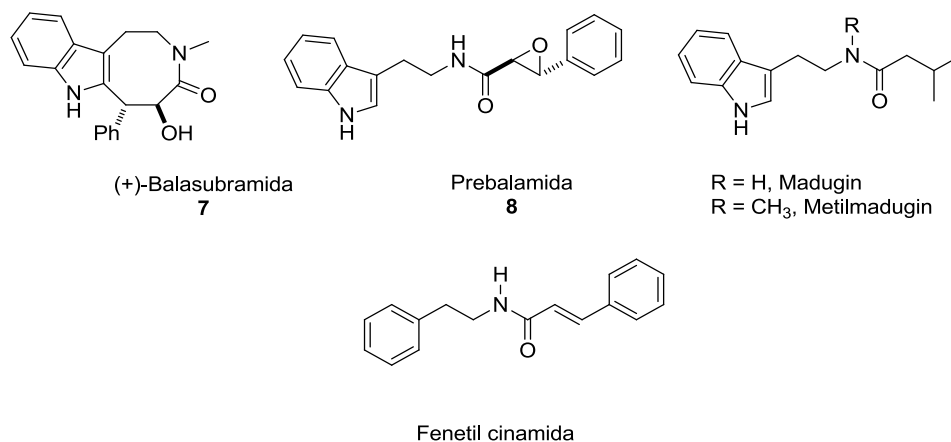


Figura 4 Alcaloides aislados por Hofer

La (+)-balasubramida **7** es una lactama de ocho miembros fusionada con el anillo del indol con una configuración absoluta 5*R*, 6*S*.⁵ Los estudios farmacológicos han demostrado que las lactamas de cinco miembros aisladas del género *Clausena* poseen actividad farmacológica. Por ejemplo, la clausenamida,⁶ produce efectos hepatoprotectores⁷ y neuroprotectivos,⁸ inhibe la apoptosis⁹ y la peroxidación de lípidos,¹⁰ y actúa como un agente captador del radical O₂.¹¹ Sin

embargo, la actividad farmacológica de las lactamas de ocho miembros permanece casi desconocida y existe sólo un reporte de la actividades biológica y de la *relación estructura-actividad* de la (+)-norbalasubramida y sus análogos.

1.1.2 Actividad biológica de la norbalasubramida

Li *et al.*¹² evaluaron los efectos neuroprotectores, antioxidantes y anti-inflamatorios de un análogo de la balasubramida en el cual el átomo de nitrógeno que forma parte de la lactama no está metilado, la norbalasubramida **9**; y de los derivados de éste compuesto **9a-9i** (en los cuales, sustituyentes con electronegatividades diferentes se introdujeron en el fenilo en C6). Sus resultados indicaron que la norbalasubramida y sus derivados tienen un pequeño efecto neuroprotector y antioxidante, pero inhiben significativamente la inflamación neuronal (Figura 5). Con excepción de **9g** (3-Cl sustituido); los análogos de la (+)-balasubramida a 10 μ M inhibieron marcadamente a la citosina LPS-TNF α . El compuesto **9c**, con un sustituyente fuertemente electronegativo (4-CF₃) a 1 y 10 μ M exhibió una inhibición significativa de LPS-inducida (Figura 5).

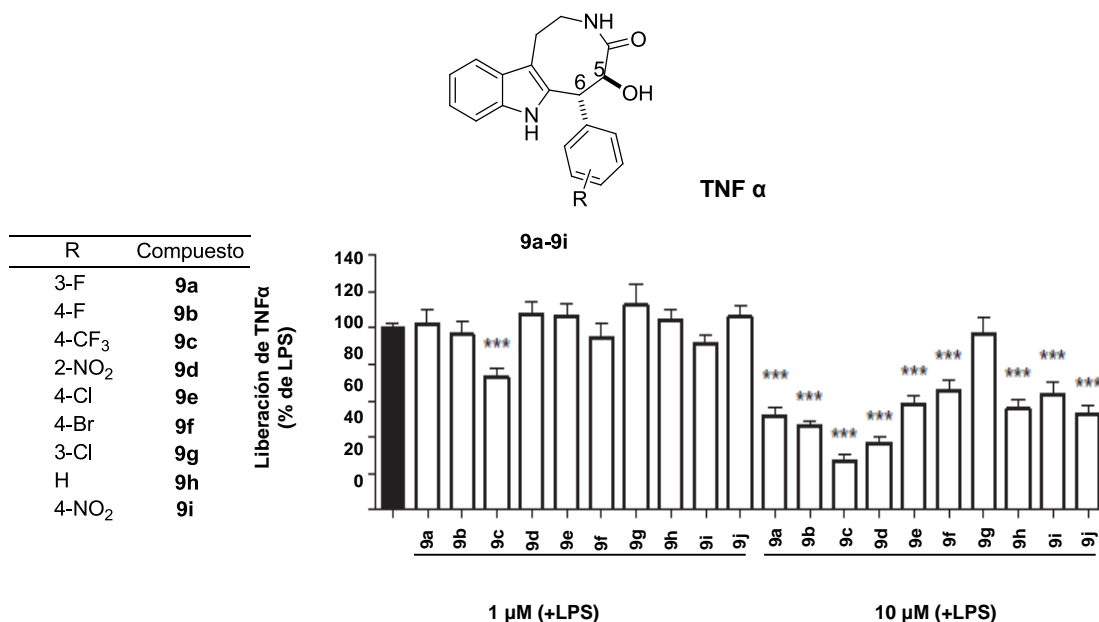


Figura 5 Efectos inhibitorios de los compuestos **8a-8j** sobre LPS-inducido

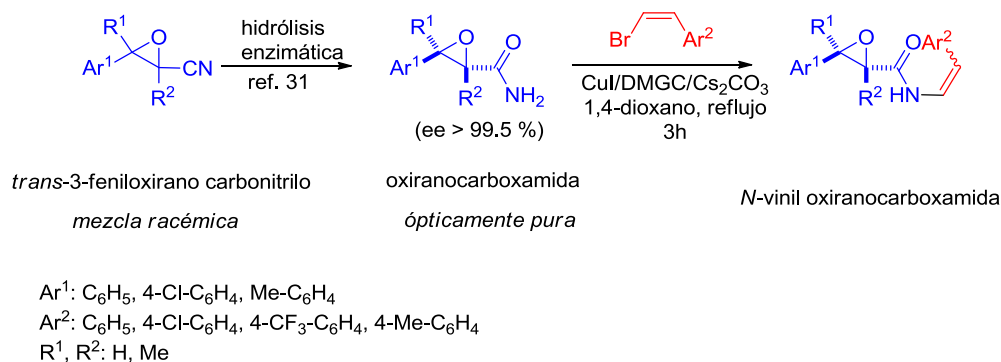
Estos resultados muestran que la electronegatividad del sustituyente en el fenilo del C6 de la lactama es determinante para inhibir la neuroinflamación: sustituyentes fuertemente

electronegativos producen efectos anti-neuroinflamatorios más potentes. Estos estudios preliminares de *relación estructura-actividad* proporcionan información que podría facilitar o conducir al diseño de nuevos fármacos anti-neuroinflamatorios.

1.2 Antecedentes

1.2.1 Primera síntesis total de la (-)-balasubramida

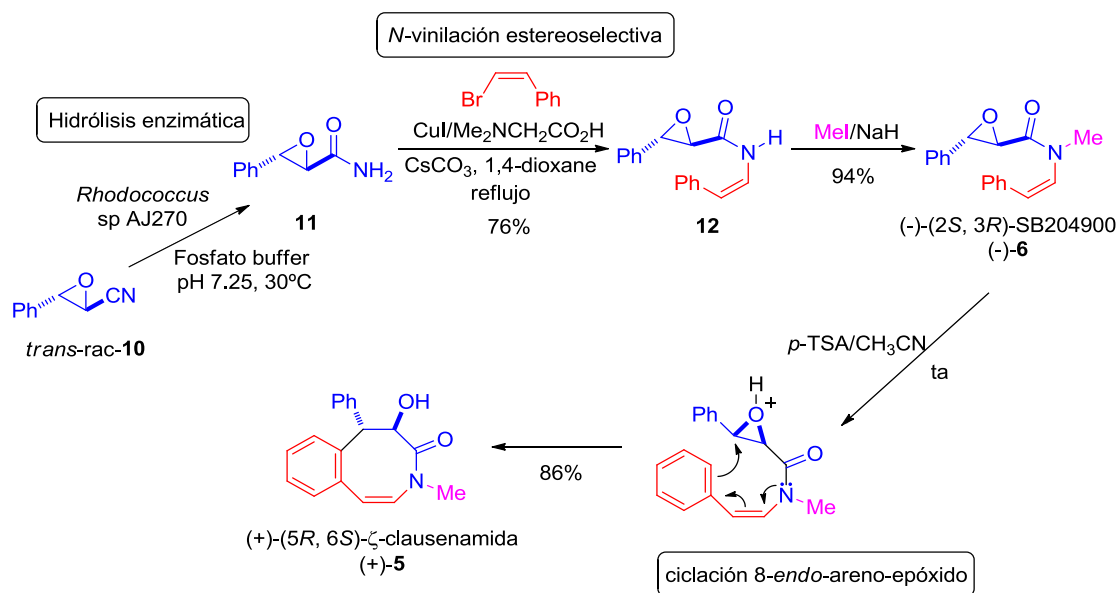
La (-)-balasubramida (-)-**7** se sintetizó por primera vez en el año de 2007 por Wang *et al*¹³ como parte de sus investigaciones en la *biotransformación enantioselectiva* de nitrilos en oxirano-carboxamidas (2,3-epoxiamidas, amidas glicídicas) altamente enantio-enriquecidas.¹⁴ La aplicación de esta hidrólisis enzimática para preparar amidas glicídicas los llevó a sintetizar al (-)-(2*R*,3*S*)-SB204900, (-)-**6**; para ello se desarrolló un método que llevara a cabo *N*-vinilaciones de oxirano-carboximidas. El uso de CuI/*N,N*-dimetilglicina y empleando (*Z*)-1-*aryl*-2-bromoetenos generaron a las correspondientes enamidas de forma eficiente y estereoselectiva (Esquema 5).



Esquema 5 Hidrólisis enzimática de nitrilos y *N*-vinilaciones estereoselectivas de oxanecarboxamidas con (*Z*)-1-*aryl*-2-bromoetenos

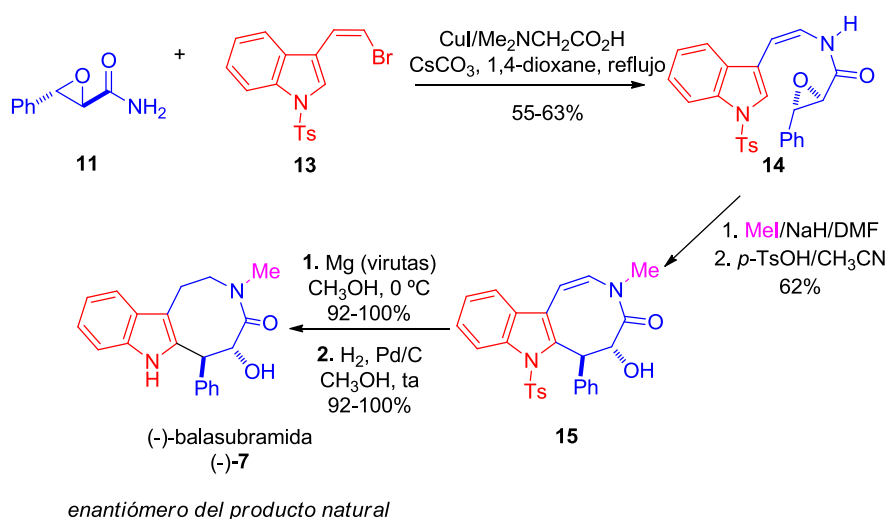
Wang y su equipo de trabajo concibieron que la (-)-(2*R*,3*S*)-SB204900 (-)-**6** podría ser un precursor biogenético común de un numeroso grupo de alcaloides extraídos del *C. lansium*. Por ejemplo, que la ζ-clausenamida **5**, se construye a partir de **6** mediante la ciclación 8-*endo*-epóxido-areno, y aplicando esta hipotética ruta biosintética lograron la síntesis concisa y biomimética de la

(+)-(5*R*,6*S*)- ζ -clausenamida a partir de **6** usando *p*-TSA para promover la apertura del anillo oxiránico (Esquema 6).



Esquema 6 Síntesis biomimética de la ζ -clausenamida

Usando la misma estrategia, que comprende la hidrólisis enzimática del nitrilo *rac-10*, la reacción de acoplamiento de la 2*R*,3*S*-3-feniloxirano-2-carboxamida **11** con (*Z*)-3-(2-bromovinil)-1-tosil-1*H*-indol **13**; y la ciclación 8-*endo*-epóxido-areno de **14** promovida por el *p*-TSA, para obtener a la lactama **15**, Wang y su grupo de investigación lograron sintetizar por primera vez a la (-)-(5*R*, 6*S*)-balasubramida, el enantiómero del producto natural (Esquema 7).

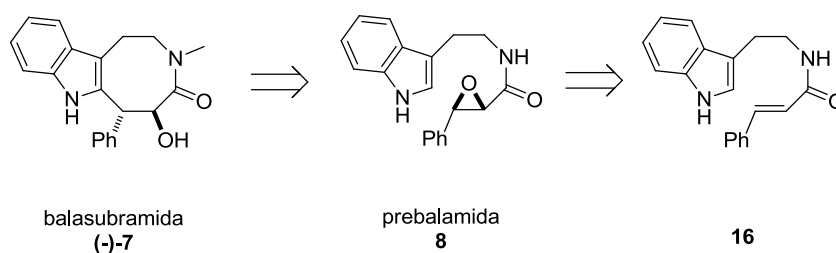


Esquema 7 Primera síntesis total de la (-)-balasubramida

1.2.2 Síntesis biomimética de la balasubramida

La síntesis de Wang se completó en ocho pasos en un rendimiento aceptable y con una alta pureza óptica; sin embargo, la síntesis se basa en una biotransformación que es incapaz de producir al enantiómero natural.

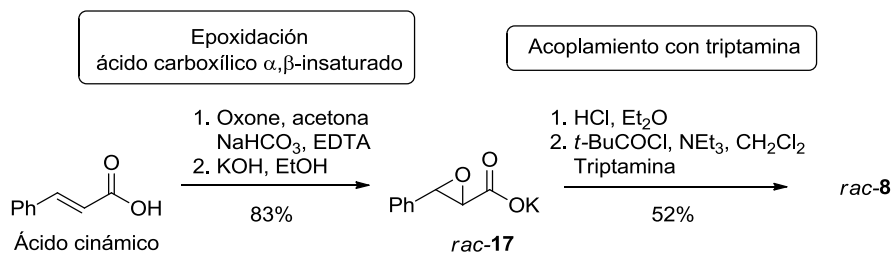
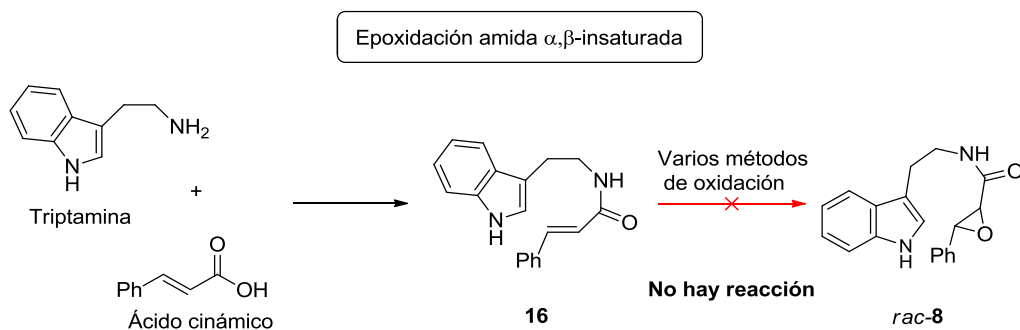
Kerr y su grupo de investigación,¹⁵ igual que Hofer al momento de su aislamiento, se percataron de que la prebalamida **8** podría ser un precursor biogenético de la balasubramida **7**. La ruta biosintética involucraría una sustitución electrofílica aromática intramolecular del anillo del indol sobre el anillo oxiránico de la prebalamida (Esquema 8). Kerr concibió que tal funcionalización del anillo indólico podría llevarse a cabo empleando catalizadores de lantánidos, como el triflato de iterbio,¹⁶ y que la prebalamida se prepararía vía la epoxidación de la amida α,β -insaturada **16**.



Esquema 8 Retrosíntesis biomimética propuesta por Kerr

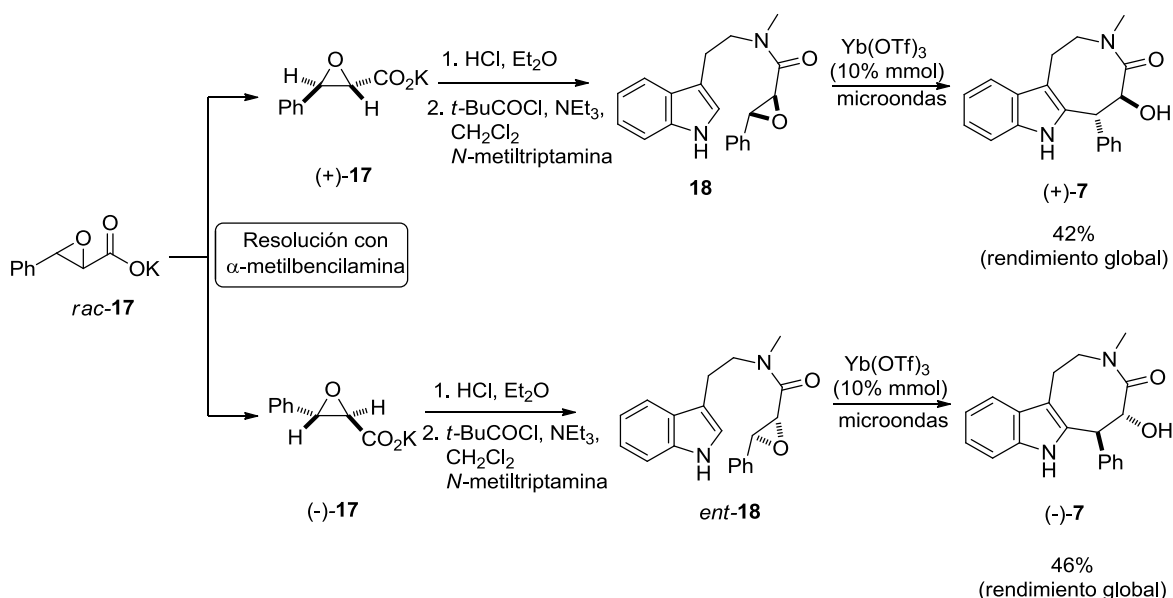
Esta síntesis comenzó con el acoplamiento del ácido cinámico con la triptamina para formar a la amida α,β -insaturada **16** y posteriormente llevar a cabo la epoxidación del doble enlace. Desafortunadamente, después de varios intentos por llevar a cabo la epoxidación del doble enlace desactivado de la triptamida **16** no pudieron obtener a la prebalamida pues todos los intentos de epoxidación resultaron en la recuperación de la materia prima o en productos de degradación.

Optaron por seguir *la estrategia tradicional* de síntesis de amidas glicídicas en dos pasos: preparar primero al epóxido y después acoplarlo con la triptamina (Esquema 9), y así lograron sintetizar a la prebalamida *rac*-**8** mediante la epoxidación del ácido cinámico con dimetildioxirano (DMDO) y el posterior acoplamiento de *rac*-**17** con triptamina.



Esquema 9 Comparación de ambas estrategias para preparar amidas glicídicas

La síntesis enantiopura de la balasubramida requirió de resolver la mezcla racémica del carboxilato glicídico **17** con α -metilbencilamina, y después, llevar a cabo el acoplamiento con *N*-metiltriptamina. La reacción de apertura del anillo oxiránico, vía una sustitución electrofílica aromática, fue promovida por $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ como ácido de Lewis empleando radiación de microondas. Los esfuerzos sintéticos de este grupo de investigación culminaron con la primera síntesis total y biomimética de la (+)-balasubramida y la segunda síntesis de la (-)-balasubramida en dos pasos a partir del ácido cinámico y en un rendimiento global del 42-46% (Esquema 10).



1.2.3 Síntesis asimétrica organocatalítica de la balasubramida

Zheng *et al.*¹⁷ presentaron una variante asimétrica de la síntesis biomimética de Kerr que reside en la *epoxidación enantioselectiva* de olefinas electrodeficientes con buenos rendimientos y enantioselectividades (Figura 6). Este grupo de trabajo sintetizó una serie de organocatalizadores derivados de la prolina, de los cuales el más eficiente es **19**; y llevaron a cabo la epoxidación asimétrica organocatalítica de cetonas α,β -insaturadas. Observaron que la velocidad de epoxidación de este tipo de sustratos presenta un efecto dramático de incremento en la velocidad de reacción cuando R_2 es un grupo electroattractor (CF_3 , CCl_3 y CO_2R).

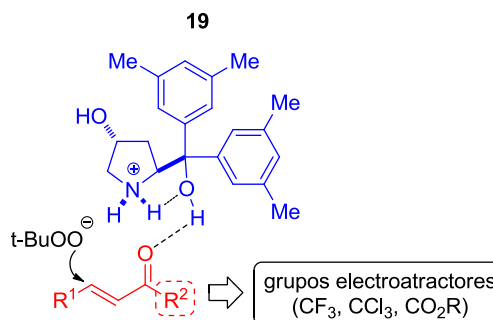
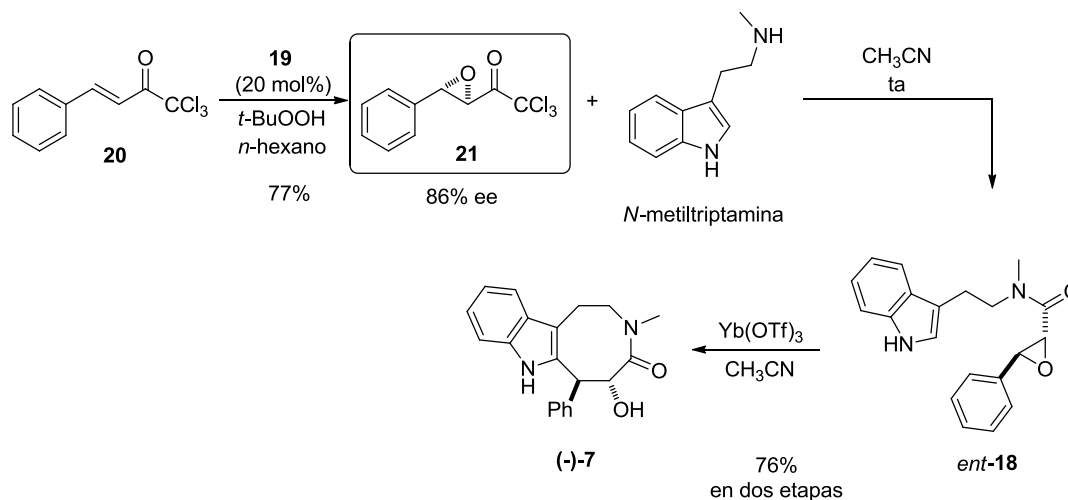


Figura 6 Estado de transición propuesto para la epoxidación de cetonas α,β -insaturadas catalizada por el prolinol **19**

La epoxidación de la tricloroacetona α,β -insaturada **20** con 20 mol% de **19** produjo la α,β -epoxitricloroacetona **21** en un 77% de rendimiento y con un 86% de exceso enantiomérico. El resto de la síntesis consta de las mismas etapas que la propuesta sintética de Kerr, es decir; el acoplamiento entre la α,β -epoxitricloroacetona **21** y la *N*-metiltriptamina que produjo *ent*-**18**; y la ciclación intramolecular catalizada por $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (Esquema 11).



Esquema 11 Síntesis asimétrica de *(-)*-balasubramida

1.3 Justificación

Motivados por los resultados en el desarrollo del método para oxidar aminas alílicas terciarias amidas glicídicas empleando clorito de sodio como agente oxidante, quisimos trasladar nuestra atención a la aplicación del método en la síntesis biomimética de la norbalasubramida desarrollada por el grupo de investigación de Kerr. Nuestra propuesta sintética pretende poner en contexto el potencial sintético, no sólo en la síntesis total de alcaloides, sino también los beneficios económicos y ambientales que ofrece la química del clorito de sodio en la Química Orgánica.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Aplicar el primer método directo para preparar 2,3-epoxiamidas usando clorito de sodio en la síntesis no racémica de la norbalasubramida

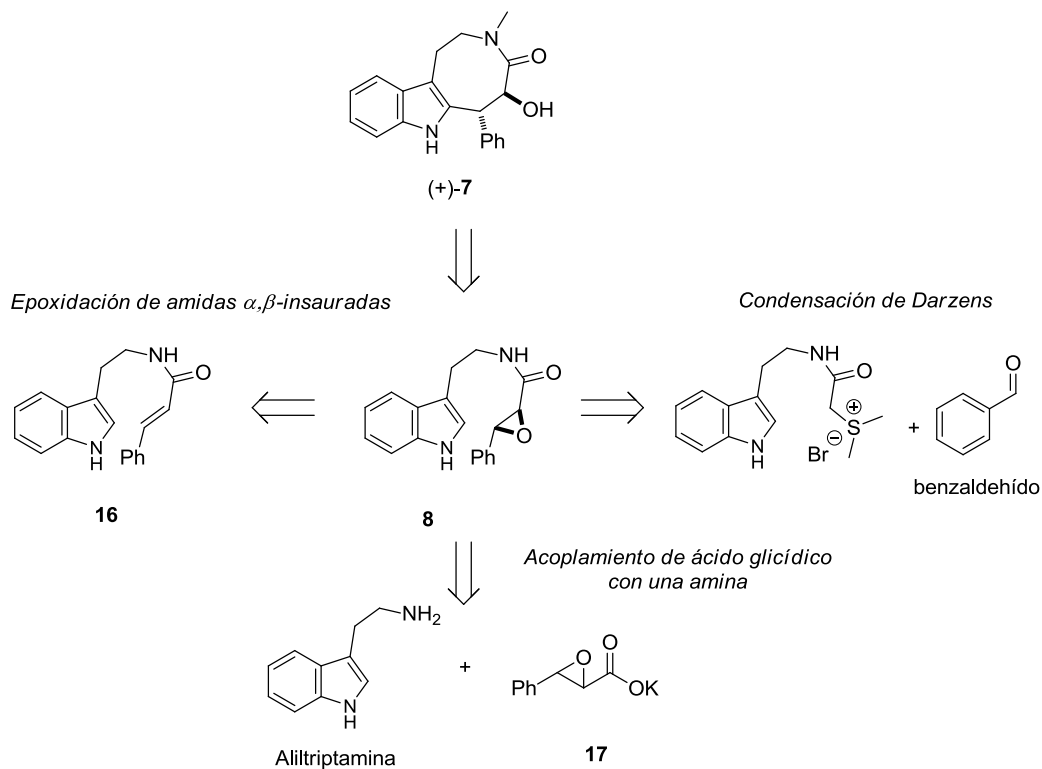
1.4.2 Objetivos particulares

- Emplear a la (S)-(-)-feniletilamina como auxiliar quiral para llevar a cabo la síntesis de la norbalasubramida de forma enantiopura.
- Oxidar selectivamente a la alilriptamina derivada de la (S)-FEA con clorito de sodio para preparar una amida glicídica análoga de la prebalamida.
- Resolver un problema sintético a través del uso del clorito de sodio en la síntesis directa de amidas glicídicas a partir de aminas terciarias.

1.5 Discusión de resultados

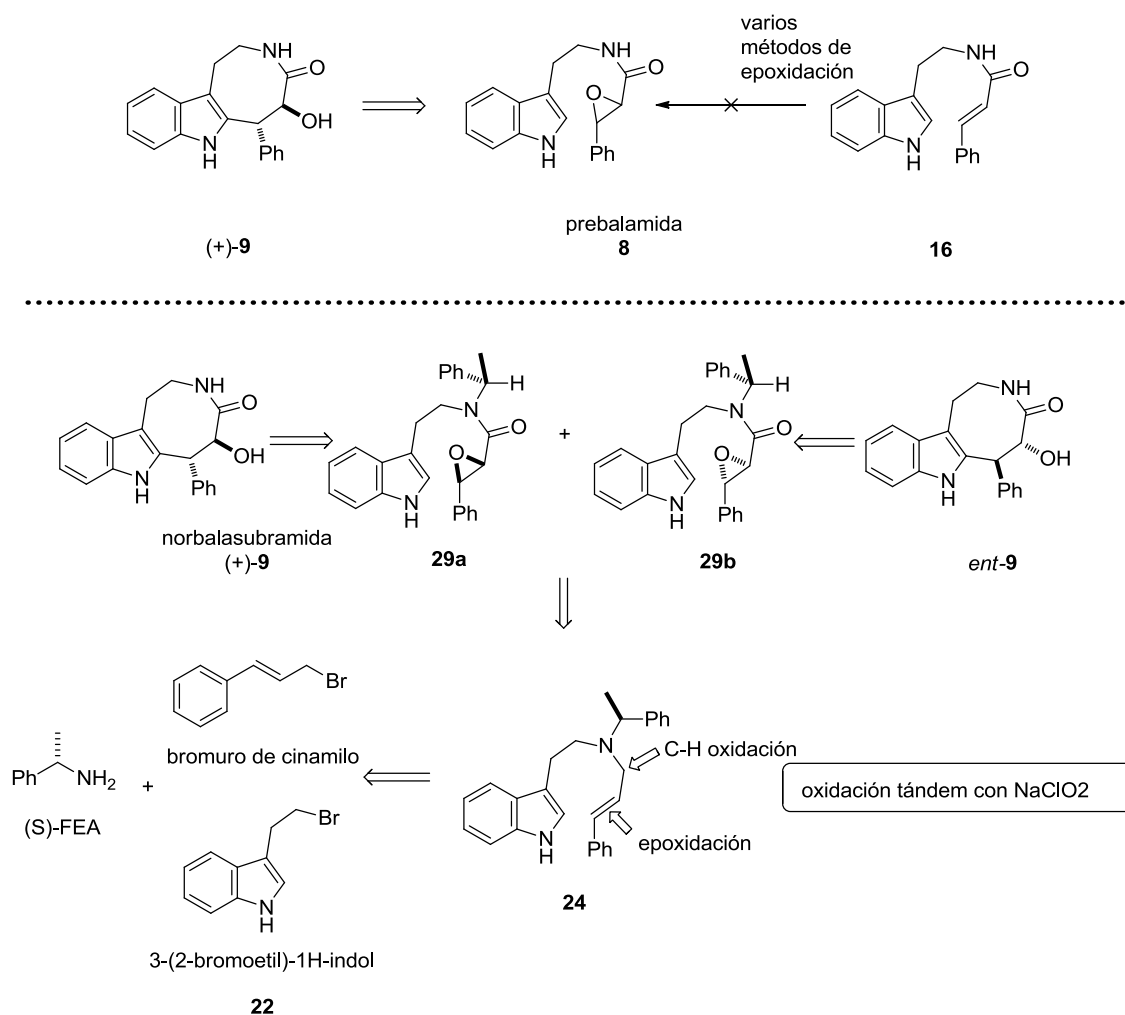
Aunque aislada hace casi dos décadas, a la fecha sólo hay tres síntesis totales de la balasubramida, y sólo una de ellas permite acceder al producto natural. En todas ellas la construcción de la lactama reside en una sustitución electrofílica aromática-apertura del epóxido promovida por un ácido de Lewis sobre la prebalamida, que se asume como su precursor biosintético.

La variedad de estrategias reside entonces, en el modo de preparar a la prebalamida y dado que la prebalamida es una amida glicídica, las formas de abordar su síntesis sólo son dos: a través de una condensación de Darzens, o bien vía la epoxidación de una amida α,β -insaturada¹¹ (Esquema 12), transformación química bastante infrecuente debido a la poca reactividad de estos sustratos frente a las adiciones conjugadas; problema al que se enfrentó Kerr durante el desarrollo de la síntesis biomimética de la balasubramida.



Esquema 12 Estrategias seguidas para la síntesis de la balasubramida

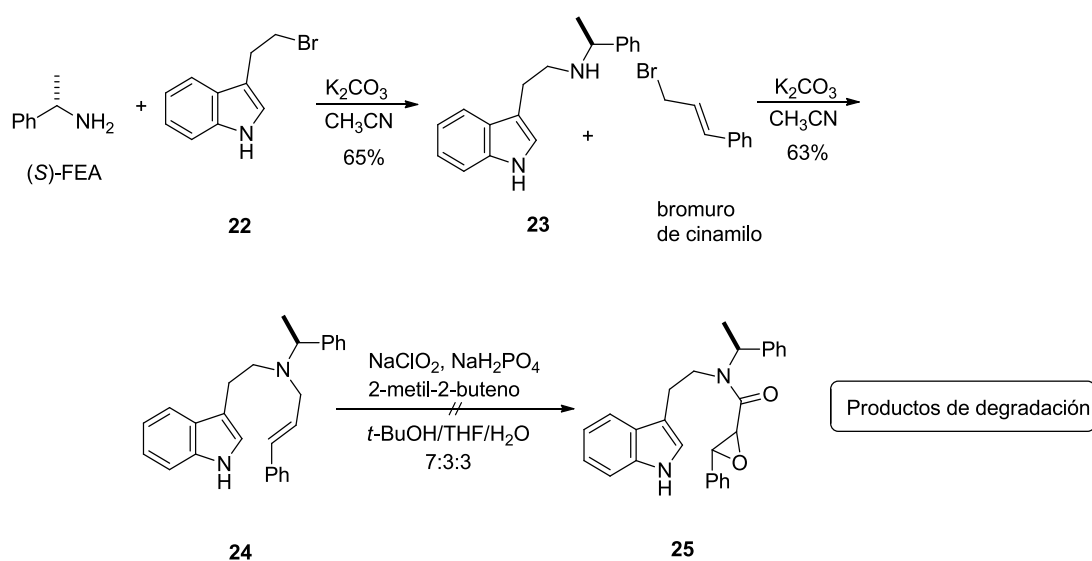
Nuestra propuesta sintética conserva el enfoque biomimético de Kerr, y consiste en preparar a la *N*-alilriptamina **24** derivada de la (*S*)-(-)-feniletilamina y someterla a una doble oxidación tándem con clorito de sodio, para preparar en un solo paso a los análogos de la prebalamida **29a** y **29b**, los cuales, después de la apertura intramolecular del anillo oxiránico catalizada por un ácido de Lewis, y de la remoción del auxiliar quiral, nos conducirían a la síntesis enantiopura de ambos enantiómeros de la norbalasubramida **9**, el cual desde el punto de vista estrictamente biomimético debería ser el precursor de la balasubramida **7** (Esquema 13).



Esquema 13 Propuesta biosintética de nuestro grupo de investigación

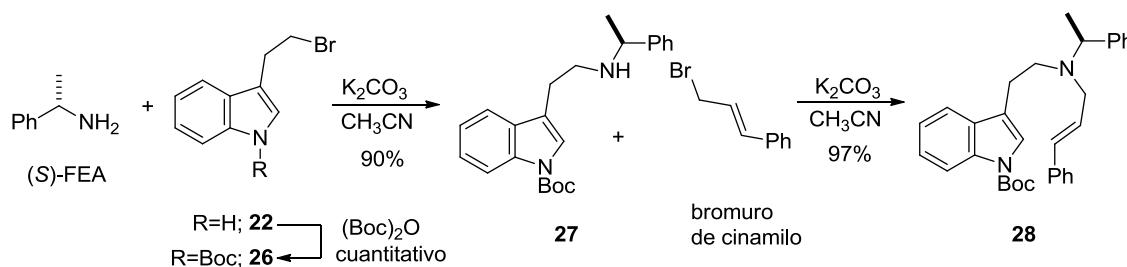
Para preparar a la alilriptamina **24** se llevó a cabo la alquilación de la (*S*)-FEA con 3-(2-bromoetil)-1H-indol **22**, seguida de la alilación de la *amina secundaria* resultante **23** con bromuro

de *trans*-cinamilo. Se obtuvo a la alilriptamina **24** en un 63% de rendimiento en dos etapas. Con este sustrato se procedió a aplicar el protocolo de *oxidación tandem con clorito de sodio* bajo las condiciones que han proporcionado los mejores rendimientos (8 equivalentes de NaClO_2 , 10 equivalentes de NaH_2PO_4 , 100 equivalentes de 2-metil-2-buteno en una mezcla de disolventes THF/*t*-BuOH/ H_2O en una relación 3:7:3).¹³ Se realizaron numerosos ensayos para llevar a cabo la *doble oxidación tandem* sin que se obtuvieran resultados prometedores; en cada uno de los casos se observó una mezcla compleja de subproductos imposibles de aislar y caracterizar (Esquema 14).

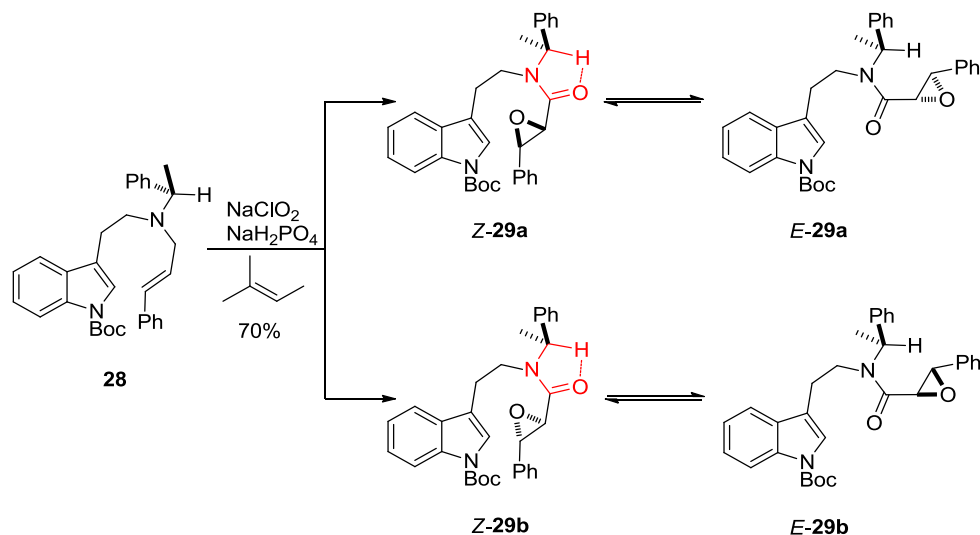


Esquema 14 Doble oxidación tandem con NaClO_2 de **24**

Se especuló entonces que, como el sistema $\text{NaClO}_2/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ produce un entorno oxidante electrofílico, sería necesario atenuar la reactividad del heterociclo hacia esas condiciones y se decidió proteger al anillo indólico de **22** con di-*t*-butil-dicarbonato, obteniendo al carbamato **26** cuantitativamente. La alquilación de la (*S*)-FEA con **26**, seguida de la alilación con bromuro de cinamilo rindió el compuesto **28** en un rendimiento de 90% en tres etapas (Esquema 15). Vale la pena mencionar que la presencia del grupo protector en **22** incrementa dramáticamente el rendimiento de las reacciones de alquilación y alilación y facilita su purificación por cromatografía en columna.

**Esquema 15** Preparación de la alitriptamina **28**

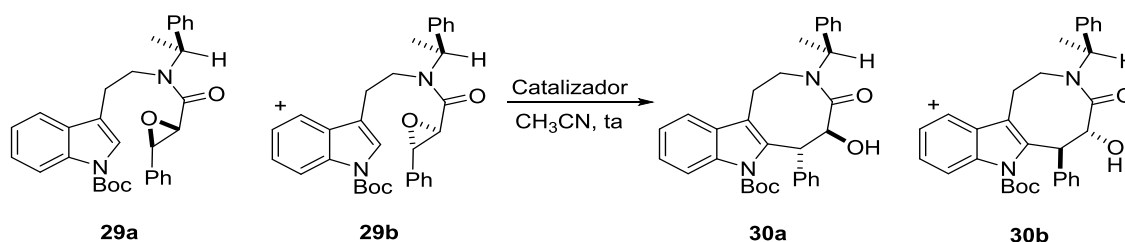
La oxidación de la alitriptamina **28** con NaClO₂ se llevó a cabo en las condiciones descritas anteriormente y observamos satisfactoriamente que en este caso se obtuvieron las amidas glicídicas **29a** y **29b**, como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en un 70% de rendimiento combinado (Esquema 16). Se llevaron a cabo numerosos intentos para separar a estas amidas glicídicas diastereoisoméricas, pero ninguno de ellos resultó exitoso, el factor de retención (*R_f*) de ambas epoxiamidas es el mismo en todos los disolventes comunes. La relación diastereoisomérica tampoco se pudo establecer por RMN de ¹H de forma certera, debido a que en este tipo de amidas derivadas de la (*S*)-FEA se observa un fenómeno dinámico entre los rotámeros *E* y *Z* de cada amida glicídica; pero se presume cercana al 50:50.

**Esquema 16** Síntesis de las amidas glicídicas **29a** y **29b** via la oxidación C-H/epoxiación del doble enlace

Como la separación de la mezcla de las *trans*-epoxiamidas diastereoisoméricas no fue posible en esta etapa de la síntesis, la apertura intramolecular del epóxido catalizada por un ácido

de Lewis, se llevó a cabo con la mezcla de **29a/29b**. Kerr emplea $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ para promover la apertura del anillo oxiránico, aunque lo logra en rendimientos modestos. A causa de estos bajos rendimientos fue necesario explorar nuevas condiciones de reacción.

La apertura del anillo oxiránico de 2,3-epoxiamidas se ha reportado empleando varios ácidos de Lewis como $\text{Zn}(\text{OTf})_2$,¹⁸ $\text{Sc}(\text{OTf})_3$,¹⁹ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$; Terán y su grupo de investigación han realizado ensayos de apertura del epóxido-ciclación *8-exo-tet* de **30a/30b** con estos ácidos de Lewis y aunque obtienen a las lactamas **31a/31b**, los rendimientos van desde trazas de los compuestos a rendimientos del 42%. Con *p*-TSA el rendimiento es del 50% pero el tiempo de reacción es prolongado, aún usando 300 mol% de ácido. Los mejores resultados se obtienen empleando $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, pues las lactamas **31a/31b** se obtienen en un rendimiento del 90% como un solo regioisómero (Tabla 1).



Mezcla inseparable de diastereoisómeros

Ensayo ^a	Catalizador	Equiv	Rendimiento ^b 30a/ 30b (relación 1:1)	tiempo (h)
1	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	20% mol	40% ^b	60
2	<i>p</i> -TsOH	300% mol	50% ^b	48
3	$\text{In}(\text{OTf})_3$	20% mol	30% ^b	60
4	LiOTf	20%mol	trazas	60
5	AgOTf	20%mol	trazas	72
6	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	20% mol	23% ^b	72
7	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	20 mol%	42% ^b	12
8	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	20% mol	90%	0.3

^a Todas las reacciones se llevaron a cabo en acetonitrilo a temperatura ambiente.

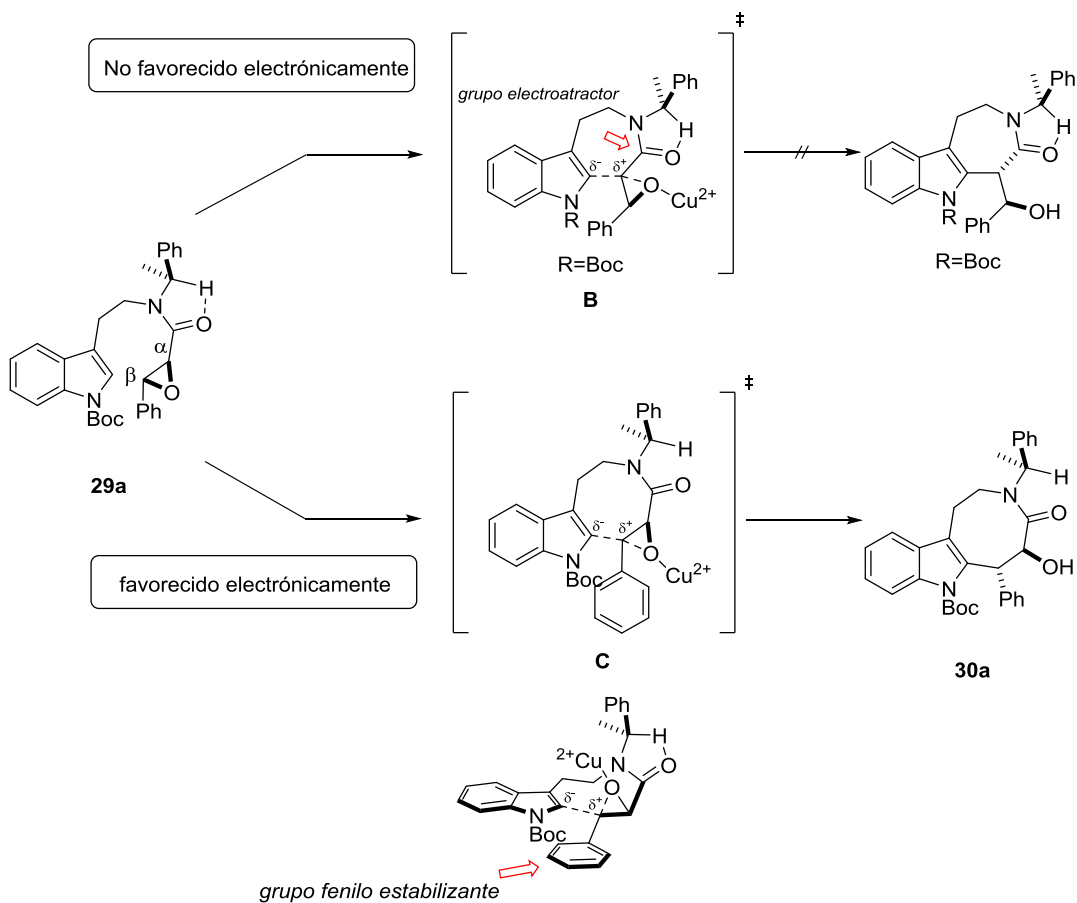
^b Los rendimientos se calcularon después de purificar por columna cromatográfica

Tabla 1 Apertura intramolecular del anillo oxiránico catalizada por ácidos de Lewis

La mezcla diastereoisomérica de epoxiamidas **29a/29b** fue sometida a la reacción de ciclación intramolecular usando triflato de cobre como promotor de la apertura del anillo oxiránico; obteniendo las correspondientes lactamas de ocho miembros **30a** y **30b** en rendimientos equiparables (82%) a los obtenidos por Terán *et al.*⁵

La regioselectividad de la apertura del anillo oxiránico observada se explica sobre la base de las consideraciones electrónicas inherentes a la estructura de los epóxidos. El sistema oxiránico posee una gran tensión angular, lo que redundaría en un carácter electrofílico de los carbonos base del epóxido. En vista de que la reacción se lleva a cabo catalizada por un ácido de Lewis, la apertura del anillo se lleva a cabo sobre la base conjugada del epóxido en la que el carácter electrofílico de los átomos de carbono se ve acentuando creando una carga positiva “acumulada”.

El anillo oxiránico **29a/29b** sostiene a un grupo electroattractor en la posición α que acentúa el carácter electrofílico del carbono adyacente, facilitando el aproximamiento del nucleófilo pero *inhibiendo* el rompimiento del enlace C-O, debido a que el grupo carbonilo de amida desestabiliza a la carga positiva “acumulada” sobre $C\alpha$ (Esquema 17, estado de transición **B**). Por otro lado, el epóxido también sostiene a un grupo fenilo en β que favorece el ataque nucleofílico sobre éste carbono al donar densidad electrónica del sistema π al orbital atómico p del carbono β (Esquema 17, estado de transición **C**). Como resultado de estos dos efectos se espera que las 2,3-epoxiamidas **29a/29b** experimenten preferencialmente el ataque sobre el átomo de carbono base al grupo arilo.

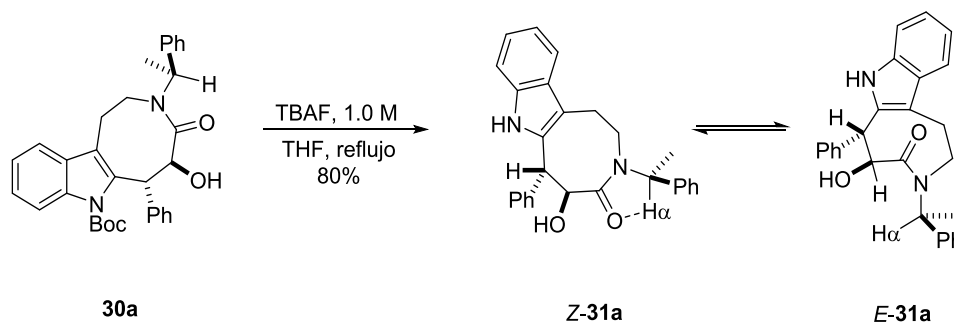


Esquema 17 Regioselectividad de la apertura del epóxido

La remoción del grupo protector *tert*-butiloxicarbonilo involucra el uso de ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido bromhídrico o ácidos de Lewis,²⁰ pero estas condiciones son incompatibles con nuestro sustrato. Al ensayar la desprotección de las lactamas **30a** y **30b** en las condiciones ácidas clásicas se observó la descomposición de las amidas glicídicas en todos los ensayos. Buscando condiciones de reacción más suaves, encontramos que la *N*-Boc desprotección con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio ha sido reportada en condiciones de reacción suaves por el grupo de investigación de Routier.²¹ Empleando esta técnica se logró obtener a las lactamas **31a** y **31b** en un rendimiento del 77% y 80% respectivamente.

El espectro de RMN de ¹H de ambas lactamas **31a** y **31b** revela dos grupos de señales indicando la presencia de un proceso dinámico lento entre dos especies, y se consideró la existencia de un equilibrio entre los rotámeros *E/Z*, similar al de los sistemas acíclicos que nuestro

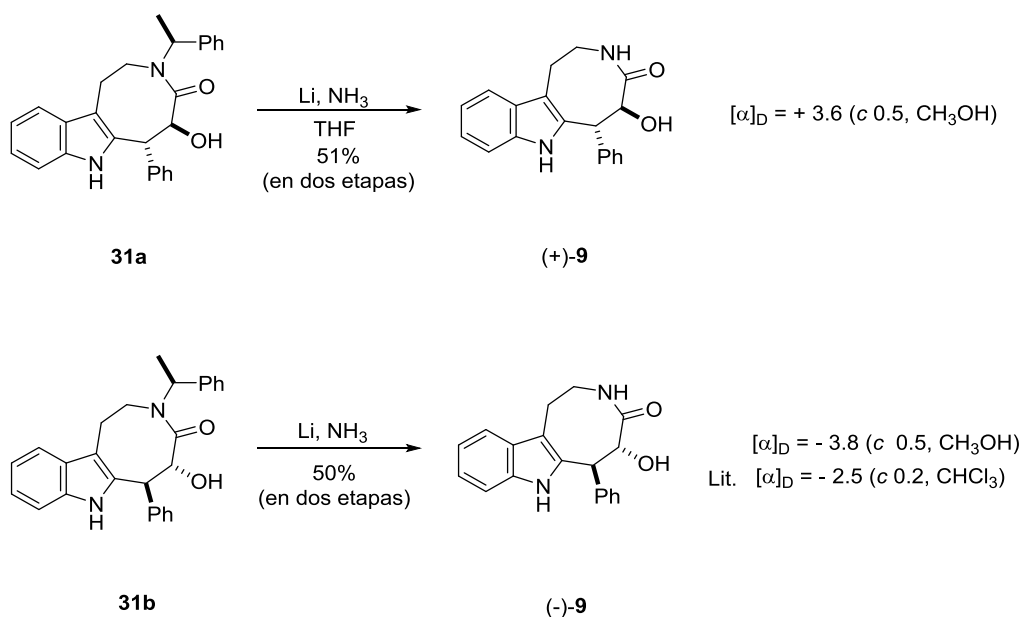
grupo de investigación ha estudiado previamente. Este tópico se desarrolla en el *Capítulo 4* de este trabajo de tesis.



Esquema 18 Remoción del grupo protector Boc e interconversión Z/E asumida para la lactama de ocho miembros **31a**

A menudo es imposible remover el grupo bencilo de una amida mediante hidrogenólisis, en nuestro caso los intentos realizados con H_2 y Pd/C o $Pd(OH)_2$ resultaron infructuosos. Una alternativa que frecuentemente resulta un buen método para remover el grupo bencilo de una amida y que usualmente funciona en casos en los que la hidrogenólisis no, es la reducción de Birch

La desbencilación de **31a** y **31b** fue lograda en las condiciones de Birch, en rendimientos del 51%. La norbalasubramida **(-)-9** exhibió datos espectroscópicos idénticos a los reportados por Zhao¹⁷ y colaboradores; así como una rotación óptica similar, sin embargo, debido a la baja solubilidad de las norbalasubramidas puras **(-)-9** y **(+)-9** en $CHCl_3$ (como están reportadas) los valores medidos fueron determinados en metanol (Esquema 19).

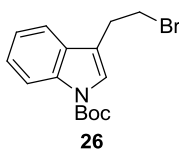


Esquema 19 Síntesis de ambos enantiómeros de la norbalasubramida

1.6 Conclusiones

Desarrollamos la síntesis en seis pasos de ambos enantiómeros de la norbalasubramida, empleando el protocolo desarrollado por nuestro grupo de investigación de oxidación tandem de aminas alílicas terciarias con clorito de sodio para preparar amidas glicídicas. La aplicación de este método muestra claramente algunas ventajas sobre los métodos sintéticos convencionales de amidas glicídicas.

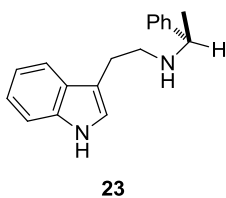
1.7 Sección experimental



terc-Butil 3-(2-bromoetil)-1H-indol-1-carboxilato (26). En un matraz provisto de una barra de agitación, se pesan 3-(2-bromoetil)indol (2.5 g, 11.15 mmol), di-*terc*-butil dicarbonato (3.65 g, 16.7 mmol) y DMAP (0.27 g, 2.2 mmol). La mezcla se disuelve en 30 mL de CH₂Cl₂ seco, y se añade NEt₃ (1.12 g, 11.15 mmol). La mezcla de reacción se agita vigorosamente por tres horas a temperatura ambiente antes de que se añadan 20 mL de agua. La fase orgánica se extrae con EtOAc (2 x 20 mL), se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía flash (SiO₂, hexanos:EtOAc 19:1). Se obtiene al compuesto **44b** como un sólido blanco (3.58 g, 99%); Pf: 75-77 °C; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (s, 9H), 3.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.63 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.31 - 7.35 (m, 1H), 7.48 - 7.52 (m, 2H), 8.13 (br, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 28.1, 28.8, 31.3, 83.5, 115.3, 117.7, 118.5, 122.4, 123,3, 124.4, 129.8, 135.3, 149.5; HRMS-FAB *m/z* [M+H]⁺ 323.0526 (calculado 323.0521 para C₁₅H₁₈BrNO₂).

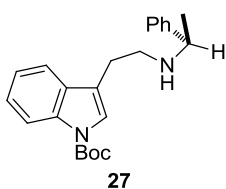
Procedimiento general para la alquilación de la (S)-(-)-feniletilamina

A una suspensión de K₂CO₃ (1.83 g, 15.9 mmol) en 50 mL de CH₃CN se añade (S)-(-)-feniletilamina (1.60 g, 15.9 mmol) y la mezcla se agita vigorosamente por 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir el respectivo halogenuro de alquilo (11.0 mmol) disuelto en 10 mL de CH₃CN. La mezcla resultante se lleva a reflujo hasta que la materia prima se consume completamente (18 horas aproximadamente). La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra por gravedad y se lava con EtOAc. El disolvente se remueve a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna rindiendo al correspondiente producto.



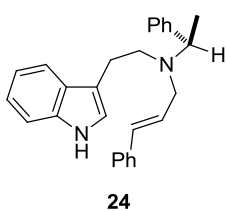
(S)-N-(2-(1H-Indol-3-yl)etil)-1-feniletanamina (23). (SiO₂, hexano:EtOAc 5:1)

Sólido ligeramente amarillo (1.91 g, 65%); Pf: 115-116 °C; $[\alpha]_D^{20} = -51.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.97 (br, 1H), 2.66 - 3.10 (m, 4H), 3.75 (c, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.99-7.37 (m, 8H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.61 (br, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 23.9, 25.5, 47.4, 58.0, 111.1, 113.2, 118.7, 118.9, 121.7, 122.0, 126.5, 126.8, 127.2, 128.3, 136.2, 145.1.



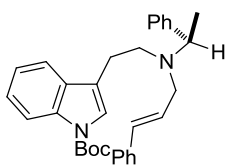
(S)-tert-Butil 3-(2-(1-feniletilamino)etil)-1H-indol-1-carboxilato (27). (SiO₂,

hexano:EOAc, 5:1) Aceite ligeramente Amarillo (3.62 g, 90%); $[\alpha]_D^{20} = -33.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.58 (br, 1H); 1.65 (s, 9H), 2.75-2.88 (m, 4H), 3.79 (c, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.17-7.47 (m, 9H), 8.12 (br, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 24.3, 25.7, 28.2, 46.8, 58.2, 83.3, 115.2, 118.6, 118.9, 122.3, 122.9, 124.2, 126.5, 126.8, 128.4, 130.5, 135.5, 145.5, 149.7; HRMS-FAB m/z [M+H]⁺ 365.2231 (calculado 365.2229 para C₂₃H₂₉N₂O₂).



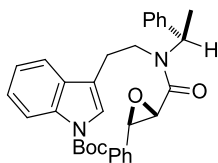
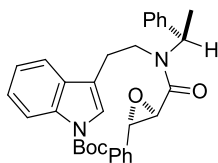
(S,E)-N-(2-(1H-Indol-3-yl)etil)-3-fenil-N-(1-feniletil)prop-2-en-1-amina (24).

A una disolución de K₂CO₃ (1.02 g, 7.25 mmol) y **8** (1.91 g, 7.25 mmol) en 15 mL de CH₃CN seco, se adiciona bromuro de cinamilo (1.57g, 7.97 mmol) disuelto en 10 mL de CH₃CN. La mezcla resultante se agita vigorosamente por 3 horas a temperatura ambiente. Una vez que la materia prima se consume completamente, la mezcla se filtra por gravedad y el disolvente se remueve a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna cromatografica en Al₂O₃ neutra (hexano:EtOAc 19:1). Se obtiene al compuesto **46a** en un rendimiento del 63% como un aceite ligeramente amarillo (1.73 g, 63%); $[\alpha]_D^{20} = -31.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.78-2.94 (m, 4H), 3.31 - 3.42 (m, 2H), 4.01 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.29 (dt, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.93-7.04 (m, 13H), 8.08 (sa, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 17.5, 23.6, 50.5, 53.0, 59.4, 111.0, 114.5, 118.9, 119.0, 121.4, 121.5, 121.7, 126.2, 126.7, 127.2, 127.7, 128.1, 128.5, 128.8, 131.6, 131.6, 136.1, 137.2, 144.3.

**28****(S,E)-tert-Butil 3-((cinamil(1-pheniletil)amino)etil)-1H-indol-1-carboxilato**

(28). Mismo procedimiento que el descrito arriba. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (SiO₂, hexano:EtOAc; 15:1). Se obtiene

al compuesto **28** como un aceite incoloro (4.63 g, 97%); $[\alpha]_D^{20} = -24.5$ ($c = 0.96$, CHCl₃); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.63 (s, 9H), 2.80-2.87 (m, 4H), 3.31-3.43 (m, 2H), 4.00 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.29 (dt, $J = 16.0, 6.4$ Hz, 1H), 6.52-6.56 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.21-7.40 (m, 13H), 8.08 (br, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 17.3, 23.6, 28.2, 49.7, 53.0, 59.4, 83.2, 115.1, 119.0, 119.1, 122.2, 122.6, 124.1, 126.2, 126.7, 127.2, 127.6, 128.1, 128.5, 128.6, 130.7, 131.7, 137.2, 144.2, 149.8; HRMS-FAB m/z [M+H]⁺ 481.2820 (calculado 481.2855 para C₃₂H₃₇N₂O₂).

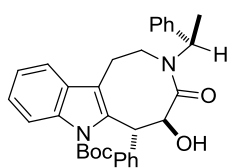
**29a****29b****tert-Butil 3-(2-(3-phenil-N((S)-1-pheniletil)oxirano-2-carboxamido)etil)-1H-indol-1-carboxylato (29a/29b)**

En un matraz redondo provisto de un barra de agitación se disuelven la alilamina **27** (4.0 g, 8.32 mmol) y el NaH₂PO₄·2H₂O (13.0 g, 83.2 mmol) en 108 mL de *t*-BuOH: THF:H₂O (7:3:3), la mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente hasta que los componentes se disuelvan completamente. Después de 15 minutos, esta mezcla se lleva a 0 °C, se añade 2-metil-2-buteno (58.4 g, 832.2 mmol) y enseguida se añade NaClO₂ (6.02 g, 66.5 mmol) disueltos en 10 mL de H₂O. La mezcla de reacción se agita por 12 horas, o hasta que la alilriptamina se haya transformado completamente. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x 25 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se remueve a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica (SiO₂, hexano:EtOAc; 9:1), se obtiene a la mezcla de 2,3-epoxiamidas como un líquido muy viscoso ligeramente amarillo; (2.97 g, 70%); $[\alpha]_D^{20} = -23.9$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂); los datos de RMN de ¹H y ¹³C son reportados como una mezcla de distereoisómeros y rotámeros E/Z; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.60 (d, $J = 6.8$ Hz), 1.64 (s), 1.66 (d, $J = 6.4$ Hz), 2.30-2.41 (m), 2.56-2.64 (m), 2.70-2.78 (m), 2.87-2.99 (m), 3.23-3.35 (m), 3.38-3.61

(m), 3.66 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz), 3.79 (dd, $J = 6.0, 2.0$ Hz), 4.19 (ddd, $J = 20.8, 11.6, 1.6$ Hz), 5.33 (c, $J = 6.8$ Hz), 5.39 (c, $J = 6.8$ Hz), 6.13 (aparente quintuplete, $J = 7.2$ Hz), 6.75 (d, $J = 7.8$ Hz), 6.88 – 7.03 (m), 7.18-7.45 (m), 8.04 (b); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 16.5, 18.3, 18.5, 23.9, 24.2, 26.7, 26.8, 28.1, 28.1, 43.4, 43.5, 44.0, 44.0, 51.8, 51.9, 54.7, 54.9, 57.4, 57.5, 57.9, 58.0, 58.1, 58.3, 83.3, 83.6, 115.0, 115.2, 115.3, 116.4, 117.9, 118.2, 119.3, 119.3, 122.4, 122.4, 123.0, 123.0, 123.1, 124.3, 124.4, 125.5, 125.6, 126.7, 127.1, 127.8, 127.9, 127.9, 128.0, 128.1, 128.6, 128.7, 128.8, 129.6, 130.3, 135.2, 135.3, 135.4, 139.2, 139.8, 140.0, 149.4, 149.7, 166.5, 166.6, 166.7; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.2550 (calcd. 511.2597 for $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$).

Apertura del anillo oxiránico intramolecular

A una disolución de **29a/29b** (2.0 g, 3.91 mmol) en 45 mL de CH_3CN a temperatura ambiente se adicionó $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0.28 g, 0.78 mmol) disuelto en 5 mL de CH_3CN . La mezcla de reacción se agita por 1.5 horas antes de que se añadan 15 mL de agua. Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x 25 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 , y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica (SiO_2 , hexano: EtOAc 7:1)

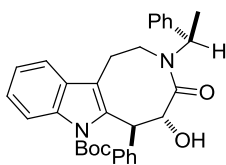


30a

(5S,6R)-tert-Butil 5-hidroxi-4-oxo-6-fenil-3-((S)-1-feniletíl)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azocino[5,4-b]indol-7(2H)-carboxilato (30a). Se obtienen

0.80 g (40%) de un sólido blanco, Pf: 185-186 °C; $[\alpha]_D^{20} = -24.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.53 (s, 9H), 2.98-

3.15 (m, 2H), 3.30 (dt, $J = 14.0, 9.6$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J = 14.0, 9.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.89 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.98 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.51 – 6.60 (m, 3H), 6.74-6.77 (m, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 7H), 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 15.9, 23.0, 28.0, 39.5, 51.6, 51.9, 73.1, 84.2, 114.4, 115.5, 117.3, 122.5, 123.8, 126.8, 126.9, 127.0, 127.6, 128.0, 128.7, 129.1, 136.0, 136.5, 138.0, 139.6, 149.9, 174.8; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.2613 (calculado. 511.2597 para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$).

**30b**

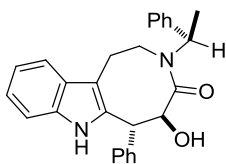
(5R,6S)-tert-Butil 5-hidroxi-4-oxo-6-fenil-3-((S)-1-feniletíl)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-azocino[5,4-b]indol-7(2H)-carboxilato (30b). Se obtienen

0.84 g (42%) de **29b** como un aceite incoloro: $[\alpha]_D^{20} = +17.6$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2);

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.68 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.51 (s, 9H), 2.92-3.43 (m, 4H), 3.92 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.85 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.84 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.99-7.58 (m, 13H), 7.94-8.19 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 15.3, 23.1, 28.0, 40.6, 51.4, 51.4, 73.1, 84.4, 114.6, 116.0, 117.2, 122.6, 124.2, 126.8, 127.2, 127.4, 128.1, 128.4, 128.5, 129.1, 136.0, 137.1, 139.5, 140.0, 149.8, 174.6; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 511.2610 (calcd. 511.2597 para $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$).

Remoción del grupo protector Boc

El compuesto **29a** se disuelve en 2 mL de THF seco, y la disolución se agita vigorosamente a temperatura ambiente. En seguida se añade TBAF 1.0 M (7.8 mmol) y la reacción se refluxa hasta que la materia prima se haya consumido completamente. La mezcla de reacción se enfría y se añaden 5 mL de agua, las fases se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 15 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y el disolvente se remueve a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna y se obtienen las correspondientes lactamas desprotegidas.

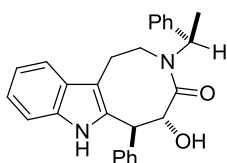
**31a**

(5S,6R)-5-Hidroxi-6-fenil-3-((S)-1-feniletíl)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-azocino[5,4-b]indol-4(7H)-ona (31a). Se obtienen 0.26 g (80%) como un

sólido blanco; temperatura de descomposición: 231-267 °C (no funde); $[\alpha]_D^{20} = -7.63$ ($c = 1.0$, CHCl_3); los datos espectroscópicos se reportan como una

mezcla de rotámeros, RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (d, $J = 7.2$), 1.57 (d, $J = 7.2$ Hz), 1.99 (br), 2.95 (ddd, $J = 16.0$, 9.6, 4.0 Hz), 3.11 (dt, $J = 16.0$, 8.4 Hz), 3.39 (ddd, $J = 14.4$, 9.6, 8.0 Hz), 3.69 (ddd, $J = 14.8$, 8.8, 4.0 Hz), 4.28 (d, $J = 9.6$ Hz), 4.98 (d, $J = 9.6$ Hz), 5.88 (c, $J = 7.2$ Hz), 5.94 (c, $J = 7.2$ Hz), 6.34 (s), 6.53-6.59 (m), 6.82-6.91 (m), 7.04-7.34 (m), 8.40 (br), 8.55 (br); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 16.0, 23.1, 40.3, 42.6, 51.2, 52.4, 53.0, 72.3, 106.5, 110.2, 110.3, 110.7, 117.7,

118.6, 119.0, 121.5, 122.6, 122.9, 127.0, 127.0, 127.2, 127.5, 127.7, 127.8, 128.2, 128.4, 128.4,
128.5, 128.8, 133.8, 134.0, 135.4, 135.5, 135.7, 138.0, 138.2, 139.4, 139.8, 140.2.

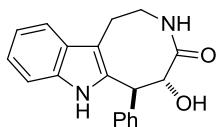
**31b**

(5R,6S)-5-Hidroxi-6-fenil-3-((S)-1-feniletíl)-2,3,5,6-tetrahidro-1H-azocino[5,4-*b*]indol-4(7H)-ona (31b). Se obtienen 0.37 g (77%) como un sólido blanco; Pf: 147-150 °C [α]_D²⁰ = -1046.5 (*c* = 1.0, CHCl₃); Los datos

espectroscópicos se reportan como mezcla de rotámeros; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, *J* = 6.8), 1.59 (d, *J* = 7.2 Hz), 3.03-3.20 (m), 3.20-3.30 (m), 3.39-3.53 (m), 3.87 (d, *J* = 8.8 Hz), 4.27 (d, *J* = 8.8 Hz), 4.95 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.83 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.99 (c, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13-7.36 (m), 7.51-7.54 (m), 8.02 (s), 8.20 (s); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 15.6, 23.4, 41.0, 41.3, 51.6, 51.9, 53.5, 72.3, 106.8, 110.7, 110.8, 117.3, 118.7, 119.2, 119.4, 119.5, 121.9, 123.0, 127.3, 127.4, 127.5, 127.5, 127.8, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 132.9, 134.3, 135.3, 135.7, 137.9, 139.4, 139.9, 140.0, 169.6, 174.7; HRMS-FAB *m/z* [M+H]⁺ 411.2079 (calculado. 411.2073 para C₂₇H₂₇N₂O₂).

Desbencilación de Birch

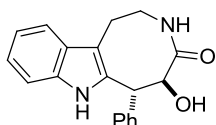
A una disolución de Li (0.030 g, 4.38 mmol) en NH₃ líquido (ca 5 mL) a -78 °C se añade 15a/15b (0.26 g, 0.63 mmol) disuelto en 2 mL de THF. La mezcla de reacción se agita por 3 horas a -78 °C y después se deja alcanzar la temperatura ambiente. Se añaden 5 mL de agua, las fases se separan, la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se evapora a presión reducida. El residuo se purifica por columna cromatográfica



(-)-9

(5R,6S)-5-Hidroxi-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-1H-azocino[5,4-b]indol-**4(7H)-ona ((-)-Norbalasubramida (-9)).** Se obtienen 0.12 g (79 %) como unsólido blanco; temperatura de descomposición 251-255 °C; $[\alpha]_D^{20} = -3.94$ (c $= 0.5$, MeOH); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3.19 – 3.40 (m, 4H), 3.60-3.71(m, 1H), 4.20 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.10 (ddd, $J = 8.8, 7.2, 1.6$ Hz, 2H), 7.20-7.41 (m, 6H), 7.44-7.63 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 23.8, 40.1, 52.6, 71.9, 106.2, 110.8,

117.2, 119.0, 121.6, 127.2, 128.1, 128.3, 128.5, 134.2, 135.5, 140.0, 176.9.



(+) -9

(5S,6R)-5-Hidroxi-6-fenil-2,3,5,6-tetrahidro-1H-azocino[5,4-b]indol-**4(7H)-ona ((+)-Norbalasubramida (+)-9).** Sólido blanco (76%); temperaturade descomposición 251-255 °C $[\alpha]_D^{20} = +3.39$ ($c = 0.5$, MeOH).

1.8 Referencias

1. (a) Adebajo, A. C.; Iwalewa, E. O.; Obuotor, E. M.; Ibikunle, G. F.; Omisore, N. O.; Adewunmi, C. O.; Obaparusi, O. O.; Klaes, M.; Adetogun, G. E.; Schmidt, T. J.; Verspohl, E. J. *Journal of Ethnopharmacology*. **2009**, 122, 10. (b) Hang, L. Chuang-Jun, L.; Jing-Zhi, Y.; Na, N.; Yi-Kang, S.; Li, L., Nai-Hong, C.; Qing, Z.; Dong-Ming, Z. *J. Nat. Prod.* **2012**, 75, 677.
2. (a) L. Huang, M.-Z. Wang, J.-T. Zhang and C.-J. Zhu, *The Chemistry and Biology of Chiral Drugs*, ed. L. Huang, L.-X. Dai, C.-P. Du and L. Wu, Chemical Industry Press, Beijing, **2002**, pp. 6–67. (b) Yang M.-H.; Chen Y.-Y.; Huang L. *Phytochemistry*, **1988**, 27, 445.
3. Milner, P. H.; Coates, N. J.; Gilpin M. L.; Spear, S. R. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 400.
4. Riemer, B.; Hofer, O.; Greger, H.; *Phytochemistry*, **1997**, 45 (2), 337.
5. Juarez-Calderon, M.; Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juarez, J.R.; Orea, L.; Mendoza, A.; Sartillo-Piscil, F.; del Olmo, E.; Teran, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2729.
6. Hartwig, W.; Born, L., *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4352.
7. Yang, M.H.; Cao, Y.H.; Li, W.X.; Yang, Y.Q.; Chen, Y.Y.; Huang, L. *Acta Pharm Sin.* **1987**, 22, 33.
8. Xue, W.; Zhang, W.; Chen, N. H. *Chin. J. New Drugs.* **2008**, 17, 268.
9. Yao, Q. Q.; Wang, Y.; Yang, S. M.; Wang, M. Z. *Acta Pharm. Sin.* **2001**, 36, 224.
10. Lin, T. J.; Liu, G. T.; Li, X. J.; Zhao, B. L.; Xin, W. J. *Chin. J. Pharmacol. Toxicol.* **1992**, 6, 97.
11. Jiang, X. Y.; Zhang, J. T. *J Asian Nat Prod Res* **1998**, 1, 53.
12. Li, J.; Li, J.; Xu, Y.; Wang, Y.; Zhang, L.; Ding, L.; Xuan, Y.; Pang, T.; Lin, H. *Natural Product Research* **2015**, 1.
13. Yang, L; Deng, G.; Wang, D. Y.; Huang, Z.-T.; Zhu, J.-P.; Wang, M.-X.; *Org. Lett.* **2007**, 9(7), 1387.
14. (a) M.-X.Wan, S.-J. Lin, C.-S. Liu, Q.Y. Zheng, J.-S. Li, *J. Org Chem.*, **2003**, 68, 4570; (b) M.-X. Wang, G. Deng, D.-X. Wang, Q.-Y. Zheng, *J Org Chem.*, **2005**, 70, 2439
15. Johansen, M. B.; Leduc, A. B.; Kerr, M. A.; *Synlett* **2007**, 2593.
16. Leduc, A. B.; Kerr, M. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 237.

17. C Zheng, C.; Li, Y.; Yang, Y.; Wang, H.; Cui, H.; Zhang, J.; Zhao, G. *Adv. Synth. Catal.*; **2009**, *351*, 1685.
18. Sekar, G.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 287.
19. Becker, C. W.; Dembofsky, B. T.; Hall, J. E.; Jacobs, R. T.; Pivonka, D. E.; Ohnmacht, C. J. *Synthesis* **2005**, 2549.
20. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1999; pp. 518–525 y 617–618.
21. (a) Jacquemard, U.; Bénétteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J. Y.; Coudert, G.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10039. (b) Routier, S.; Saugé, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J. Y.; *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 589.

Capítulo 2.

El clorito de sodio en la síntesis de un potente inhibidor de glucolípidos

2.1 Introducción

Los carbohidratos comprenden un grupo de compuestos orgánicos naturales que constituyen la fracción más abundante de materia orgánica en nuestro planeta ya que alrededor de dos terceras partes del carbono en la biósfera existe en forma de carbohidratos.¹ Por ejemplo, una proporción importante de la materia orgánica en la Tierra es tejido vegetal ("biomasa") y se compone de hidratos de carbono, principalmente de celulosa. Este polímero brinda soporte estructural a las plantas y ha sido utilizado desde la antigüedad en la forma de algodón, lino, y más tarde como papel. La quitina es el segundo polímero natural más abundante después de la celulosa, es un polisacárido compuesto de unidades de *N*-acetilglucosamina que forma parte de las paredes celulares de los hongos y del exoesqueleto de los artrópodos. Casi todas las plantas y animales sintetizan y metabolizan carbohidratos utilizándolos para almacenar energía (almidón y glucógeno, respectivamente) y repartirla entre sus células.

Aunque es cierto que su principal función consiste en proporcionar soporte y energía a los seres vivos, los hidratos de carbono desempeñan un papel biológico que va más allá del energético: los carbohidratos y sus conjugados tales como *glucoproteínas* y *glucolípidos* desempeñan funciones fundamentales como mediadores químicos independientes y como receptores y marcadores de superficie celular. Mediante la transmisión de señales químicas, ya sea solos o por medio de interacciones proteína-carbohidrato, los carbohidratos median un enorme repertorio de eventos biológicamente importantes, incluyendo el reconocimiento célula-célula, crecimiento celular, el desarrollo celular, la adhesión célula-célula, la inflamación y la metástasis. Entender las reacciones que convierten a los carbohidratos en glucoproteínas y glucolípidos promete cambiar la manera en que muchas enfermedades son tratadas. Una de estas reacciones centrales es la reacción de transferencia del grupo glucosilo catalizada por dos familias de enzimas: *glucosidasas* y *glucosil-transferasas*.²

Las glucosidasas son una clase de enzimas que están ampliamente distribuidas en los organismos. Las glucosidasas están involucradas en varios procesos biológicos importantes, tales como la digestión intestinal, el catabolismo de carbohidratos, la maduración, transporte y secreción de glucoproteínas; y en procesos de reconocimiento celular. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de los enlaces glucosídicos en los carbohidratos y sus glucoconjugados; el efecto neto es la liberación de monosacáridos y oligosacáridos de bajo peso molecular. Al diseñar y sintetizar inhibidores de glucosidasas se puede ejercer un control más potente y efectivo sobre la hidrólisis de glucósidos y en consecuencia se podrían entender los mecanismos de señalización de los carbohidratos. Pero además de su valor potencial en la investigación bioquímica básica, varios inhibidores de glucosidasas sintéticos han demostrado aplicaciones terapéuticas prometedoras en el tratamiento de enfermedades y desórdenes metabólicos como diabetes, en procesos de crecimiento tumoral y en infecciones virales.

La hidrólisis de glicósidos es formalmente una sustitución nucleofílica en el carbono anomérico y puede tomar lugar con retención o inversión de la configuración del centro anomérico. Las *glucosidasas de retención de configuración* transfieren el azúcar al agua o al alcohol para dar el producto con la misma configuración que el sustrato. Como propuso Koshland,³ la acción de estas glucosidasas involucra un doble desplazamiento con dos inversiones consecutivas. En el primer paso la aglicona se libera y una función carboxilato de la enzima forma un intermediario “glucosil-enzima” con inversión de configuración. El azúcar se desprende del intermediario mediante el ataque de una molécula de agua o alcohol y sufre otra inversión de C1 (Figura 7).

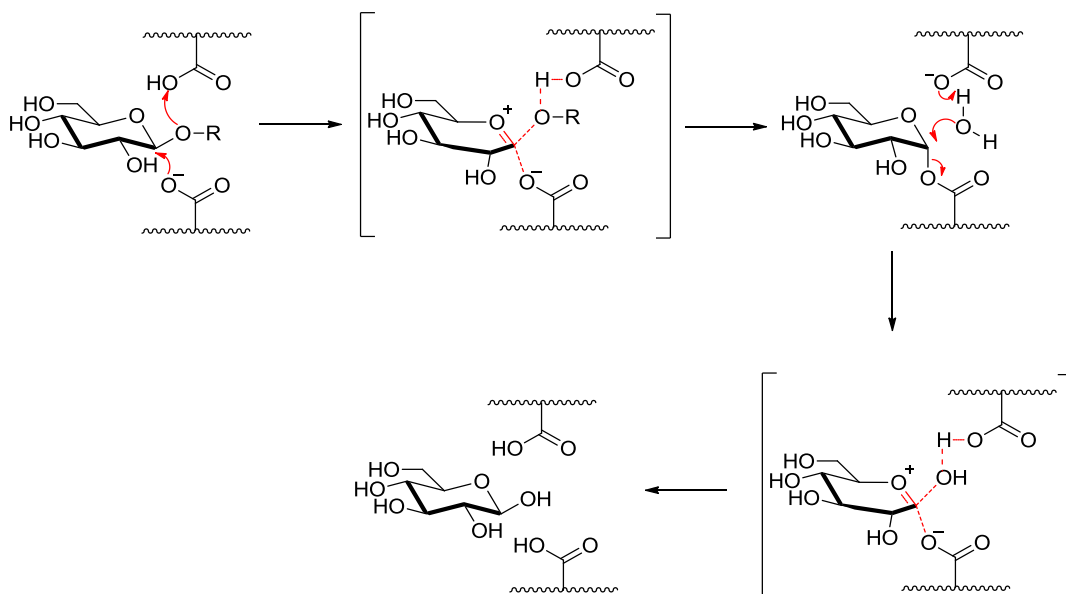


Figura 7 Mecanismo de la hidrólisis de glucósidos con retención de la configuración

Las *glucosidasas de inversión de configuración* catalizan la hidrólisis de sus sustratos con inversión de la configuración del centro anomérico. La reacción puede ser considerada como un desplazamiento directo de la aglicona por una molécula de agua (Figura 8). Estas enzimas usan una combinación de grupos ácido carboxílico-carboxilato que cataliza el ataque directo de una molécula de agua en el centro anomérico (catálisis ácido-base).

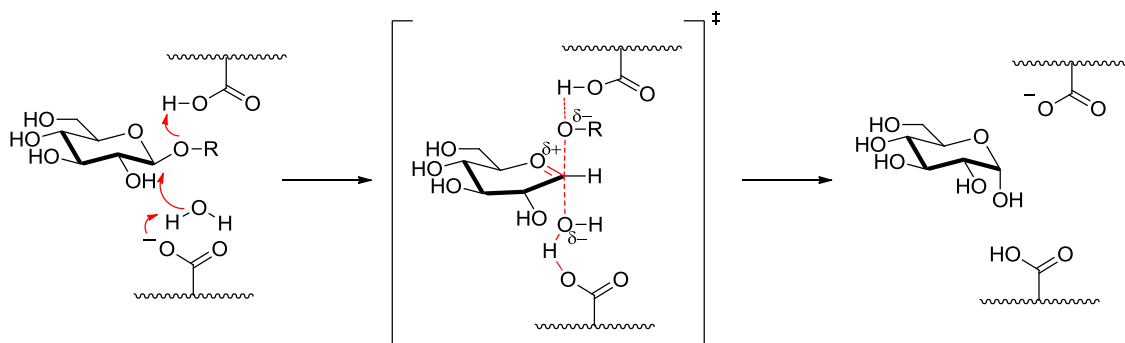


Figura 8 Mecanismo de la hidrólisis de glucósidos con inversión de configuración

2.2 Antecedentes

Los primeros inhibidores de glucosidasas fueron familias de monosacáridos derivados de δ -aldonolactonas (tales como D-gluconolactona **32**, Figura 9)⁴ y glucosilaminas (por ejemplo, 1-amino-1-desoxipiranosas tales como la D-glucosamina **33**).⁵ Más recientemente, varios alcaloides piperidínicos, pirrolidínicos e indolizínicos se han identificado como inhibidores naturales de glucosidasas.⁶ Muchas de estas estructuras, por ejemplo la nojirimicina **34**, la 1-desoxinojirimicina **35** y la desoximanojirimicina **36**, tienen un parecido sorprendente con los monosacáridos, y pueden considerarse como análogos de la D-glucosa y D-manosa, respectivamente, en la que el oxígeno de la piranosa se sustituyó con un átomo de nitrógeno (Figura 9).

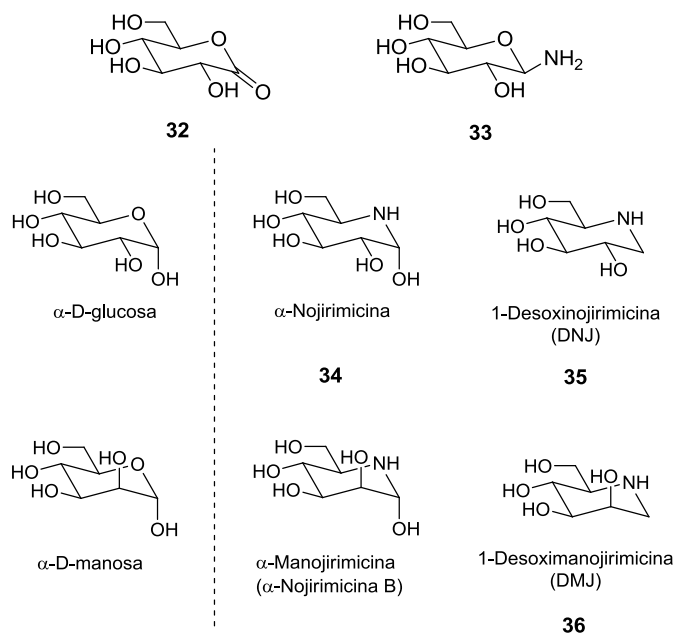


Figura 9 Primeros inhibidores de glucosidasas

Este grupo de *N*-heterocíclicos polihidroxiados naturales y sintéticos, referidos comúnmente como aza-azúcares, iminoazúcares o iminociclitoles, pueden ser considerados como “*mimics*” de carbohidratos en los cuales el átomo de oxígeno endocíclico del azúcar ha sido remplazado por un átomo de nitrógeno. Esta sustitución tiene como consecuencia propiedades biológicas notables de gran interés, y hace que a menudo estos compuestos sean evaluados como

inhibidores de glucosidasas y glucotransferasas. Por ejemplo, la 1-desoxinorijimicina y la castanospermina son capaces de inhibir enzimas que hidrolizan los disacáridos intestinales y por lo tanto retrasan la hiperglicemia postprandial, haciendo de ellos potentes fármacos contra la obesidad y antidiabéticos.⁷ Pero además, los iminoazúcares también se han utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades tales como cáncer, e infecciones virales como la influenza y el VIH.

La primera generación de iminoazúcares está fundada sobre tres productos naturales; swainsonina, desoxinojirimicina (DNJ) y castanospermina (Figura 10). Sin embargo, su falta de potencia y selectividad restringieron el número de compuestos desarrollados que progresaron más allá de la fase de descubrimiento. A pesar de estas desventajas, un par de iminoazúcares como el *Miglustad* y *Miglitol* (Figura 10) llegó hasta la fase de comercialización,⁸ y los resultados observados en las etapas iniciales del tratamiento para algunos pacientes con cáncer resaltan la potencial utilidad terapéutica de iminoazúcares de segunda generación, más potentes y más selectivos. Estos y otros iminoazúcares naturales son el punto de partida para el desarrollo de esta clase de compuestos como agentes terapéuticos.⁹

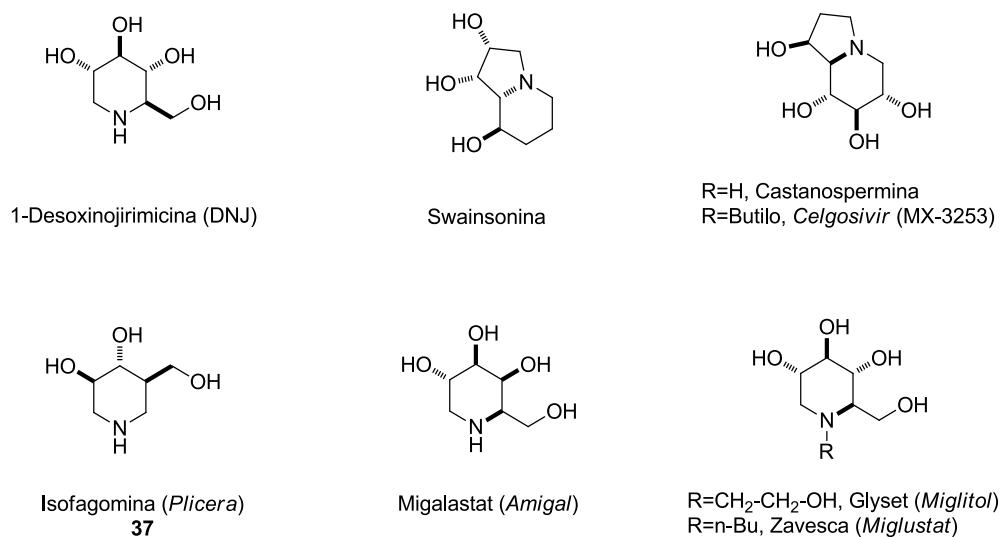
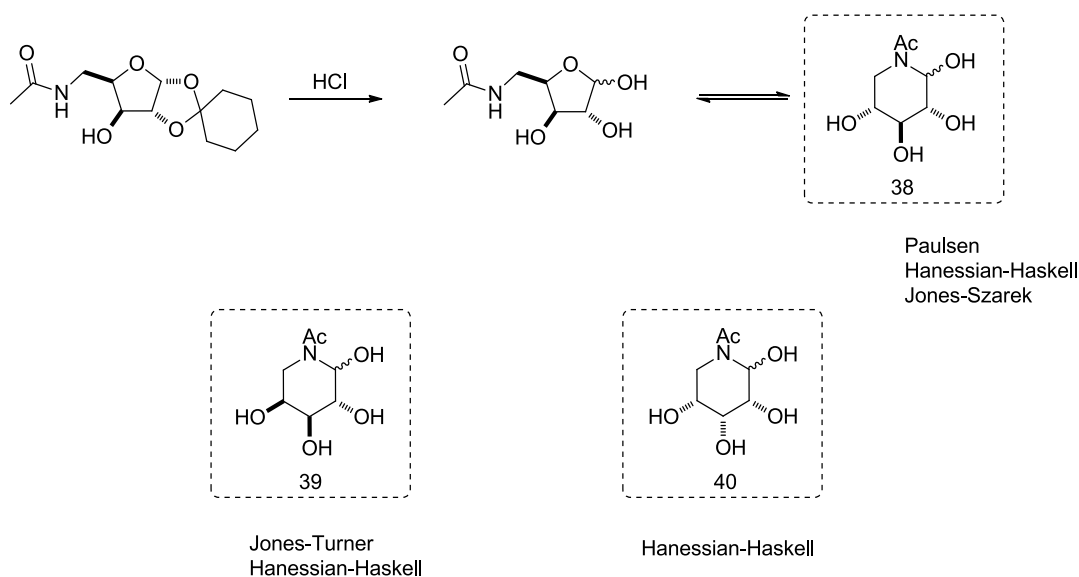


Figura 10 Primera Generación de aza-azúcares

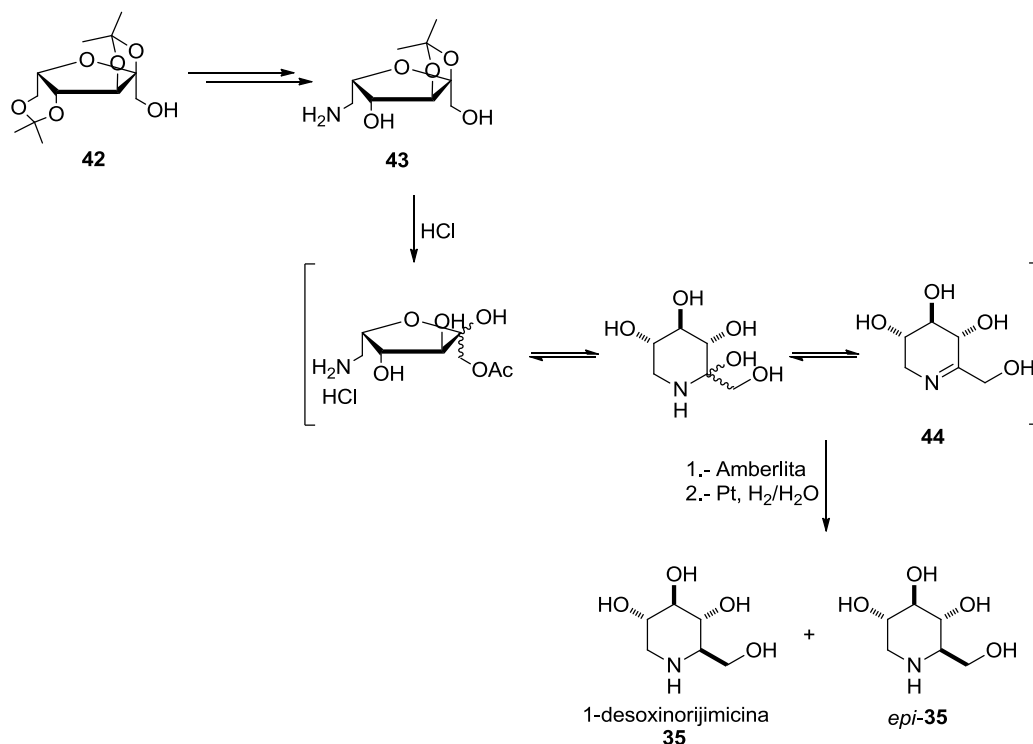
2.2.1 Orígenes y perspectiva histórica de la primera generación de iminoazúcares

Las primeras investigaciones en el campo de los iminoazúcares datan de la década de 1960 con los reportes de manera independiente por los grupos de investigación de Paulsen,¹⁰ Hanessian-Haskell¹¹ y Jones-Szarek¹² sobre la preparación de la 5-acetamido-5-desoxi-D-xilopiranososa **38**, la 5-acetamido-5-desoxi-L-arabinofuranosa **39** y la 5-acetamido-5-desoxi-D-ribofuranosa **40**, como los primeros compuestos representativos de los iminoazúcares (Esquema 20).



Esquema 20 Síntesis del primer iminoazúcar por Paulsen, Hanessian-Haskell y Jones-Szarek

En 1967, diez años antes de que se aislara de fuentes naturales, Paulsen reportó la primera síntesis total de la 1-desoxinorijimicina **35** usando el derivado de L-sorbose **42** como materia prima (Esquema 21); y aplicando un enfoque basado en la introducción de un grupo amino en C-5 para que, una vez que se hidrolice el acetal de C1 y C2, se lleve a cabo la ciclación intramolecular vía la formación de la imina **44**. Al reducir a la imina con H₂ sobre platino, Paulsen *et al* obtuvieron la 1-desoxinojirimicina **35** y su epímero *epi*-**35**.¹³



Esquema 21 Síntesis total de 1-DNJ

El compuesto **35** también se obtuvo de la reducción de la nojirimicina **34**, un compuesto aislado del caldo de cultivo de cepas de *Streptomyces* por Inouye y colaboradores.¹⁴ En ese tiempo, sustituir al oxígeno endocíclico en el azúcar por un heteroátomo (N, S, P) constituía un ejercicio académico; lo que verdaderamente atrajo el interés de la comunidad científica fue que, una década más tarde, los químicos de BAYER aislaron a la 1-desoxinojirimicina **35** de la fermentación de *Bacillus* y descubrieron su capacidad inhibitoria contra las α -glucosidasas.¹⁵ Este descubrimiento produjo un interés generalizado en la síntesis y la actividad biológica de los azúcares análogos con nitrógeno en lugar de oxígeno en el anillo y condujo al descubrimiento de un amplio rango de productos naturales relacionados entre 1975 y finales de la década de 1990. La gran variedad de actividades biológicas encontradas en estos compuestos y muchos de sus derivados se descubrieron debido a su potente actividad inhibitoria de glucosidasas,¹⁶ glucosil transferasas¹⁷ y fosforilasas.¹⁸

2.1.2 Síntesis de la isofagomina: un nuevo y potente inhibidor de glucosidasas

Muchos estudios de la actividad biológica de los iminoazúcares están centrados en su capacidad para inhibir glucosidasas. En un principio, el alcance y la especificidad de la inhibición se asociaron a la posición y la estereoquímica de los grupos hidroxilo de la molécula; sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que la configuración de los grupos hidroxilo de los iminoazúcares no es suficiente para predecir su capacidad en la inhibición enzimática. Estudios subsecuentes mostraron que las siguientes características de análogos básicos de azúcares son importantes para su poder de inhibición:

- i. La posición del centro básico,
- ii. La basicidad, la geometría y la distribución de carga de la posición anomérica,
- iii. El patrón de hidroxilación, tamaño del anillo y flexibilidad como determinantes para la especificidad,
- iv. Las interacciones de la aglicona con el sitio activo de la enzima,
- v. La formación de enlaces de hidrógeno con el ácido catálico

Estudios de modelado molecular realizados por el grupo de trabajo de Wong¹⁹ sugirieron que un buen inhibidor de glucosidasas debe tener una conformación de semi-silla con una carga positiva alrededor del centro anomérico y el heteroátomo del anillo, o una conformación de silla con una carga positiva y la misma orientación topológica de los grupos hidroxilo que el correspondiente monosacárido (Figura 11).

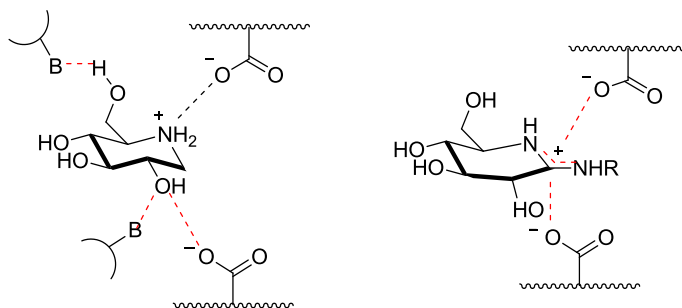


Figura 11 Modelos moleculares de las conformaciones de un inhibidor de glucosidasas eficaz

2.2.3 Diseño y síntesis de la isofagomina

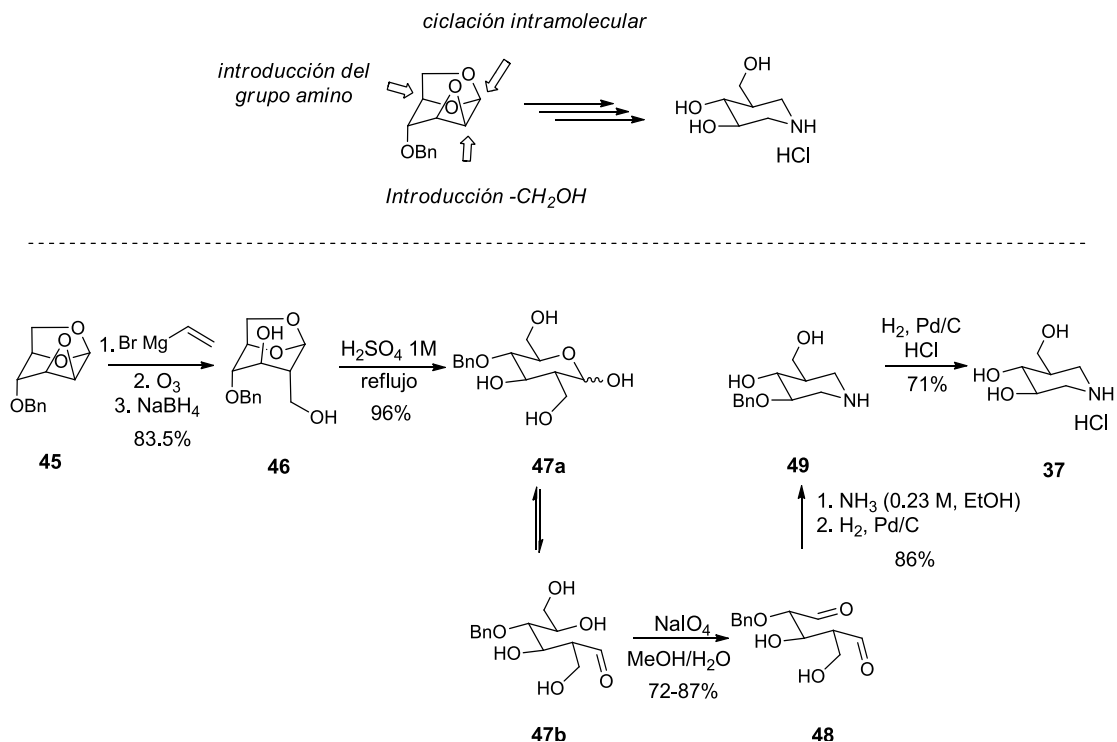
Encaminados hacia la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de enfermedades mediadas por carbohidratos, diversos grupos de investigación como aquellos liderados por Bols, Ichikawa y Nichimura desarrollaron una gama de azúcares miméticos inhibidores de las glucosidasas cuyas estructuras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

Bols concibió que ya que la escisión enzimática del glucósido resultaría en la formación del carbocatión **B**, un buen "mimic" del estado de transición sería un compuesto capaz de aceptar una carga positiva en la posición anomérica.²⁰ Basado en esta premisa, diseñó y sintetizó al análogo de la glucosa **37**, en el cual el átomo de oxígeno en el anillo se sustituyó por el carbono y el carbono anomérico se reemplazó por nitrógeno, además se eliminó el grupo hidroxilo en C2. La isofagomina **37** tiene la estructura general de la glucosa, es estable y capaz de aceptar una carga positiva en la posición anomérica (Figura 12).



Figura 12 Isofagomina: Inhibidor de glucosidasas diseñado por Bols

La síntesis de la isofagomina empezó con la apertura del epóxido **45** con bromuro de vinil magnesio a reflujo para producir al correspondiente compuesto vinílico, el cual después de una ozonólisis en etanol a 0 °C y la subsecuente reducción con NaBH₄ se convierte al alcohol primario **46**. La hidrólisis del acetal **46** en ácido sulfúrico produjo al diol vecinal **47b** (**47a** \rightleftharpoons **47b**) que se trató con cinco equivalentes de NaIO₄ a 45 °C para escindir el enlace entre C5 y C6; y producir al 1,5-dialdehído **48**. La formación del anillo piperidínico se logró mediante una aminación reductiva entre **48** y amoníaco etanólico. Durante el paso de reducción con H₂ y Pd/C no se llevó a cabo la remoción del grupo bencilo, por lo que este grupo se removió por hidrogenación en presencia de ácido clorhídrico para dar el clorhidrato de isofagomina **37** (Esquema 22).

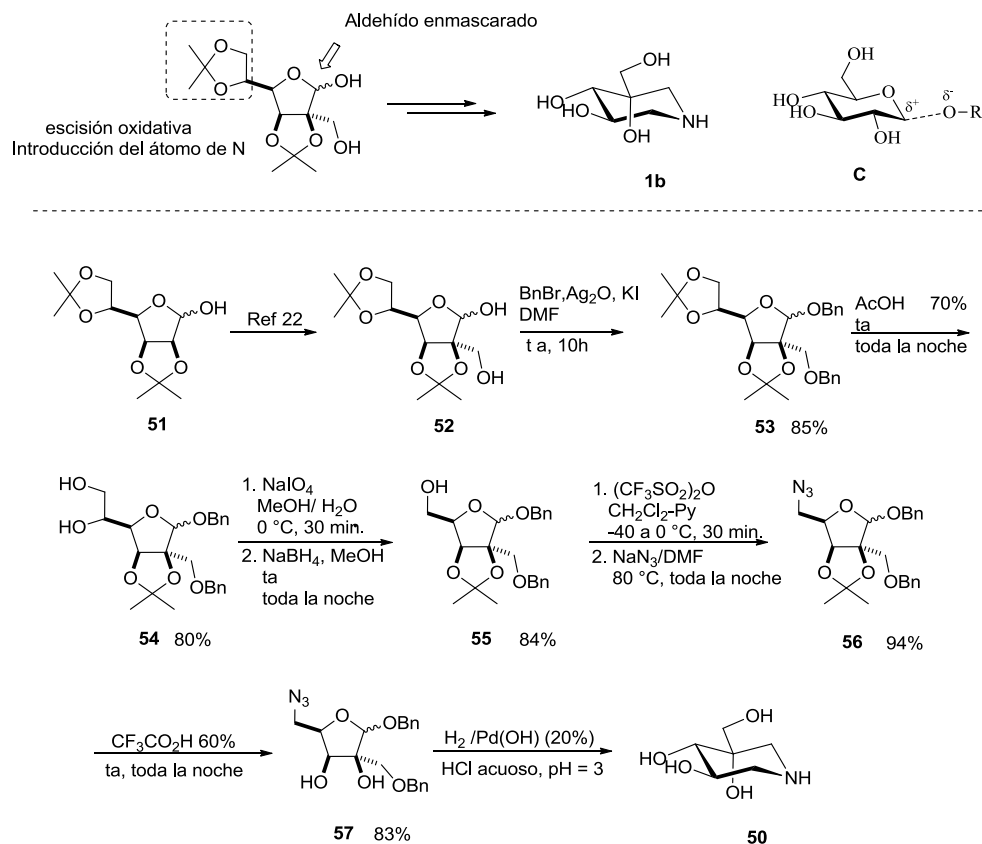


Esquema 22 Síntesis de la isofagomina

Bols reportó la síntesis total de la isofagomina y, además, diseñó al más potente inhibidor de β -glucosidasas conocido hasta entonces; ésto motivó al grupo de investigación de Ichikawa²¹ a reportar la síntesis del iminoazúcar **50**. Ichikawa se basó en la estructura del estado de transición **C** para generar una carga positiva sobre la posición anomérica que imite muy bien la ruptura del enlace glicídico y también para tener los grupos hidroxilo del azúcar con la correcta orientación topológica (Esquema 23).

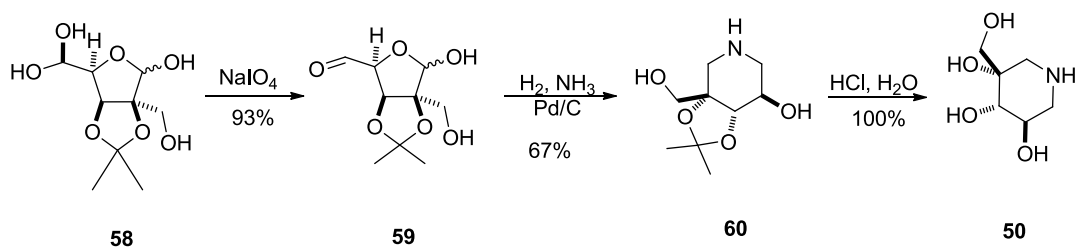
La síntesis comenzó con el derivado de D-manofuranosa **51**, el cual se convirtió al 2-C-(hidroximetil)-2,3:5,6-di-O-isopropiliden-D-manofuranosa **52** de acuerdo al procedimiento reportado por Ho.²² La bencilación de **52** rindió en un alto rendimiento el compuesto dibencilado **53** como una mezcla de anómeros (>9:1), el cual se hidrolizó selectivamente produciendo el diol vecinal **54**, que se escindió oxidativamente con peryodato de sodio y posteriormente se redujo con NaBH₄ para producir el alcohol primario **55**. La introducción del grupo amino se realizó mediante la conversión del alcohol primario en C-5 en el correspondiente triflato y con la subsecuente S_N2 con azida de sodio (NaN₃). La construcción del anillo piperidínico y la remoción de los grupos bencilo se llevaron

a cabo en un solo paso de hidrogenólisis en medio ácido (Esquema 23), obteniendo al análogo **50** de la isofagomina, al cual evaluaron como inhibidor de varias glucosidasas.



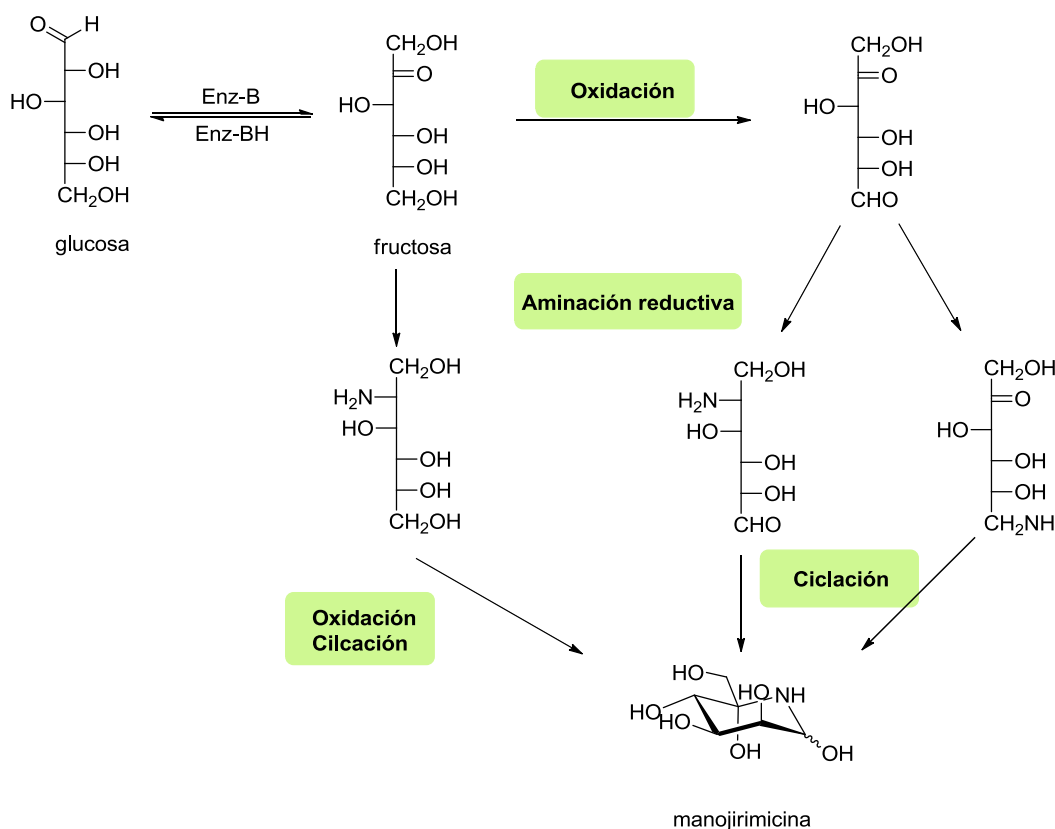
Esquema 23 Diseño y síntesis del análogo 5-hidroxi de la isofagomina **50**

Tiempo después Bols²³ y su equipo de trabajo reportaron la síntesis del análogo 5-hidroxi de la isofagomina **50**. La ruptura oxidativa de **58**, un derivado de la D-manosa con NaIO₄ dio el aldehído **59**, el cual mediante una aminación reductiva produjo el derivado **60** en un 67% de rendimiento. La hidrólisis ácida de **60** rindió el clorhidrato de **50** en un rendimiento cuantitativo (Esquema 24).



Esquema 24 Síntesis de **50** por Bols

La estrecha relación estructural entre los iminoazúcares y los azúcares "verdaderos" ha sugerido el uso de carbohidratos ampliamente disponibles como materia para la síntesis de sus análogos nitrogenados. Este es de hecho el camino a través de la cual la naturaleza efectúa la biosíntesis de iminoazúcares de origen natural. Por ejemplo la biosíntesis de la manojirimicina se produce a partir de D-fructosa (Esquema 25).²⁴ En este esquema, el grupo hidroxilo primario de la fructosa se oxida a aldehído, la función amino se introduce mediante aminación reductiva de uno de los dos grupos carbonilo, y la ciclación se produce por ataque nucleofílico de la amina al grupo carbonilo, con la formación de una hemiaminal.

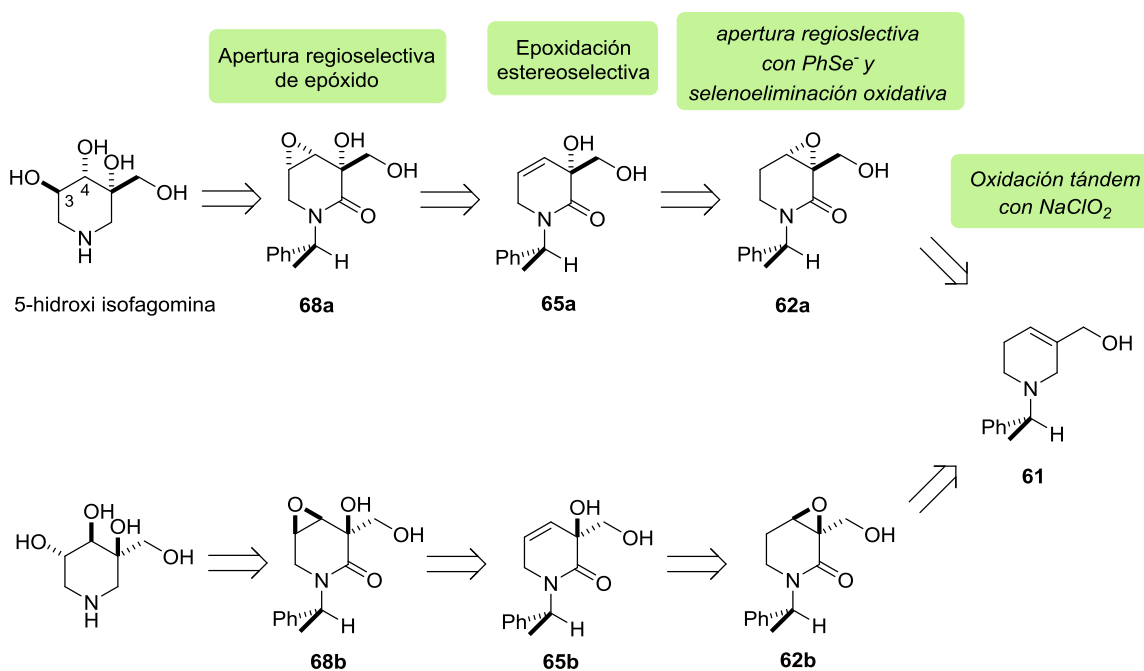


Esquema 25 Conversión de glucosa a manojirimicina

Los procedimientos sintéticos para convertir carbohidratos en iminoazúcares requieren, en general, de los mismos pasos que se muestran en el enfoque biosintético: la introducción de una función amino y la ciclación subsiguiente. Ya que la utilización del acervo quiral significa cambiar la materia prima para cada síntesis, es más conveniente diseñar un precursor común para la síntesis de varios derivados.

2.5 Discusión de resultados

Planeamos lograr la síntesis enantiopura de ambos enantiómeros de **50** empleando el siguiente plan retrosintético:



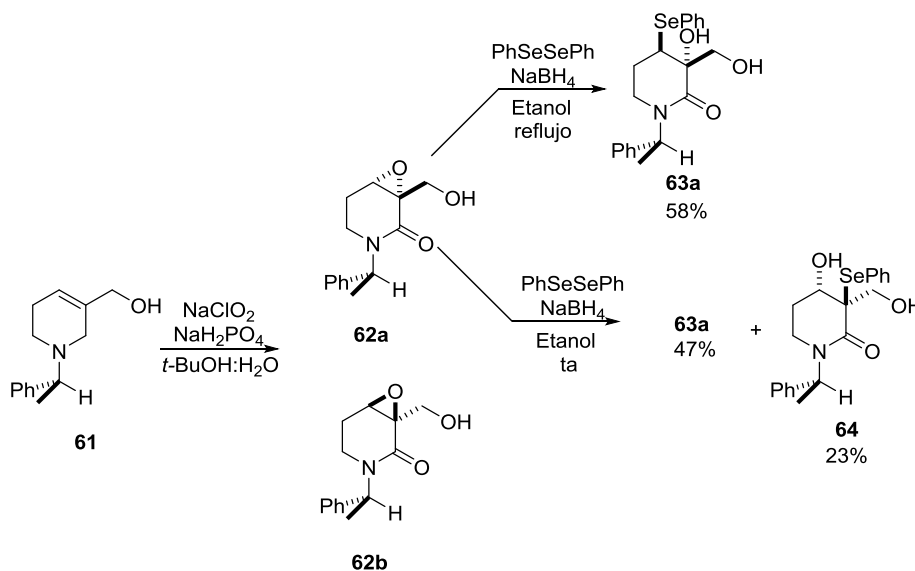
Esquema 27 Plan retrosintético

Dado que los grupos hidroxilo de las posiciones *C3* y *C4* se orientan *trans* tendremos acceso a esta estereoquímica a través de la hidrólisis del epóxido **68a**, el cual provendrá del correspondiente alcohol alílico **65a**, mismo que se preparará por medio de la apertura del anillo oxiránico en la amida glicídica **62a** con difenildiselenuro y la subsecuente seleno-eliminación oxidativa, todo esto con el fin de funcionalizar la posición 3 con la estereoquímica correcta. La epoxiamida **62a** se preparará empleando el protocolo de doble oxidación tandem de alilaminas terciarias con NaClO_2 sobre la alipiperidina **69** derivada de la (*S*)-FEA, de acuerdo con lo reportado por nuestro grupo de investigación. Esta reacción se presenta como una de las reacciones clave en nuestro enfoque sintético, ya que no solamente permitiría la incorporación directa del grupo hidroxilo en la posición *C5*, sino que también permitiría llevar a cabo transformaciones químicas

estereoselectivas posteriores en el fragmento que facilitarían la incorporación estereocontrolada de ambos grupos hidroxilo en las posiciones C3 y C4. Para sintetizar *ent*-**50** se llevarán a cabo la misma secuencia de reacciones pero con la 2,3-epoxiamida **62b**

Fue necesario iniciar este proyecto escalando la reacción de **61** → **62a** + **62b**; ya que originalmente esta reacción fue desarrollada en una escala de 100 mg.²⁵ Después de examinar numerosas condiciones de reacción, encontramos que 6.4 equivalentes de NaClO₂ en una mezcla de *t*-BuOH/H₂O (7/6) a temperatura ambiente son las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo la reacción a una escala de 10 g (80% de rendimiento). Una vez que contamos con suficiente cantidad de las amidas glicídicas **62a** y **62b**, llevamos a cabo los experimentos iniciales con **62a** que es el diastereoisómero que posee la estereoquímica correcta en la posición C5.

Se llevó a cabo la apertura del anillo oxiránico de **62a** con el ión fenil selenuro (PhSe[⊖]) generado *in situ* a partir de difenil-diselenuro (PhSeSePh) y borohidruro de sodio (NaBH₄) en una disolución etanólica, logrando obtener el β-hidroxiselenuro **63a**. La apertura del anillo oxiránico a reflujo transcurre de forma regioselectiva observándose la incorporación del grupo PhSe en el carbono menos sustituido (Esquema 28). En aras de optimizar el rendimiento se llevaron a cabo ensayos a baja temperatura, sin embargo la reacción no procede a temperaturas inferiores a 10 °C, y a temperatura ambiente se obtienen ambos regioisómeros en una relación 2:1.



Esquema 28 Síntesis del β-hidroxiselenuro **63a**

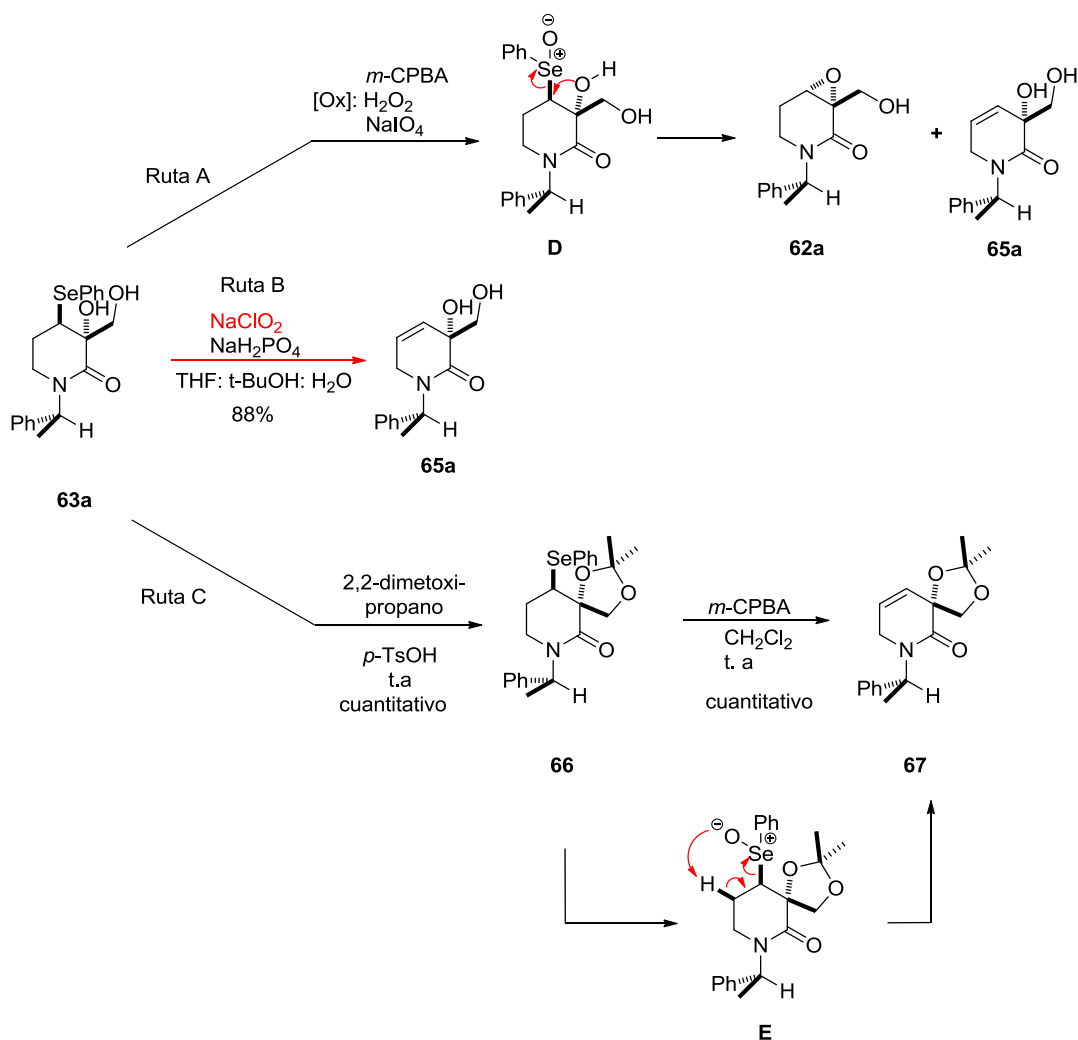
El β -hidroxiselenuro **63a** se oxidó con *m*-CPBA para obtener el alcohol alílico **65a**. Desafortunadamente, la formación de **65a** se observó en un rendimiento similar al de la epoxiamida **63a** (Tabla 2, ensayo 1). Se emplearon otros agentes oxidantes, tales como el H_2O_2 y NaIO_4 y se obtuvieron peores resultados. Por ejemplo, cuando se empleó H_2O_2 , obtuvimos en un rendimiento cuantitativo a la epoxiamida **63a** (Tabla 2, ensayo 2). Por otro lado, el uso de NaIO_4 resultó en productos de degradación (Tabla 2, ensayo 3). Evidentemente, los agentes oxidantes utilizados llevan a cabo la formación del selenóxido **D**. La formación de la epoxiamida **62a** se debe a que el desplazamiento $\text{S}_{\text{N}}2$ del ión fenilselenóxido por grupo hidroxilo colocado en C5 es más rápido que la esperada eliminación *syn* (Esquema 29, Ruta A).

Se decidió proteger al β -hidroxifenilselenuro **63a** con 2,2-dimetoxipropano empleando cantidades catalíticas de *p*-TsOH, obteniendo así el 1,3-dioxolano **66**. Se llevó a cabo la selenoeliminación oxidativa de **66** con ácido *m*-CPB en las mismas condiciones de reacción utilizadas para **63a** (ensayo 4), observando exclusivamente la formación de **67** (Esquema 29, Ruta C). Se inhibió la formación de la epoxiamida **62a**; sin embargo, consideramos que la protección y la eventual desprotección son dos procedimientos innecesarios que no sólo merman el rendimiento global sino que erosionan el espíritu autosustentable de este enfoque. Entonces, intuitivamente decidimos usar NaClO_2 como agente oxidante para llevar a cabo la eliminación-*syn* de **63a**.

La seleno-eliminación oxidativa se llevó a cabo con NaClO_2 como agente oxidante y NaH_2PO_4 para garantizar un medio ligeramente ácido que acentúe la capacidad oxidante del clorito de sodio. Los primeros ensayos, se detuvieron una vez que observamos la desaparición de la materia prima por TLC; sin embargo, el análisis por RMN de ^1H del crudo de reacción no reveló la existencia de hidrógenos vinílicos como era de esperarse; en su lugar se observó la permanencia de los hidrógenos aromáticos del grupo $-\text{SePh}$.

Frecuentemente el grupo PhSe se oxida hacia el selenóxido correspondiente y pocas veces éste se aísla debido a la eliminación espontánea y la consecuente formación directa del alqueno, incluso a bajas temperaturas; sólo en algunos casos se necesita un incremento de la temperatura de reacción. En nuestro caso llevar la reacción a reflujo fue necesario para lograr la

eliminación *syn* del selenóxido, obteniendo exclusivamente el alcohol alílico **65a** en un 88% de rendimiento (Tabla 2, ensayo 5).



Esquema 29 Selenoeliminación oxidativa

Ensayo	sustrato	Oxidante	Condiciones	62a	67	62a
1	63a	<i>m</i> -CPBA (1.2 equiv)	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 4h	36%		39%
2	63a	H ₂ O ₂ (10 equiv)	EtOH/THF, 0 °C			99%
3	63a	NaIO ₄ (5 equiv)	THF/H ₂ O, ta, 30 min			
4	66	<i>m</i> -CPBA (1.2 equiv)	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 4h		85%	
5	66	NaClO ₂ (2.5 equiv)	<i>t</i> -BuOH/THF/H ₂ O ta \rightarrow reflujo, 30 min	88%		

Tabla 2. Condiciones ensayadas para eliminar oxidativamente.

El siguiente objetivo en la síntesis fue preparar **68a** vía la epoxidación estereoselectiva del alcohol alílico **65a**. Para este fin seleccionamos al dimetildioxirano (DMDO), el cual se genera *in situ* de la oxidación de acetona con peroximonosulfato de potasio (Oxone®) sustancias inocuas y baratas que preservan el enfoque amigable con el ambiente de nuestra propuesta sintética. Se trató a **65a** con Oxone®, acetona y bicarbonato de sodio; y después 48 horas a temperatura ambiente, el epóxido esperado **68a** se obtuvo en un 80% de rendimiento como un solo diastereoisómero.

Determinamos la configuración del epóxido **68a** a través del experimento bidimensional de RMN, NOESY y observamos el acoplamiento espacial entre los hidrógenos del metileno exocíclico, H7 y H7' y los hidrógenos base del epóxido, lo cual evidenció que la epoxidación trascurrió con una completa diastereoselectividad *syn* con respecto al OH de C5 (Figura 13).

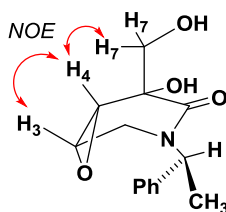
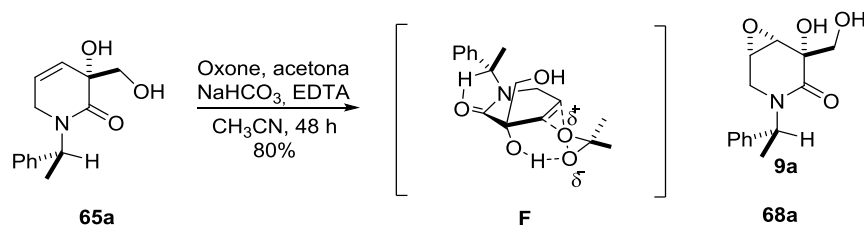
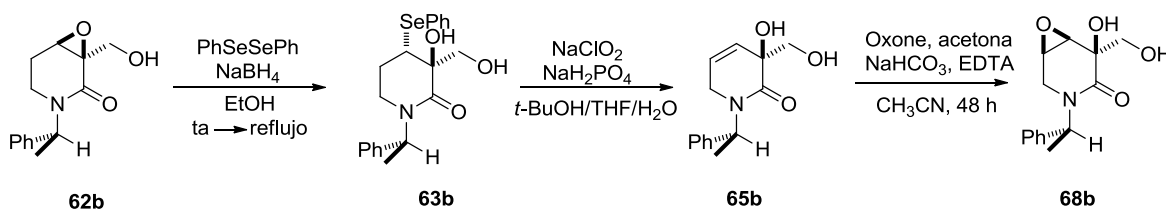


Figura 13 Acoplamientos H-H observados en RMN-NOESY

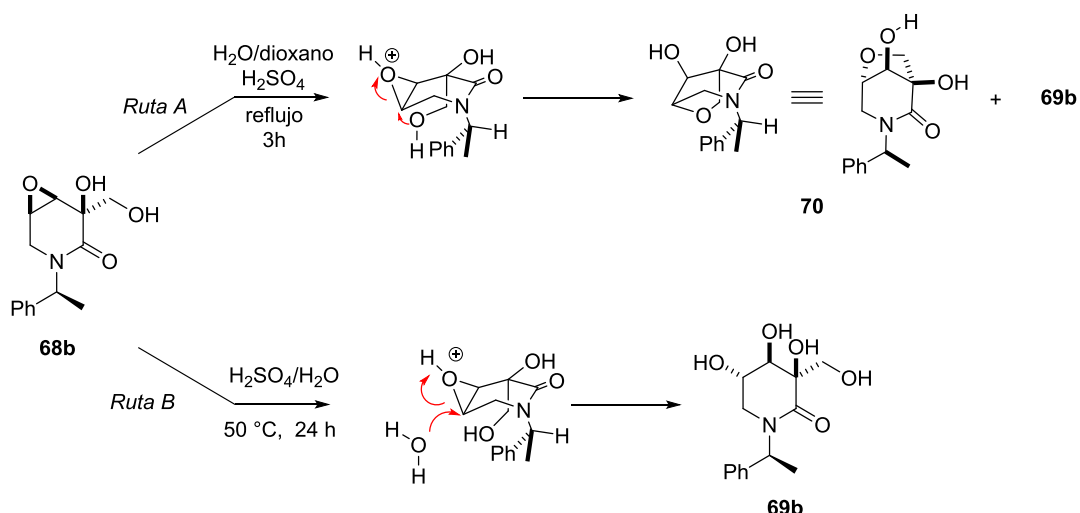
La absoluta diastereoselectividad en la reacción de epoxidación puede ser entendida vía la selectividad facial controlada por el grupo hidroxilo adyacente, donde no solo la interacción de puente de hidrógeno entre el hidroxilo en C5 y el oxígeno de DMDO esta involucrado, sino también una interacción atractiva adicional entre el hidrógeno bencílico H_α y el oxígeno del carbonilo de amida (interacción C-H...O) debe estar involucrada y entonces debe ejercer un control conformacional para el intermediario clave **F** (descrito en el Esquema 30).

**Esquema 30** Curso estereoquímico de la epoxidación de **65a**

Teniendo un protocolo eficiente y diastereoselectivo para obtener al alcohol alílico **65a**, procedimos a aplicarlo a la amida glicídica **62b** para preparar al epóxido **68b**.

**Esquema 31** Síntesis del epóxido **68b**

Sabiendo que el anillo oxiránico reacciona con agua en medio ácido para formar glicoles de estereoquímica *anti*, nos dimos a la tarea de buscar las condiciones adecuadas para la apertura de **68a** y **68b**, que nos permitirían acceder a la configuración absoluta deseada. El primer ensayo realizado consistió en tratar al epóxido **68b** en una mezcla de H₂O:1,4-dioxano:H₂SO₄ por un periodo de 3 horas. Como podía preverse (Esquema 32, Ruta A), además del producto deseado, observamos la formación del bíciclo **70**. A esta temperatura de reacción los factores termodinámicos así como la estereoquímica inherente de **68b** en la que el -OH primario y el epóxido se encuentran *anti*, promueven la apertura intramolecular del epóxido en la posición C3.



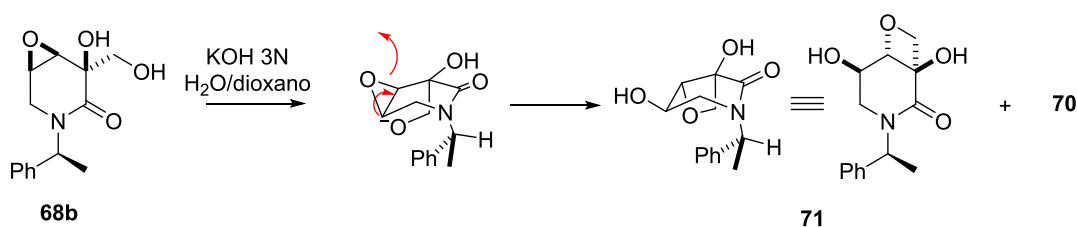
Esquema 32 Hidrólisis ácida del epóxido **68b**

Una reacción química puede proceder de forma cinética o termodinámica controlando variables como la temperatura y la concentración. Para dirigir el curso de la reacción hacia la formación del tetra-ol **69b**, se realizaron dos modificaciones al protocolo inicial: (i) prescindimos del 1,4-dioxano y sólo empleamos $\text{H}_2\text{O}:\text{H}_2\text{SO}_4$ como medio de reacción pensando que una mayor cantidad de agua competiría como nucleófilo con el grupo hidroxilo; (ii) llevamos a cabo la reacción a temperatura ambiente. Después de 24 horas de reacción no se observó la formación de producto alguno y recuperamos la materia prima **68b**. Controlando la temperatura a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 24 horas (Esquema 32, Ruta B) observamos exclusivamente la formación del tetra-ol **69b**.

También se llevaron a cabo ensayos de apertura del epóxido en medio básico usando KOH. En todos los ensayos realizados se observó la formación del biciclo **71** como producto predominante. Se ensayaron las condiciones básicas de hidrólisis esperando una regioselectividad opuesta a la observada en las condiciones ácidas. El primer experimento realizado con KOH 6N, generó como único producto al oxetano **71** (Tabla 3, ensayos 1 y 2) lo que nos motivó a realizar más ensayos para dirigir la reacción hacia la apertura de **68b** mediada por el ión hidróxido ($^{\ominus}\text{OH}$), y no por el grupo hidroxilo del alcohol primario.

Parece que el ión hidróxido actúa como una base frente al alcohol primario en **68b**, extrayendo el protón y formando al correspondiente alcóxido, que ataca nucleofílicamente a $\text{C}4$, formando al

oxetano **71**. La reacción se llevó a cabo en 1,4-dioxano como disolvente con el propósito de atenuar el carácter básico del ión hidróxido y después de 48 horas se observó el compuesto **71** como único producto (Tabla 3, ensayo 8). Entonces probamos la apertura del epóxido con agua, que es un nucleófilo con un carácter menos básico que el ión hidróxido; desafortunadamente luego de ensayar varias temperaturas (de temperatura ambiente a temperatura de reflujo) sólo se observó la persistencia de la materia prima (Tabla 3, ensayo 9).

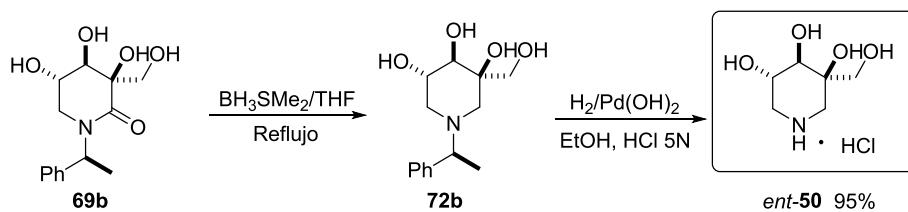


Esquema 33 Hidrólisis básica del epóxido **68b**

Ensayo	Condiciones	Temp °C	Tiempo (h)	69b	70	71
1	H ₂ SO ₄ (H ₂ O, 1,4-dioxano)	reflujo	3	41%	45%
2	H ₂ SO ₄ (1.7 M, H ₂ O)	25	24
3	H ₂ SO ₄ (1.7 M, H ₂ O)	40	24
4	H ₂ SO ₄ (1.7 M, H ₂ O)	50	24	90%
5	H ₂ SO ₄ (1.7 M, H ₂ O)	60	24	76%	12%
6	KOH 6N	25	3	87%
7	KOH 0.5 N	25	12	11%	75%
8	KOH (1,4-dioxano)	25	48	75%
9	H ₂ O	reflujo	48

Tabla 3. Hidrólisis del epóxido **68b**

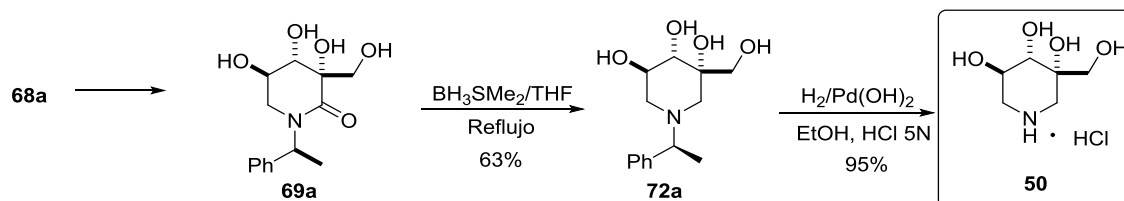
Posteriormente, se llevó a cabo la reducción de la piperidona **69b** a la piperidina correspondiente **72b** empleando sulfuro de dimetilborano (BH₃SMe₂) en THF. Finalmente, se llevó a cabo la remoción del auxiliar quiral mediante hidrogenación catalítica (H₂-Pd(OH)₂/C) para obtener el compuesto *ent*-**50** (Esquema 34).²⁶



$[\alpha]_{\text{D}} = +23.0$ (c 1.0, MeOH)
 Ref 26 $[\alpha]_{\text{D}} = +33.7$ (c 0.95, EtOH)

Esquema 34 Síntesis de ent-50

Teniendo bien establecida la metodología para abrir regioselectivamente al epóxido, reducir el grupo carbonilo y remover el auxiliar quiral, llevamos a cabo esta serie de reacciones con **68a** para obtener el compuesto **50** un potente inhibidor de glucosidasas (Esquema 35). Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados por Ichikawa *et al.*²¹



$[\alpha]_{\text{D}} = -26.6$ (c 1.0, EtOH)
 Ref 27 $[\alpha]_{\text{D}} = -22.7$ (c 1.0, EtOH)

Esquema 35 Síntesis de la 5-hidroxiisofagomina 50

2.6 Conclusiones

En este trabajo se reportó la aplicación del nuevo método de oxidación tándem de aminas alílicas terciarias a sus correspondientes amidas glicídicas usando NaClO_2 como agente oxidante, en la síntesis enantiopura de un potente inhibidor de glucosidasas. La síntesis se llevó a cabo en condiciones libres de metales pesados por lo que constituye una síntesis amigable con el ambiente. Adicionalmente, se prescinde del uso de grupos protectores. Por tanto consideramos que esta estrategia, alternativa a las establecidas para la síntesis de este tipo de productos biológicamente activos, representa un buen intento para desarrollar síntesis orgánica sustentable.

2.7 Parte experimental

Síntesis de 2,3-epoxyamidas **62a** y **62b**

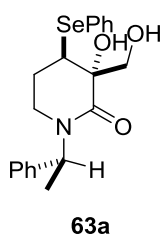
La alilpiperidina **61** (10.0 g, 46.0 mmol) y el $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (63.5 g, 0.460 mol) se disolvieron en 600 mL de una mezcla de *t*-BuOH/THF/ H_2O (7:3:3) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que el NaH_2PO_4 se disolvió completamente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó 2-metil-2-buteno (390 mL), y luego NaClO_2 disuelto en H_2O (33.3 g, 36.8 mol). La mezcla de reacción se agitó por 12 horas, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron por gravedad y el disolvente se removió a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano/EtOAc 2:1) y produjo 3.55 g de **62a** y 5.5 g de **62b** (80% de rendimiento combinado).

Procedimiento general para la apertura del anillo oxiránico de las amidas glicídicas con fenilselenuro.

A una disolución de difenildiselenuro (2.65 g, 8.5 mmol) en etanol absoluto (100 mL) a 0 °C se adicionó NaBH_4 (1.34 g, 35.4 mmol) en pequeñas porciones; conforme se adiciona el agente reductor se observa una decoloración de la disolución que en un principio es amarilla intensa, y

llega a ser incolora. Ésta disolución se mantiene en agitación durante 15 minutos y después se añadió vía cánula la epoxiamida **62a** (3.5 g, 14.2 mmol) disuelta en etanol absoluto (10 mL). La disolución se torna ligeramente amarilla y se lleva a reflujo hasta que la materia prima se consumió (2 horas). El disolvente se evaporó, se añadió agua (70 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 70); las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por columna cromatográfica (SiO₂, hexano/EtOAc 40:60) y produjo

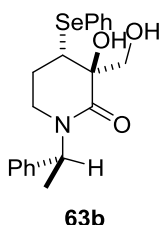
63a.



(3R,4R)-3-Hidroxi-3-(hidroximetil)-1-((S)-1-feniletíl)-4-(fenilselenil)piperidin-2-

ona (63a). Se obtuvieron 3.32 g de un sólido blanco (58%). Pf: 91-92 °C; $[\alpha]_D^{25} = -131.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); 1.94 (ddt, $J = 14.0, 7.0, 5.0$ Hz, 1H); 2.39 (m, 1H), 2.74 (dt, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.36 (ddd, $J = 14.0, 8.5, 5.5$ Hz, 1H); 3.56 (dd, $J = 7.5, 3.5$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 11.0$ Hz,

1H), 3.96 (b, 1H), 4.18 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.61 (sa, 1H), 6.0 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.28 (m, 8H), 7.57 (m, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 15.2, 24.9, 39.1, 46.0, 50.3, 67.7, 73.5, 127.3, 127.6, 128.1, 128.6, 129.4, 134.8, 139.4, 171.5; HRMS-FAB m/z [M+H]⁺¹ 406.09170 (calculado 406.09214 para C₂₀H₂₄NO₃Se).



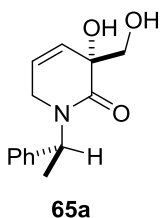
(3S,4S)-3-Hidroxi-3-(hidroximetil)-1-((S)-1-feniletíl)-4-(fenilselenil)piperidin-2-

ona (63b). Se obtuvieron 5.48 g de un aceite ligeramente amarillo (61%). $[\alpha]_D^{25} = +15.5$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); 1.95 (dddd, $J = 14.5, 9.0, 7.0, 5.5$ Hz, 1H); 2.38 (dddd, $J = 14.5, 7.0, 5.5, 3.5$ Hz, 1H),

2.90 (ddd, $J = 12.5, 7.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.01 (ddd, $J = 12.5, 7.0, 5.5$ Hz, 1H), 3.56 (br, 1H), 3.58 (dd, $J = 9.0, 3.5$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.35 (sa, 1H), 5.96 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.37 (m, 2H), 7.54 (m, 2H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 15.0, 25.8, 39.9, 46.0, 50.9, 67.9, 74.0, 127.3, 127.7, 128.1, 128.6, 129.3, 134.9, 139.2, 171.5; HRMS-FAB m/z [M+H]⁺¹ 406.09203 (calculado 406.09214 para C₂₀H₂₄NO₃Se).

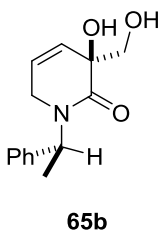
Procedimiento general para llevar a cabo la selenóxido-eliminación con NaClO₂

A una disolución del β-hidroxi fenilselenuro **63a** (3.0 g, 7.4 mmol) y NaH₂PO₄·H₂O (10.2 g, 74.1 mmol) disueltos en 100 mL de una mezcla de *t*-BuOH/H₂O (1:1) a temperatura ambiente, se añadió NaClO₂ (2.01 g, 17.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 20 minutos a temperatura ambiente y después se llevó a reflujo hasta que el color amarillo de la disolución desapareció (20 minutos). Las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 mL), y las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron por gravedad y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexanos/EtOAc 40:60) y rindió al alcohol alílico **65a**.



(R)-3-Hidroxi-3-(hidroximetil)-1-((S)-1-feniletíl)-1,6-dihidropiridin-2(3H)-ona

(65a). Se obtuvieron 1.61 g de un sólido blanco (88%). Pf: 95-96 °C; $[\alpha]_D^{25} = -291.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.58 (d, $J = 7.0$, 3H), 2.86 (b, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 4.12 (sa, 1H), 5.88 (m, 2H), 6.09 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 15.9, 42.2, 50.6, 68.6, 70.9, 124.2, 127.0, 127.3, 127.7, 128.7, 139.2, 171.0; HRMS-FAB m/z [M+H]⁺ 248.12840 (calculado 248.12867 para C₁₄H₁₈NO₃).

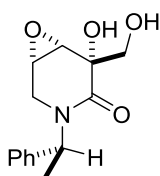


(S)-3-Hidroxi-3-(hidroximetil)-1-((S)-1-feniletíl)-1,6-dihidropiridin-2(3H)-ona

(65b). Se obtuvieron 2.2 g de un aceite amarillo (90%). $[\alpha]_D^{25} = -171.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.56 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 3.29 (sa, 1H), 3.32 (dt, $J = 18.5, 2.5$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $J = 4.0, 1.0$ Hz, 1H), 3.66 (dd, $J = 4.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.4 (sa, 1H), 5.83 (ddd, $J = 10.0, 2.5, 1.0$ Hz, 2H), 5.90 (ddd, $J = 10.0, 4.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.05 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.31 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 15.0, 42.7, 51.0, 68.7, 71.0, 124.2, 127.1, 127.4, 127.8, 128.7, 139.0, 170.9.

Procedimiento general para la epoxidación estereoselectiva seguida de la apertura de anillo del epóxido y de la reducción del carbonilo de amida

A una disolución de **65a** (1.5 g, 6.1 mmol) en 45 mL de CH₃CN, se adicionaron EDTA (4 x 10⁻⁴ M, 30.5 mL) y acetona (5.2 mL) a 0 °C. A esta disolución se añadió una mezcla de Oxone ® (18.4 g, 30.0 mmol) y NaHCO₃ (3.9 g, 46.0 mmol) por 1.5 horas. El baño de hielo se retiró una vez que la adición terminó, y la mezcla de reacción se agitó por 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 mL), la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron por gravedad. El disolvente se evaporó a presión reducida, rindiendo exclusivamente al epóxido **68a**, el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin una posterior purificación.



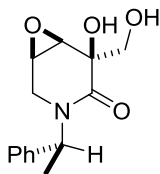
68a

(1S,5S,6S)-5-Hidroxi-5-(hidroximetil)-3-((S)-1-feniletíl)-7-oxa-3-

azabicyclo[4.1.0]heptan-4-ona (68a). Se obtuvieron 1.34 g de un sólido

ligeramente amarillo (84%). Pf: 177-182 °C; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); 2.26 (br, 1H), 3.44 (m, 2H); 3.56 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.75 (m, 2H),

3.77 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.4 (sa, 1H), 5.95 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 16.7, 40.1, 49.3, 51.2, 54.7, 66.6, 75.1, 127.0, 127.6, 128.7, 138.5, 170.0.



68b

(1R,5R,6R)-5-Hidroxi-5-(hidroximetil)-3-((S)-1-feniletíl)-7-oxa-3-

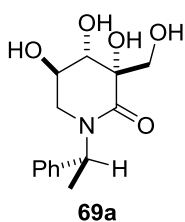
azabicyclo[4.1.0]heptan-4-ona (68b). Se obtuvieron 1.85 g de un sólido

ligeramente amarillo (87%). Pf: 162-163 °C; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); 2.52 (br, 1H), 3.08 (dd, *J* = 15.5, 1.5 Hz, 1H); 3.43 (m, 2H), 3.60 (dd,

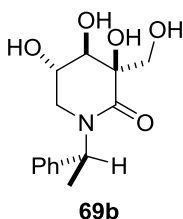
J = 4.0, 1.0 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.4 (sa, 1H), 5.84 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 14.4, 41.2, 49.2, 52.1, 55.1, 66.4, 75.3, 127.4, 127.8, 128.8, 138.8, 169.7.

El crudo de reacción del epóxido **68a** (1.0 g, 3.79 mmol) se disolvió en 67 mL de H₂SO₄ (1.7 M) a 0 °C. La mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 24 horas antes de añadir EtOAc (50 mL). Las fases se separaron, y la fase acuosa fue extraída con EtOAc (10 x 50 mL). Las fases orgánicas

fueron secadas con NaSO₄ y concentradas a presión reducida para dar al tetra-ol **69a** como un sólido blanco, el cual fue usado directamente en el siguiente paso sin una posterior purificación.

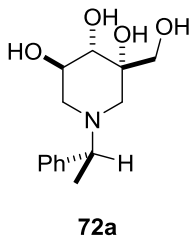


(3S,4S,5R)-3,4,5-Trihidroxi-3-(hidroximetil)-1-((S)-1-feniletíl)piperidin-2-ona (69a). Se obtuvieron 0.96 g de un sólido ligeramente amarillo (90%). Pf: 162-165 °C; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.97 (m, 2H), 3.67 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.75 (td, *J* = 9.0, 5.5 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.92 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H); RMN ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 15.9, 45.6, 51.9, 64.1, 67.1, 72.5, 76.6, 128.1, 128.6, 129.6, 141.1, 172.3.



(3R,4R,5S)-3,4,5-Trihidroxi-3-(hidroximetil)-1-((S)-1-feniletíl)piperidin-2-ona (69b). Se obtuvieron 1.47 g de un sólido ligeramente amarillo (92%). Pf: 170-171 °C; RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1.53 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); 2.43 (dd, *J* = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H); 3.64 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.89 (td, *J* = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.89 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 15.0, 46.1, 52.3, 64.4, 67.3, 72.5, 76.5, 128.6, 128.7, 129.6, 140.4, 172.3.

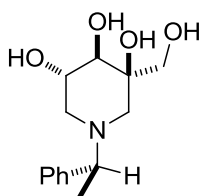
A una disolución del crudo de la tetra-hidroxipiperidona **69a** en THF anhidro (25 mL) a temperatura de reflujo se añadió gota a gota BH₃SMe₂ (2.69 mL, 28.4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó por 3 h antes de enfriarla a 0° y añadirle MeOH gota a gota hasta que no se produzca burbujeo alguno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. El disolvente se removió a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc /MeOH 85:15) obteniéndose a la polihidroxipiperidina **72a**.



(3S,4S,5R)-3-(Hidroximetil)-1-((S)-1-feniletíl)piperidine-3,4,5-triol (72a). Se obtuvieron 0.57 g de un aceite ligeramente amarillo (75%). [α]_D²⁵ = -39.1 (*c* = 1.0, MeOH); RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.81 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 12.0, 2.5 Hz, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 11.0, 5.5, 2.5, 1H), 3.13 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.61 (c, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.78 (ddd, *J* = 10.5, 9.0, 5.5 Hz, 1H), 7.27 (m, 5H); RMN ¹³C

(125 MHz, CD₃OD) δ 19.1, 56.6, 57.1, 65.0, 65.7, 70.9, 74.2, 76.2, 128.2, 128.9, 129.3, 143.1;

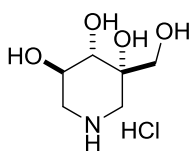
HRMS-FAB m/z [M+H]⁺ 268.15536 (calculado 268.15488 para C₁₄H₂₂NO₄).



72b

(3R,4R,5S)-3-(Hidroximetil)-1-((S)-1-feniletíl)piperidina-3,4,5-triol (72b). Se obtuvieron 1.23 g de un aceite ligeramente amarillo (82%). $[\alpha]_D^{25} = +16.0$ ($c = 0.97$, MeOH); RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.72 (t, 10.5 Hz, 1H), 2.12 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.93 (ddd $J = 10.5, 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 12.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.15 (d, $J = 9.0$, 1H), 3.50(d, $J = 11.0$ Hz, 1H),

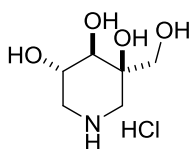
3.52 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.54 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J = 14.0, 9.0, 5.0$ Hz, 1H), 7.38 (m, 5H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₃OD) δ 19.6, 56.5, 57.8, 65.1, 65.8, 70.9, 74.3, 76.3, 128.2, 128.9, 129.3, 143.9; HRMS-FAB m/z [M+H]⁺ 268.15448 (calculado 268.15488 para C₁₄H₂₂NO₄).



50

(3S,4S,5R)-3-(Hidroximetil)piperidina-3,4,5-triol (50). A una suspensión de Pd(OH)₂ sobre carbon activado (20%, 123 mg) y **72a** (0.050 g, 1.87 mmol) en etanol (5 mL) se añadieron 8 gotas de HCl 5N. La mezcla de reacción fue puesta bajo atmósfera de hidrógeno (100 psi). Después de 72 h la reacción se

desgaseó, se filtró con Celite (etanol como eluyente) y se concentró al vacío para dar al tetraol **2** como un aceite ligeramente amarillo $[\alpha]_D^{25} = -25.6$ ($c = 1.0$, MeOH); lit.²¹ = -22.7 ($c = 1$, EtOH). Los valores de RMN coinciden con aquellos reportados en la literatura.²¹



ent-50

Ent-50 aceite amarillo, rendimiento cuantitativo. $[\alpha]_D^{26} = +23.0$ ($c = 1.0$, MeOH); Ref 64 +33.7 ($c 0.95$, MeOH).

2.8 Referencias

1. Gruber, E. *Papier* **1976**, 30, 533.
2. Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 340 y referencias citadas.
3. Koshland, D. E. *Biol Rev.* **1953**, 28, 416.
4. Conchie, J.; Hay, A. J.; Strachan, I.; Levvy, G. A. *Biochem. J.* **1967**, 102, 929.
5. Lai, H.-Y.; Axelrod, B. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1973**, 54, 463.
6. (a) Fellows, L. E. *Pestic. Sci.* **1986**, 17, 602; (b) Fellows, L. E.; Kite, G. C.; Nash, R. J.; Simmonds, M. S. J.; Scofield, A. M. *Plant Nitrogen Metabolism* (Eds: J. E. Poulton, J. T. Romeo, E. E. Conn), **1989**, Plenum Press, New York, pp. 395-427; (d) M. S. J. Simmonds, L. E. Fellows, W. M. Blaney in *New Crops for Food and Industry* (Eds.: G. Wickens, N. Haq, P. Day), **1989**, Groom Helm, Inglaterra, pp. 365-377.
7. Compain P.; Martin O. R. *Iminosugars: From synthesis to therapeutic applications* 1^{er} Ed. John Wiley & Sons **2007**, 1.
8. Winchester, B.G. *Tetrahedron Asymmetry.* **2009**, 20, 645.
9. Horne G.; Wilson F. X.; Tinsley J.; Williams D. H.; Storer R. *Drug Discovery Today*, **2011**, 16, 107.
10. Paulsen H. *Angew. Chem.* **1962**, 74, 901; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 1,454.
11. Hanessian S.; Haskell T. H. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2604.
12. Jones J. K. N.; Turner J. C. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 4699; J. K. N. Jones, W A. Szarek, *Can. J. Chem.* **1963**, 41, 636.
13. (a) Paulsen, H. *Angew. Chem.* **1966**, 78, 501; *Angew Chem. Int Ed Engl.* **1966**, 5, 495. (b) Paulsen H, Todt K. *Chem Ber.* **1967**, 100, 3385.
14. Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, 24, 2125.
15. Truscheit, E, Frommer, W, Junge, B, Müller, L, Schmidt, D D, Wingender, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, 93, 738. (b) Truscheit, E.; Frommer, W.; Junge, B.; Müller, L.; Schmidt, D. Wingender, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, 20, 744.
16. Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, 38, 750; (b) Legler, G, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, 48, 319.

17. Compain, P.; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077.
18. Jakobsen, P.; Lundbeck, J. M.; Kristiansen, M.; Breinholt, J.; Demuth, H.; Pawlas, J.; Candela, M. P. T.; Andersen, B.; Westergaard, N.; Lundgren, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 733.
19. Kajimoto, T.; Liu, K. K.-C.; Pederson, R. L.; Zhong, Z.; Ichikawa, Y.; Porco, J. A. Jr.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187.
20. Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem. Int Ed Engl.* **1994**, *33* (17), 1778.
21. Ichikawa, M.; Igarashi, Y.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1767.
22. Ho, P.-T. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 381.
23. Bols, M.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2097.
24. Hardick, D. J.; Hutchinson, D. W.; Trew, S. J.; Wellington, E. M. H.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6285.
25. Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil; F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515.
26. Simone, M. I.; Soengas, R. G.; Jenkinson, S. F.; Evinson, E. L.; Nash, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 401.
27. Bols, M.; Persson, M. P.; Butt, W. M.; Joergensen, M.; Christensen, P.; Hansen, L. T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2097.

Capítulo 3

Síntesis no racémica de la tedanalactama y primera síntesis total de la (-)-piplaroxida

3.1 Introducción

Las piperáceas (*Piperaceae*) son una gran familia de angiospermas que contiene más de 2000 especies¹ distribuidas principalmente en dos géneros: *Piper* y *Peperomia*, cada una con más de 1000 especies.² Los miembros de esta familia pueden ser pequeños árboles, arbustos o hierbas, que se distribuyen por las regiones tropicales de todo el planeta. La mayor diversidad de las especies *Piper* está en el Neotrópico, donde se encuentran cerca de dos tercios de las especies descritas. Unas 300 especies son endémicas del sudeste de Asia, incluyendo las islas de las Indias Orientales y el norte de Australia; y sólo dos especies son nativas de África.³

Las especies *Piper* son de importancia comercial, económica y medicinal. Económicamente se emplean para la producción de pimienta en los mercados de especias de todo el mundo. Medicinalmente, las plantas del género *Piper* se han utilizado para una serie de aplicaciones prácticas en el sistema Indio Ayurvédico, en la medicina tradicional china, latinoamericana y de las Antillas.⁴ Las plantas del género *Piper* se utilizan también para muchos otros propósitos tales como, veneno para peces, alucinógenos, insecticidas, aceites, perfumes, adornos etc.⁵

La fitoquímica del género *Piper* es rica en términos de número de compuestos descubiertos. El perfil fitoquímico en especies de *Piper* se caracteriza por la producción de compuestos tales como ácidos benzoicos, lignanos, neolignanos, y algunas flavonas y chalconas, pero principalmente amidas y alcaloides. Además, estos compuestos han demostrado poseer actividades antialimentación,⁶ antibacteriana,⁷ antifúngica,⁸ antiplaquetaria,⁹ antioxidante, anti-inflamatoria,¹⁰ antiamebiana,¹¹ insecticida,¹² y citotóxica¹³ (Figura 14).

Las amidas son abundantes en el género *Piper* y algunas de ellas poseen una gran importancia ecológica al influir en la dinámica de población de los herbívoros asociados con este género de plantas. Por ejemplo; las hormigas corta-hojas *Atta cephalotes* son herbívoros

característicos de la mayoría de los bosques neotropicales, y representan una seria amenaza para la agricultura en América Central y América del Sur debido a la gran cantidad de material vegetal que cosechan y la amplia diversidad de especies de plantas que atacan.

Al estudiar a las plantas nativas americanas que las hormigas corta-hojas evitan Wiemer¹⁴ *et al.* identificaron productos naturales con actividad repelente de hormigas (Figura 14) extraídos del *Piper tuberculatum*: Piplaroxida, Piplartina y de-metoxiplartina. Al evaluar sus actividades repelentes, Wiemer colaboradores, encontraron que la piplaroxida poseía una actividad significativa como repelente a bajas concentraciones. A una concentración diez veces superior, la piplartina exhibió una actividad repelente equiparable a la de la piplaroxida. Por lo tanto, es muy posible que ambos compuestos jueguen un papel importante en las defensas naturales de la planta contra el ataque de las hormigas corta-hojas.

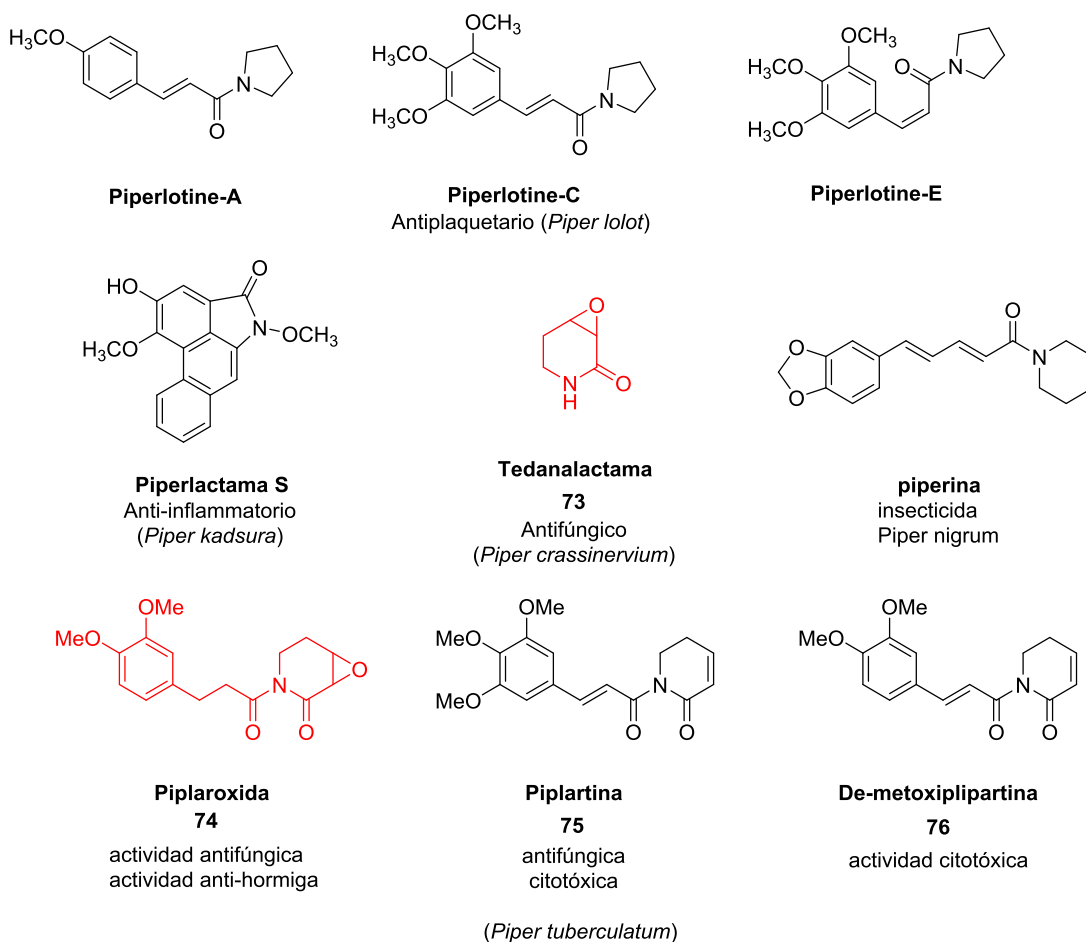


Figura 14 Amidas Piper con actividad biológica.

El núcleo de la pipilaroxida **74** es una amida glicídica, y también se ha encontrado en otras amidas Piper, como la tedanalactama **73**, un antimicótico aislado del *Tedania ignis* por Cronan¹⁵ y más tarde por Kato del *Piper crassinervium*;¹⁶ en el 3,4-epoxi-8,9-dihidropiplartina **77** aislada de las hojas y ramas del *Piper verrucosum*,¹⁷ y en la 3,4-epoxi-5-pipermetistine **78**, extraída de las raíces del *Piper methysticum*¹⁸ (Figura 15).

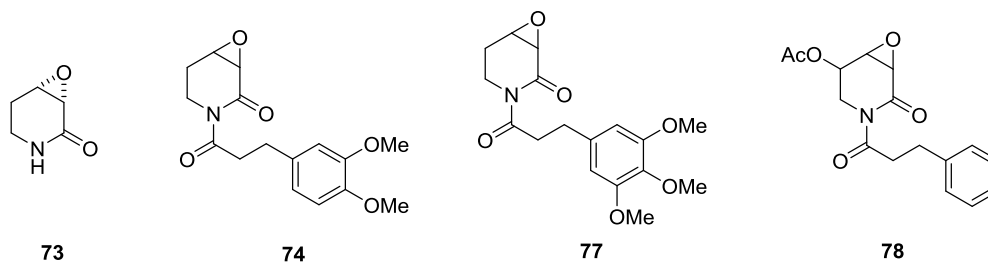


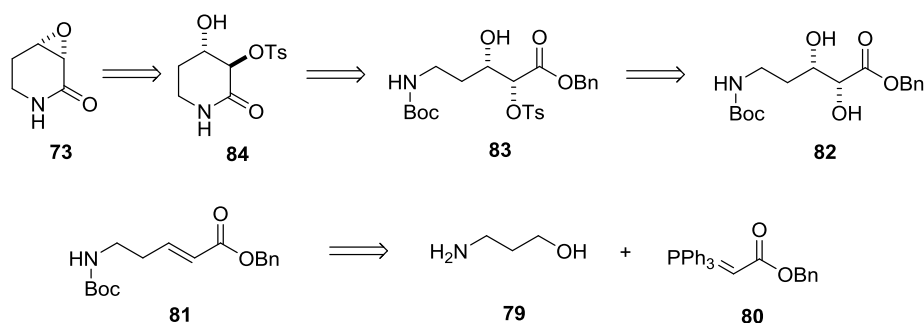
Figura 15 2,3-epoxamidas naturales, extraídas de plantas del género *Piper*

La actividad biológica exhibida por las amidas de este género han estimulado un número significativo de estudios sintéticos diseñados para preparar análogos a las amidas naturales, para evaluar su potencial uso médico y comercial. Las amidas del género Piper son blancos atractivos para nuevas síntesis totales eficientes y para la exploración de nuevas metodologías sintéticas. Hasta ahora, no hay ninguna síntesis total reportada de la pipilaroxida, al tratarse de una amida glicídica, evidentemente nos interesó desarrollar su primera síntesis total aplicando la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación, con la tedanalactama como precursor sintético. De esta manera, al tener conocimiento de la estereoquímica absoluta de la tedanalactama, la síntesis de ambos enantiómeros de la pipilaroxida nos permitirá no sólo desarrollar la primera síntesis total de la (+)-pipilaroxida, sino también determinar su configuración absoluta por simple correlación química.

3.2 Antecedentes

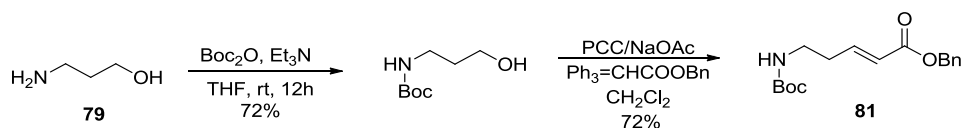
3.2.1 Primera síntesis total de la (-)-tedanalactama

El grupo de investigación de Tilve reportó la primera síntesis total de ambos enantiómeros de la tedanalactama **73** en el año 2009.¹⁹ Su estrategia sintética se basa en la construcción de la δ lactama y del *cis*-2,3-epóxido a partir de la *N*-desprotección del δ -aminoéster monotosilado **83** en un solo paso; y que la generación de los centros estereogénicos del diol **82** se lograrían mediante una dihidroxilación asimétrica de Sharpless enantioselectiva del éster α,β -insaturado **80** usando AD-mix α y AD-mix β como catalizadores quirales (Esquema 36).



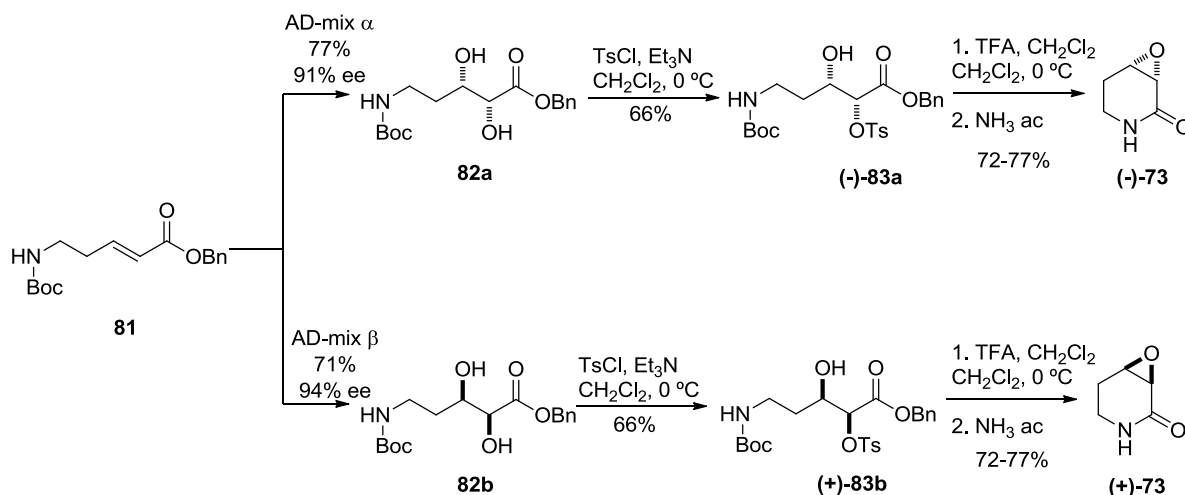
Esquema 36 Plan retrosintético diseñado por Tilve

La síntesis inicia con la *N*-protección del amino alcohol **79** con $(\text{Boc})_2$ y la subsecuente oxidación-olefinación de Wittig tándem, usando PCC/NaOAc y al fosforano **80** rindiendo exclusivamente la olefina *E*-**81** (Esquema 37).



Esquema 37 Síntesis del éster α,β -insaturado **81**

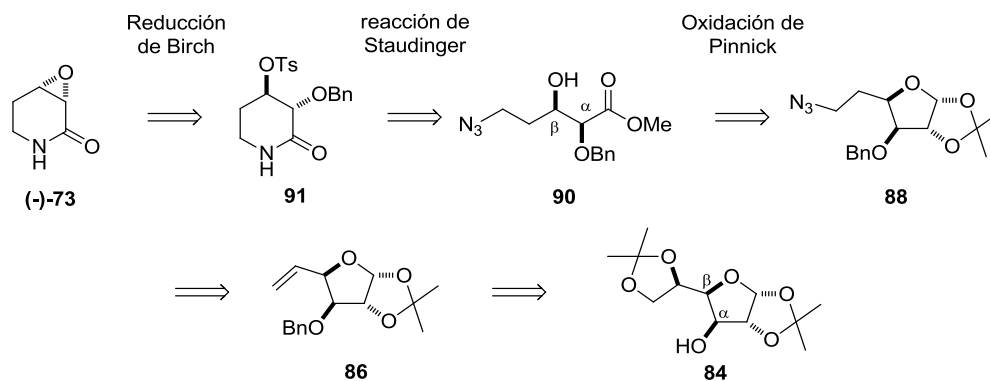
La *cis*-dihidroxilación de Sharpless enantioselectiva del éster α,β -insaturado con el catalizador AD-mix- α produjo el diol **82a**; mientras que con el catalizador AD-mix- β se observó la selectividad opuesta. Los autores asignaron la configuración absoluta de los dioles **82a** y **82b** empleando la regla de selectividad facial sugerida por Becker y Sharpless²⁰ (Esquema 38).



Debido que el grupo hidroxilo en C2 se encuentra adyacente a un grupo electro-atractor, la acidez de éste grupo -OH es superior a aquella exhibida por el grupo hidroxilo en C3; y la tosilación de **82a** se lleva a cabo de forma regioselectiva rindiendo el monotosilado **83a**, exclusivamente. La conversión de **83a** en **(-)-73** requirió de la N-desprotección con TFA, para construir la δ lactama, y de la epoxidación mediante el desplazamiento intramolecular del grupo tosilo por el grupo -OH, promovido por el medio básico del medio (NH_3 acuoso). Empleando las mismas condiciones de reacción lograron preparar al enantiómero **(+)-73**, en un rendimiento global del 21%. La síntesis total de ambos enantiómeros de la tedanalactama por Tilve *sugiere* que **73** posee la configuración absoluta (3S,4S) del enantiómero natural.

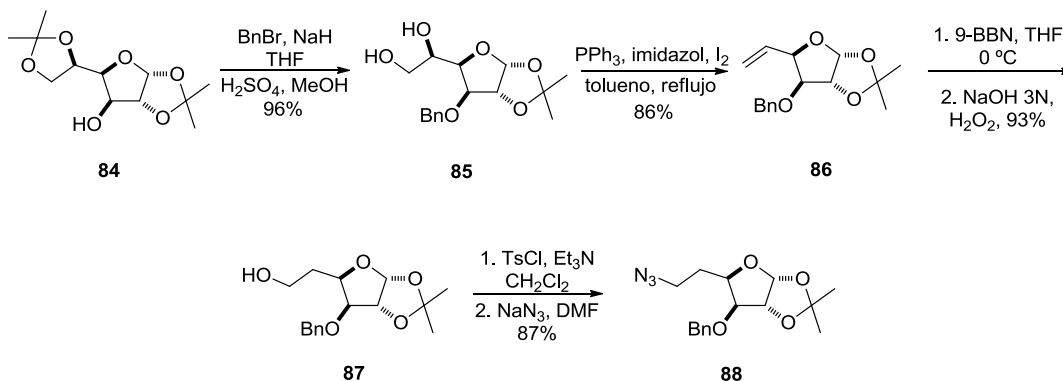
3.2.2 Síntesis estereoselectiva de la (-)-tedanalactama

En el año 2014 el grupo de investigación de Nagarapu ²¹ desarrolló la síntesis estereoselectiva de este producto natural empleando como materia prima a la diacetona-D-glucosa que provee a ambos centro quirales de la tedanalactama, y en consecuencia les posible asignar la configuración absoluta inambiguamente. La estrategia está basada en la preparación del δ -azida-éster convenientemente sustituido en las posiciones α y β ; cuya estereoquímica perfectamente conocida proviene del carbohidrato (Esquema 39).



Esquema 39 Retrosíntesis de (-)-73 propuesta por Nagarapu

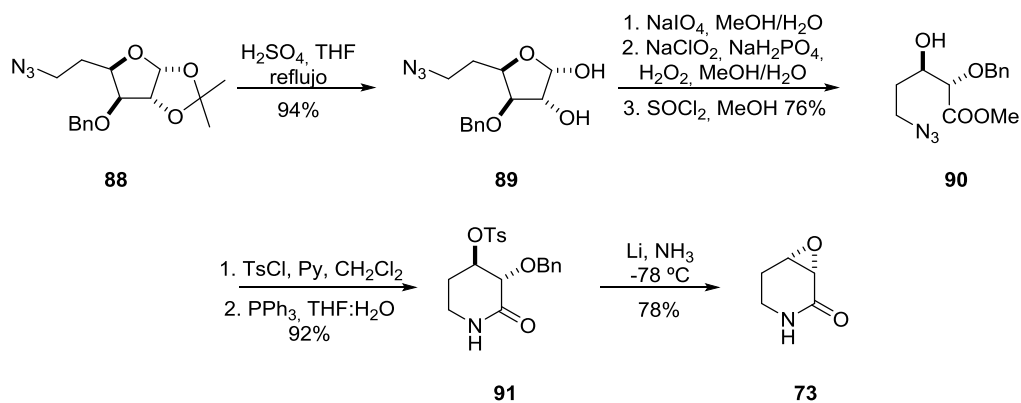
La síntesis inicia con la O-bencilación del OH en C3 de **84** seguida de la remoción del grupo isopropilo en C5 y C6 para poder transformar al diol **85** resultante en la olefina **86** usando I₂-PPh₃-imidazol.²² Para introducir eventualmente al grupo azida, se transformó la olefina **86** en el correspondiente alcohol *anti*-Markovnikov **87** mediante la hidroboración-oxidación regioselectiva de la olefina **86** en C6 empleando 9-BBN. La introducción del grupo azida se realiza de forma convencional, esto es, a través de una reacción de sustitución nucleofílica sobre el derivado tosilado del alcohol **87** (Esquema 40).



Esquema 40 Síntesis de la tedanalactam (1ra parte)

La desprotección del 1,2-acetonido, rindió al diol **89** correspondiente, el cual se escindió oxidativamente con NaIO₄. El aldehído resultante se oxidó al ácido carboxílico usando NaClO₂ y se esterificó con SOCl₂ y metanol. Con miras a construir el epóxido, el grupo hidroxilo en C4 de **90** se convirtió en el tosilado correspondiente antes de llevar a cabo la reducción de la azida en las condiciones de Staudinger que resultó en la formación de la lactama **91**. Finalmente la O-

desbencilación en las condiciones de Birch permitió obtener a la molécula **73** en un rendimiento global de 34% (Esquema 41).



Esquema 41 Síntesis estereoselectiva de la tedanalactama

Ya que la tedanalactama es una amida glicídica, otros enfoques sintéticos podrían incluir la epoxidación de una amida α,β -insaturada, lo que no es fácil de conseguir. Nosotros creemos que la tedanalactama, pueden prepararse más eficientemente al oxidar a la alilpiperidina conveniente con clorito de sodio.

3.3 Justificación

Desarrollar la primera síntesis total de un producto natural biológicamente activo representa uno de los mayores retos que los químicos orgánicos pueden enfrentar. Además si el objetivo se logra de una manera eficiente y con la menor contaminación posible al medio ambiente, entonces la actividad científica que se está realizando trasciende, no sólo en el ámbito científico, sino también en el social.

3.4 Objetivos

3.4.1 Objetivo general

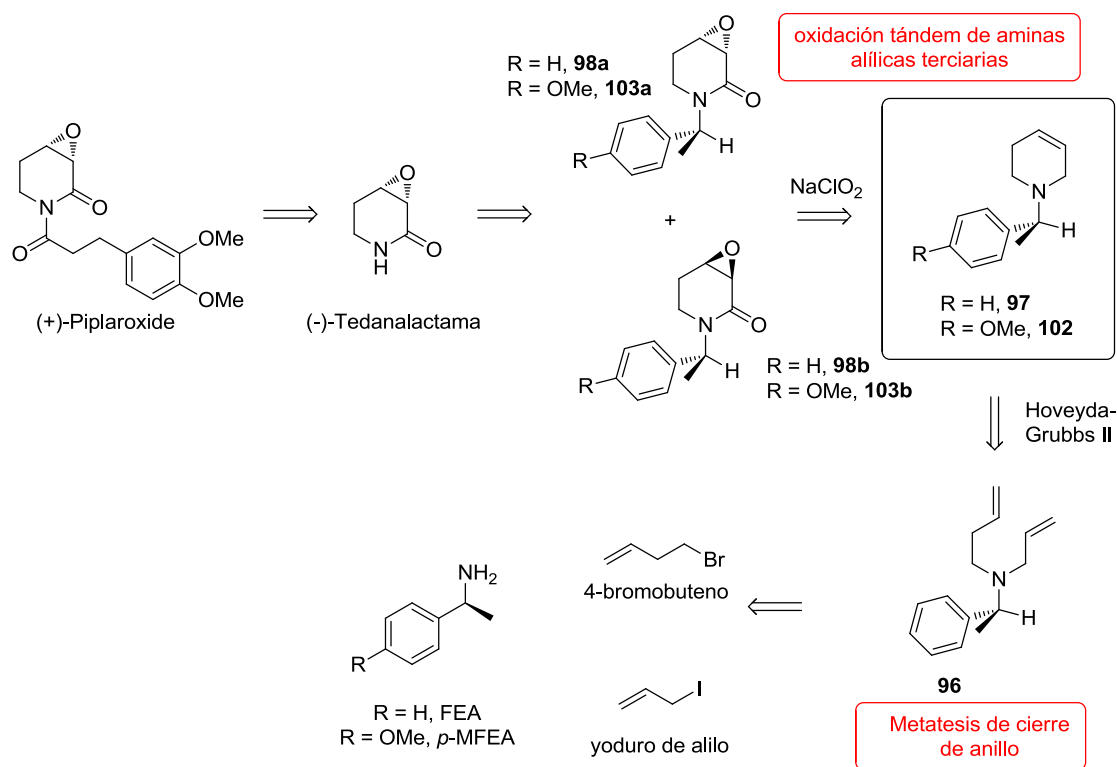
Con la necesidad de desarrollar nuevas metodologías sintéticas que ofrezcan alternativas de síntesis a un menor costo económico y ambiental, el objetivo de nuestro grupo de investigación se extiende a la aplicación de la oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con clorito de sodio en la síntesis de ambos enantiómeros de la piplaroxida de forma sustentable.

3.4.2 Objetivos Particulares

- Obtener a la (-)-tedanalactama y (+)-tedanalactama, compuestos naturales y precursores sintéticos del compuesto objetivo
- Asignar la configuración absoluta de la (+)-piplaroxida (producto natural).

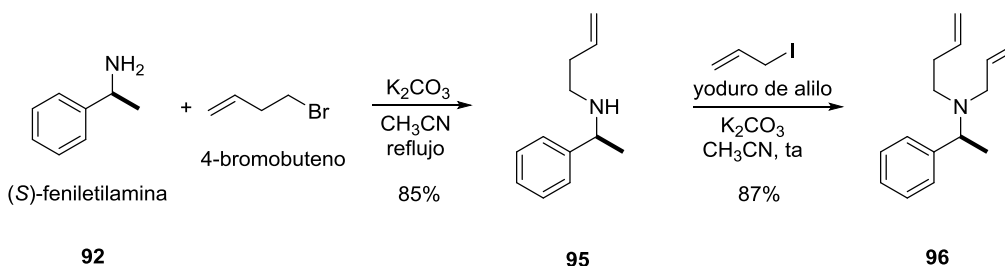
3.5 Discusión de resultados

Nos planteamos el plan retrosintético descrito en el Esquema 42. La piplaroxida se obtendría del acoplamiento de la tedanalactama con el halogenuro de acilo correspondiente. Ya que la tedanalactama es una 2,3-epoxiamida, ésta se prepararía vía la oxidación de alilpiperidina **97** con clorito de sodio como reacción clave sobre la que se funda esta propuesta sintética. La construcción del anillo piperidínico **97** se llevaría a cabo mediante una reacción de metatesis de cierre de anillo con el catalizador de Hoveyda-Grubbs II y se emplearían a la (S)-(-)-feniletilamina [(S)-FEA] y a la (S)-(-)-4-metoxifeniletilamina [*p*-MFEA] como fuente de nitrógeno y auxiliar quiral que permita la separación cromatográfica de los respectivos diastereoisómeros. Emplear a la *p*-MFEA obedece a la necesidad de contar con una alternativa que nos permita remover el auxiliar quiral, dado que anticipamos que la remoción del grupo α -metilbencilo representará una tarea problemática.



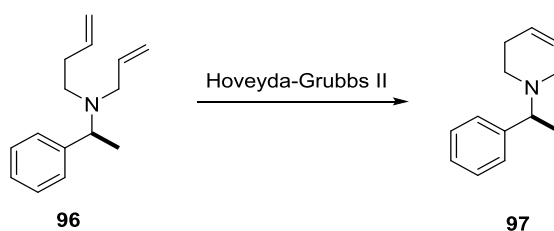
Esquema 42 Plan retrosintético

Los primeros pasos hacia la síntesis de los precursores de metátesis de cierre de anillo, es decir, al amino-dieno **96**, comprenden la homoalilación de la (S)-FEA, seguida de la alilación de la amina homoalilica resultantes **95** con yoduro de alilo. El amino-dieno **96** se obtuvo en un rendimiento del 74% en dos etapas (Esquema 43).



Esquema 43 Síntesis del precursor de reacción de RCM

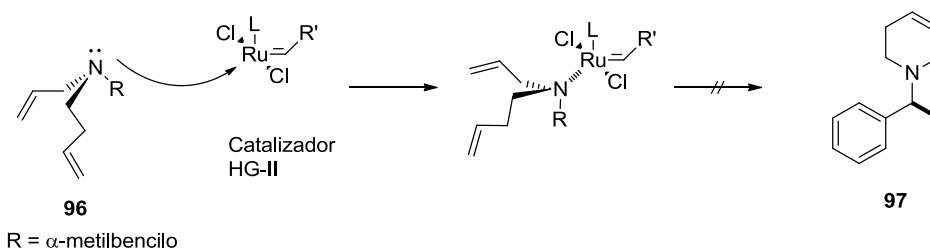
Con el compuesto **96** procedimos a llevar a cabo la reacción de *metátesis de cierre de anillo* (RCM, por sus siglas en inglés) empleando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2da generación. Los ensayos realizados para llevar a cabo la construcción del anillo piperidínico se hallan resumidos en la Tabla 4. Como se ve, la optimización del paso de RCM requirió una mayor atención en la basicidad del grupo amino, incompatible con la mayoría de los catalizadores empleados en la reacción de metátesis.



Ensayo	sustrato	disolvente	Equiv HG-II	Temp (T, °C)	Tiempo (h)	rendimiento (%)
1	96	CH ₂ Cl ₂	10 mol %	25	9	No procede
2	96	CH ₂ Cl ₂	10 mol %	reflujo	9	No procede
3	96	Tolueno	10 mol %	25	16	No procede
4	96	Tolueno	20 mol %	reflujo	7	descomposición
5	96 · HCl	CH ₂ Cl ₂	5 mol %	25	3	98
6	96 · HCl	CH ₂ Cl ₂	3 mol%	25	20	90

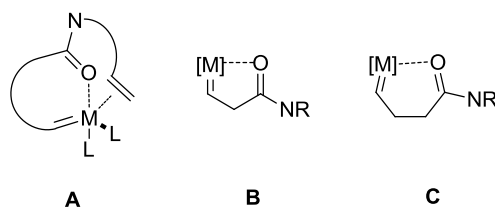
Tabla 4 Condiciones ensayadas en la reacción de RCM

A pesar de su eficacia, el principal problema con el uso de la reacción de metátesis para la síntesis de sistemas que contienen nitrógeno está ligado a la presencia de grupos amino básicos que pueden interferir con la actividad del catalizador (Esquema 44). Los catalizadores son susceptibles a envenenarse por sustratos que contienen *moietis* que pueden actuar como ligantes, por ejemplo; las aminas pueden inhibir el ciclo catalítico, ya que la quelatación del átomo de nitrógeno con el centro metálico compite con la cicloadición [2+2] del doble enlace del alqueno al complejo metálico, provocando que la reacción de metátesis cese (entradas 1-3).



Esquema 44 Inhibición de la reacción de metátesis de cierre de anillo por el átomo de nitrógeno

No obstante, es posible evitar la coordinación del par de electrones del átomo de nitrógeno con complejos metal- alquilideno desactivando al nitrógeno básico mediante la protección adecuada del grupo amino convirtiéndolo en el carbamato, sulfonamida o amida correspondiente.²³ Sin embargo, este enfoque puede reducir la eficiencia de toda la secuencia sintética además de que también puede ocurrir la quelatación del complejo metálico con el oxígeno del carbonilo de estas aminas protegidas²⁴ (Esquema 45).

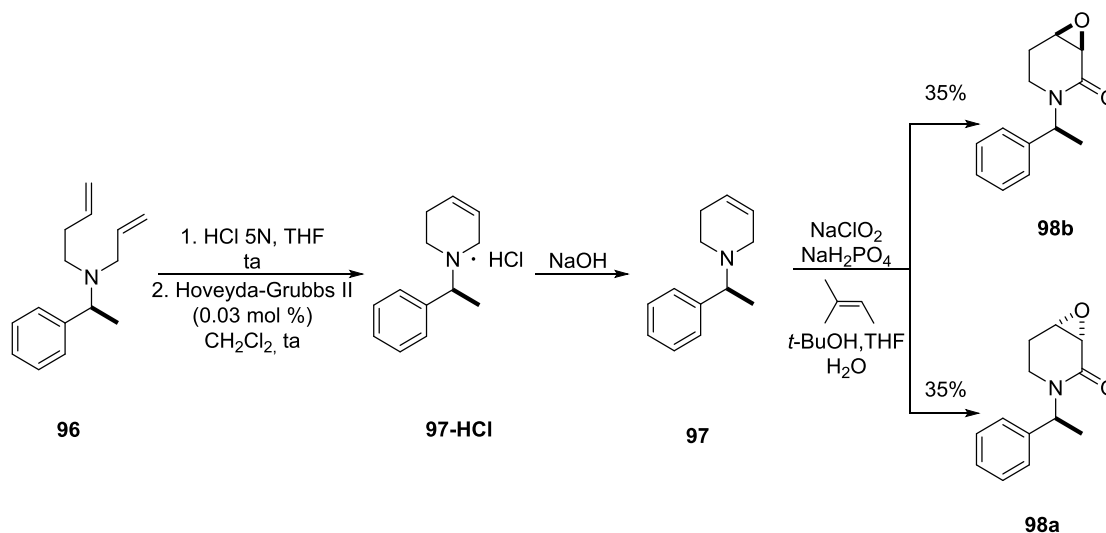


Esquema 45 Quelatación del carbonilo con el complejo metálico

Otras estrategias consisten en la inactivación del amino-dieno vía la protonación del átomo de nitrógeno. Los catalizadores de Grubbs de primera y segunda generación toleran la humedad y es posible llevar a cabo a reacción de RCM con las correspondientes sales de amonio

cuaternarias²⁵ o con la amina libre en presencia del ácido *p*-toluenosulfónico o ácido alcanforsulfónico.²⁶ En vista de lo anterior, ensayamos la reacción de RCM con el clorhidrato de **96**, obteniendo resultados satisfactorios incluso al disminuir la cantidad de equivalentes de catalizador de 5 a 3 mol % (Tabla 4, ensayos 5 y 6).

Se procedió a aplicar el protocolo de *oxidación tándem con clorito de sodio* sobre la alilpiperidina **97** empleando NaH_2PO_4 para proveer un medio ácido, disminuyendo la cantidad de equivalentes de 2-metil-2-buteno de 100 a 80, en una mezcla de disolventes *t*-BuOH/ THF/ H_2O (en una relación 3:7:3); obteniéndose a las amidas glicídicas **98a** y **98b** en un 70% de rendimiento combinado y en una relación diastereoisomérica de 50:50. Las 2,3-epoxiamidas diastereoisoméricas se separaron por cromatografía en columna y se continuó la síntesis de ambos enantiómeros de la tedanalactama con cada diastereoisómero por separado (Esquema 46).



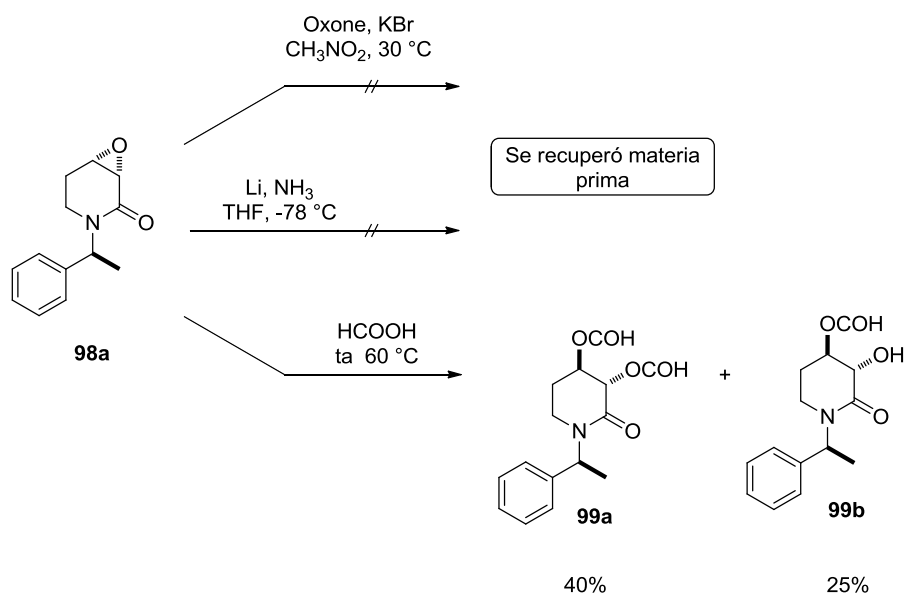
Esquema 46 Síntesis de 2,3-epoxiamidas **98a** y **98b** empleando NaClO_2

Como era de esperarse, la desbencilación de las 2,3-epoxiamidas **98a** y **98b** resultó problemática. A menudo es imposible remover el grupo bencilo de una amida mediante hidrogenólisis. Una alternativa que frecuentemente resulta un buen método para remover el grupo bencilo de una amida y usualmente funciona en casos en los que la hidrogenólisis no, es la reducción de Birch. La reducción de Birch emplea como agente reductor a los electrones solvatados en amoniaco que provienen de metales alcalinos como Li, Na o K. Se ha reportado que

al utilizar Li en lugar de Na, tanto la velocidad como el rendimiento de la reducción de Birch se incrementan,²⁷ así que se llevó a cabo la reducción de Birch con Li metálico en amoníaco a -78 °C, y en todos los ensayos realizados sólo se observó la persistencia de la materia prima (Esquema 47).

Entonces, se probó la desbencilación oxidativa de *N*-bencil amidas reportada por Moriyama y Togo²⁸ que es promovida por el radical bromo derivado de la oxidación del ión bromuro proveniente de sales alcalinas; y tampoco en estas condiciones se logró realizar la desbencilación de **98a** (Esquema 47).

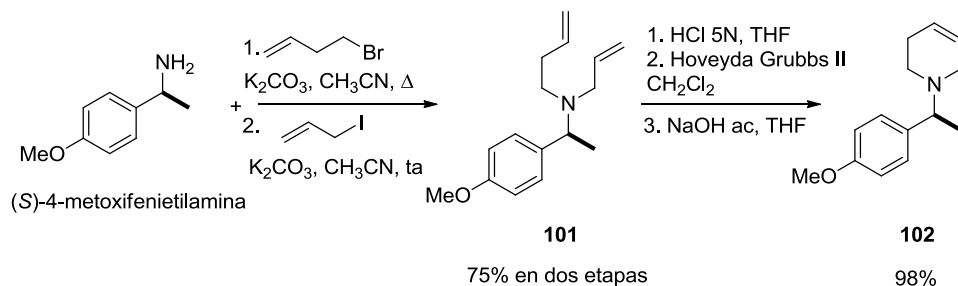
Finalmente, se realizaron ensayos para remover el auxiliar quiral empleando ácido fórmico al 97%. A pesar de que las condiciones de reacción son incompatibles con otros grupos funcionales presentes en las *N*-bencil amidas **98a** y **98b** (anillo oxiránico) se decidió emplearlas para nuestros propósitos sintéticos dado que este método se empleó para remover el grupo α -metilbencilo de una amida en la síntesis de la (+)-Furanomicina y sus estereoisómeros por Joullié *et al.*²⁹ Tal como se pudo prever, las condiciones ácidas del medio de reacción promovieron la apertura del epóxido y la subsecuente esterificación con el ácido fórmico y se obtuvieron al formiato, y al diformiato **99a** y **99b** (Esquema 47).



Esquema 47 Condiciones de reacción ensayadas para efectuar la remoción del grupo α -metilbencilo

Desafortunadamente, todos los intentos para remover el grupo bencilo de las epoxiamidas **98a** y **98b** fallaron en producir a la tedanalactama y a su enantiómero. Debido a que consideramos que nuestro enfoque sintético es una alternativa que ofrece ventajas sustanciales sobre las síntesis de la (-)-tedanalactama ya reportadas, volcamos nuestra atención hacia la preparación de las amidas glicídicas derivadas de la (S)-(-)-4-metoxifeniletamina [(S)-*p*-MFEA]. Este auxiliar quiral nos permitiría explorar la diastereoselectividad de la reacción al mismo tiempo que serviría como fuente de nitrógeno, como auxiliar quiral que permita la separación cromatográfica de las respectivos 2,3-epoxiamidas diastereoisoméricas, y que además es un auxiliar quiral que se puede remover en condiciones de reacción oxidativas muy suaves.

Llevamos a cabo la síntesis del amino-dieno **101** en las mismas condiciones de reacción empleadas en la preparación de su análogo **96** (Esquema 48).



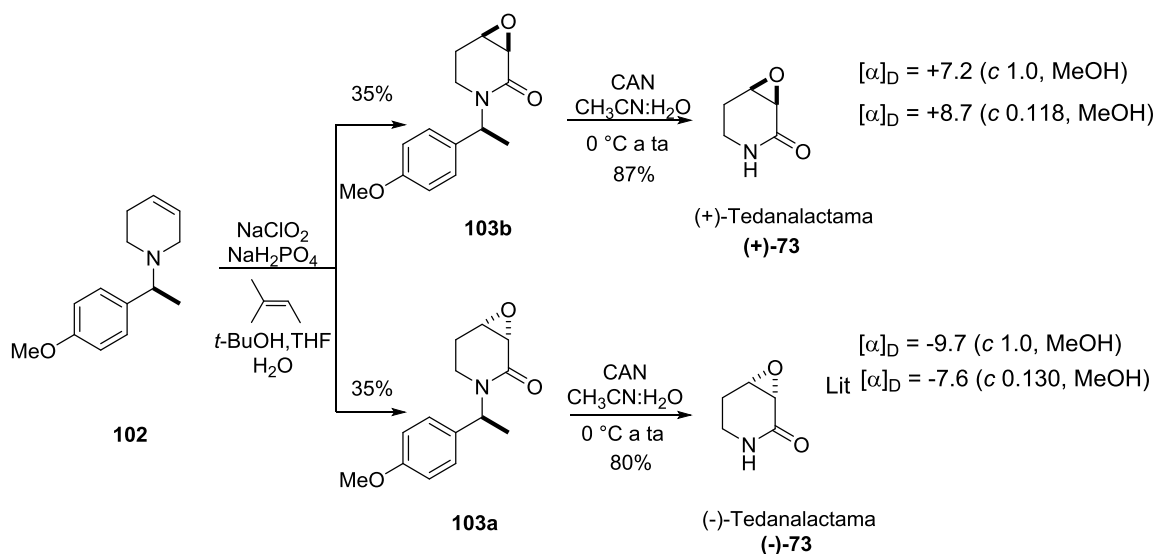
Esquema 48 Síntesis de la alilpiperidina derivada de la (S)-*p*-metoxifeniletamina

La reacción de metátesis de cierre de anillo se llevó a cabo con los catalizadores de Hoveyda-Grubbs de 1ra y 2da generación obteniendo resultados equiparables a los obtenidos en la reacción de metátesis del aminodieno **96**; inclusive, la reacción se llevó a cabo con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de primera generación, mucho menos tolerante con otros grupos funcionales.

Ensayo	sustrato	disolvente	Equiv. catalizador	Temp (T, °C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	101 · HCl	CH ₂ Cl ₂	5 mol% HG II	25	3	98
2	101 · HCl	CH ₂ Cl ₂	10 mol % HG I	25	20	90

Tabla 5 Reacción de RCM

Se aplicó el protocolo de *oxidación tandem* de la alilpiperidina **102** en condiciones similares a las reportadas por nuestro grupo de investigación, con la diferencia de que la cantidad de 2-metil-2-buteno se disminuyó de 80 a sólo 30 equivalentes. Aún cuando el medio electrofílico pudiera ocasionar la cloración del anillo aromático, la cantidad del agente captador de cloro (2-metil-2-buteno) fue suficiente para que en estas condiciones de reacción sólo se observara la formación de las 2,3-epoxiamidas **103a** y **103b** en una proporción equimolar, y en un rendimiento del 70% combinado (Esquema 49).



Esquema 49 Síntesis de ambos enantiómeros de la tedanalactama

El tratamiento de las *N*-*p*-metoximetilbencil amidas **103a** y **103b** con nitrato cérico de amonio (CAN) se realizó de acuerdo a las condiciones de Yoshimura.³⁰ Así, el grupo *p*-metoxibencilo pudo removerse en buen rendimiento, produciendo las correspondientes epoxi δ-lactamas (Esquema 49).

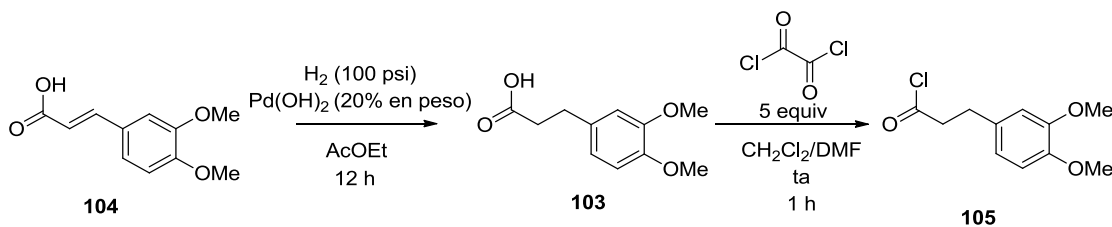
La concentración de éste reactivo parece ser crítica, porque al llevarse a cabo en condiciones diluidas la reacción procede satisfactoriamente, mientras que al llevarse a cabo en concentraciones superiores se observan productos de degradación y sólo trazas de materia prima.

Ensayo	sustrato	CAN		H ₂ O/CH ₃ CN	Temp (°C)	Tiempo (h)	Producto %
		equiv	conc				
1	103a	3	0.045 M	4:1	0 a ta	3	(-)-73 (73%)
2	103a	3	0.45 M	4:1	0 a ta	3	trazas de MP
3	103b	3	0.045 M	4:1	0 a ta	3	(+)-73 (88%)

Tabla 4 Remoción del auxiliar quiral en condiciones oxidativas

De esta forma se logró sintetizar la (-)-tedanalactama y la (+)-tedanalactama en un rendimiento global del 20%, en sólo cinco etapas. Los datos espectroscópicos coinciden con aquéllos reportados por Tilve.

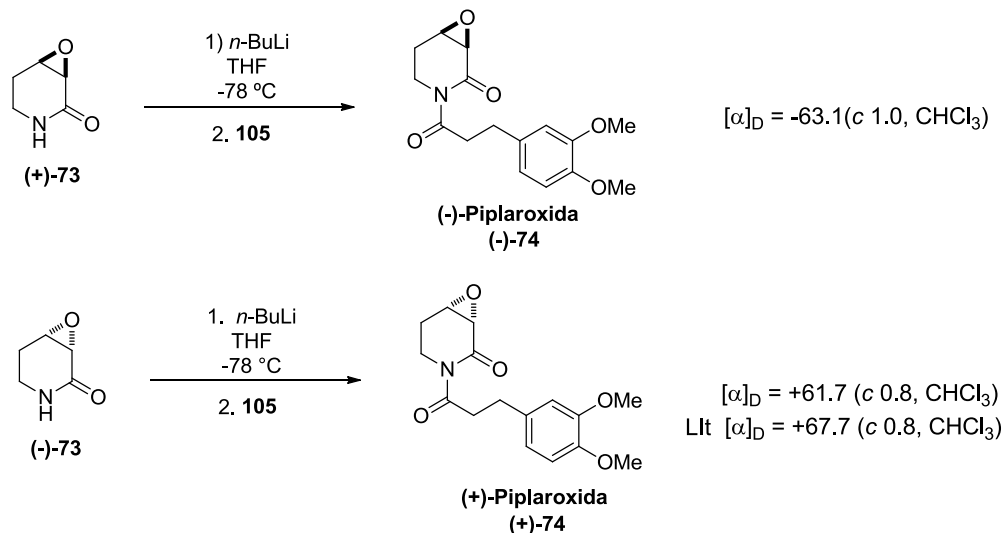
Como última etapa de la síntesis, se llevó a cabo la *N*-acilación de ambos enantiómeros de la tedanalactama, empleando como agente acilante al cloruro de acido **105**, preparado inmediatamente antes de su uso, mediante la halogenación de **103** con cloruro de tionilo.³¹ El compuesto **103** a su vez, se obtuvo mediante la reducción del ácido α,β -insaturado **104** con Pd(OH)₂ en AcOEt en una atmósfera de hidrógeno a 100 psi durante 12 horas, en un rendimiento del 92% (Esquema 50).



Esquema 50 Síntesis del cloruro de acilo **105** a partir de **104**

Con el propósito de extraer el H del nitrógeno amídico, y al mismo tiempo, no comprometer al epóxido, llevamos a cabo un ensayo empleando DBU, una base no nucleofílica; sin embargo sólo se recuperó materia prima. Con la misma idea de incrementar la nucleofilia del nitrógeno se realizó un ensayo empleando *t*-BuOK como base, en THF a temperatura ambiente. En este ensayo sólo se observó la degradación de la materia prima.

La formación de las moléculas objetivos **(+)-74** y **(-)-74** se logró empleando de *n*-BuLi en THF a -78 °C durante un periodo de 6 horas de reacción en un rendimiento del 40%, mientras que la (+)-piplaroxida **(+)-74** se obtuvo en un rendimiento del 45.5% (Esquema 51).



Esquema 51 Síntesis de la **(+)-Piplaroxida** y la **(-)-Piplaroxida** a partir de **(-)-73** y **(+)-73**, respectivamente

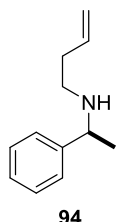
Los datos espectroscópicos de la (+)-piplaroxida, así como su rotación óptica coinciden con los reportados por Wiemer. De esta manera podemos establecer que la configuración absoluta de la (+)-piplaroxida (natural) es (3*S*,4*S*) y que probablemente su precursor biosintético es la (-)-tedanalactama (natural).

3.6 Conclusiones

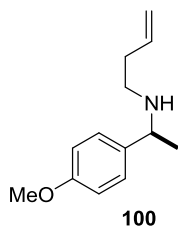
En conclusión, resaltando la metodología para la síntesis directa de amidas glicídicas a partir de aminas alílicas terciarias mediadas por clorito de sodio, hemos desarrollado una síntesis no racémica, eficiente (~45% de rendimiento global) y concisa (cinco pasos) de la (-)- y la (+)-tedanalactama. Adicionalmente concluimos la primera síntesis total de la (+)-piplaroxida y logramos determinar su configuración absoluta a través de la acilación de la (-)-tedanalactama natural con el correspondiente halogenuro de acilo.

3.7 Sección experimental*Procedimiento general para la homoalilación de la (S)-(-)-feniletilamina y la (S)-(-)-4-metoxifeniletilamina*

A una suspensión de K_2CO_3 (3.07 g, 22.2 mmol) en 30 mL de CH_3CN a temperatura ambiente se añade (S)-(-)- α -metilbencilamina o (S)-(-)-metoxi- α -metilbencilamina (17.8 mmol) y la mezcla se agita vigorosamente por 15 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 4-bromobuteno (2.0 g, 14.8 mmol) disuelto en 5 mL de CH_3CN . La mezcla resultante se lleva a temperatura de reflujo por un periodo de 6 horas aproximadamente. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra por gravedad y se lava con EtOAc. El disolvente se remueve a presión reducida y el crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 , hexanos:EtOAc 3:1) rindiendo a las aminas correspondientes.



(S)-N-(1-Feniletil)but-3-en-1-amina (94). Se obtienen 2.25 g de un aceite ligeramente amarillo (87%); $[\alpha]_D^{25} = -21.4$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.77 (sa, 1H), 2.22 (aparente c, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.50 (dt, $J = 11.5$, 6.5 Hz, 2H), 2.57 50 (dt, $J = 11.5$, 6.5 Hz, 2H), 3.76 (c, $J = 6.5$ Hz, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.74 (ddt, $J = 17.0$, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 7.28 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 24.2, 34.2, 46.6, 58.2, 116.4 126.6, 126.8, 128.4, 136.4, 145.5; HRMS-FAB m/z $[M+H]^+$ 176.1403 (calculado 176.1439 para $C_{12}H_{18}N$).

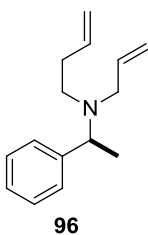


(S)-N-(1-(4-Metoxifenil)etil)but-3-en-1-amina (100). Se obtienen 2.52 g de un aceite ligeramente amarillo (83%); $[\alpha]_D^{25} = -42.5$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$); RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.57 (sa, 1H), 2.22 (aparente qq, $J = 7.0$, 1.5 Hz, 2H), 2.49 (dt, $J = 11.5$, 7.0 Hz, 2H), 2.55 (dt, $J = 11.5$, 7.0 Hz, 2H), 3.72 (c, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.01 (ddt $J = 17.0$, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 5.06 (aparente dq, $J = 17.0$, 1.5 Hz, 1H), 5.74 (ddt, $J = 17.0$, 10.0, 7.0 Hz, 1H), 6.86 (aparente d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.22 (aparente d, $J =$

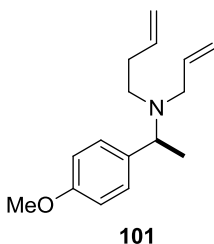
8.5 Hz, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 24.2, 34.2, 46.6, 55.2, 57.5, 113.7, 116.3, 127.5, 136.5, 137.6, 158.4; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 206.1541 (calculado 206.1539 para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$).

Procedimiento general para llevar a cabo la N-alilacion de aminas homoalílicas

A una suspensión de la amina **94** (2.20 g, 12.6 mmol) y K_2CO_3 (2.08 g, 15.1 mmol) en 30 mL de CH_3CN anhidro en agitación vigorosa a temperatura ambiente, se adiciona yoduro de alilo disuelto en 5 mL de CH_3CN , gota a gota durante 10 minutos. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas o hasta que la materia prima se consuma completamente; después se filtra por gravedad, se lava con EtOAc y el disolvente se remueve a presión reducida.



(S)-N-Alil-N-(1-feniletil)but-3-en-1-amina (96). Purificado por cromatografía en columna (SiO_2 , Hexano:EtOAc 4:1). Se obtienen 2.40 g de un aceite ligeramente amarillo (89%); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -29.9$ (c 1.0, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); 2.19 (m, 2H), 2.48 (ddd, $J = 13.0, 8.5, 7.0$ Hz, 1H); 2.58 (ddd, $J = 13.0, 8.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz, 1H), 3.87 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.95 (ddt, $J = 10.5, 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 5.00 (dc, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.16 (dc, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.75 (ddt, $J = 17.0, 10.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.84 (ddt, $J = 17.0, 10.5, 7.0$ Hz, 1H), 7.28 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 17.0, 31.9, 49.0, 53.1, 58.8, 115.2, 116.4, 126.6, 127.6, 128.0, 136.9, 137.1, 144.3; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 216.1751 (calculado 216.1752 para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}$).

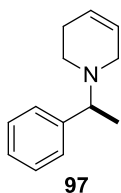


(S)-N-Alil-N-(1-(4-metoxifenil)etil)but-3-en-1-amina (101). Purificado por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano:AcOEt 3:1). Se obtienen 0.54 g de un aceite naranja en un rendimiento del 92%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -24.5$ (c 1.0, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 2.19 (aparente cc, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 2H), 2.46 (ddd, $J = 13.0, 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.56 (ddd, $J = 13.0, 8.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.02 (ddt, $J = 14.5, 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.10 (ddt, $J = 14.5, 6.5, 1.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.83 (c, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.95 (ddt, $J = 10.0, 2.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.00 (dq, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.07 (ddt, $J = 10.0, 2.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.15 (dc, $J = 17.0, 1.5$ Hz, 1H), 5.75 (ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.5$ Hz, 1H), 5.83 (ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.5$ Hz, 1H), 6.85 (aparente d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.27 (aparente d, $J = 8.5$ Hz,

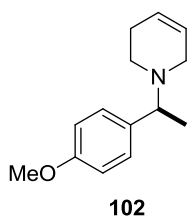
2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 16.9, 31.9, 48.9, 53.0, 55.2, 58.0, 113.3, 115.2, 116.3, 128.6, 136.2, 137.1, 137.2, 138.2; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 246.1856 (calculado 246.1852 para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}$).

Procedimiento general para llevar a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM)

En un matraz de bola provisto de una barra de agitación se disuelve la amina terciaria **101** (2.0 g, 9.29 mmol), en 30 mL de THF a temperatura ambiente. Esta disolución se agita vigorosamente mientras se adiciona gota a gota una disolución acuosa de HCl 5N hasta que la mezcla de reacción tenga un pH 1. El disolvente se evapora, se añaden 30 mL de H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL), la fase orgánica se seca con Na_2SO_4 y se evapora a presión reducida. El residuo se disuelve en 15 mL de CH_2Cl_2 seco a temperatura ambiente y se agita vigorosamente mientras se adiciona vía cánula el catalizador Hoveyda-Grubbs-II (0.174 g, 0.29 mmol) disuelto en 10 mL de CH_2Cl_2 seco. La reacción toma una coloración verde. Después de 3 h se agregan 10 mL de agua destilada y, para liberar a la piperidina resultante, se añade una disolución acuosa de NaOH hasta alcanzar pH 12. Se realizan extracciones con AcOEt (3 x 50 mL) y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose como residuo un aceite oscuro.



(S)-1-(1-Fenylethyl)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (97). Purificado por cromatografía en columna (SiO_2 , Hexanos:EtOAc, 1:1). Se obtienen 1.56 g de un aceite oscuro (90 %); $[\alpha]_D^{25} = +6.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.05 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.38 (ddd, $J = 12.5, 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.60 (dt, $J = 11.0, 5.0$, 1H), 2.87 (ddt, $J = 16.5, 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.17 (aparente ddt, $J = 16.5, 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.42 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 7.28 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 20.2, 26.5, 47.3, 50.4, 64.9, 125.3, 125.6, 126.8, 127.6, 128.2, 144.2; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 188.1478 (calculado 188.1439 para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}$).

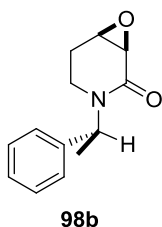


(S)-1-(1-(4-Metoxifenil)etil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (102). Purificado por cromatografía en columna (SiO_2 , Hexanos:EtOAc, 1:1). Se obtienen 2.16 g

(98%.) de un aceite oscuro; $[\alpha]_D^{25} = -4.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 2.06 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.37 (ddd, $J = 11.0, 7.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.59 (dt, $J = 11.0, 5.0$, 1H), 2.86 (ddt, $J = 16.5, 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.14 (ddt, $J = 16.5, 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.40 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.65 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 6.85 (aparente d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (aparente d, $J = 8.5$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 20.0, 26.5, 47.1, 50.3, 55.2, 64.1, 113.4, 125.2, 125.6, 128.6, 136.0, 158.4; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.1541 (calculado 218.1539 para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}$).

Doble oxidación tándem de las alil-piperidinas 97 y 102 con clorito de sodio.

A una disolución del compuesto **97** (1.52 g, 8.11 mmol) en 104 mL de una mezcla de *t*-BuOH/THF/ H_2O se agrega NaH_2PO_4 (11.2 g, 0.081 mol), y se agita a temperatura ambiente. Una vez disuelto el NaH_2PO_4 se lleva a 0 °C y se adiciona 2-metil-2-buteno (17.8 g, 0.24 mol) y posteriormente se agrega el NaClO_2 (5.87 g, 0.052 mol) a la mezcla de reacción. Después de 12 horas de agitación se agregan 20 mL de H_2O destilada y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 50 mL), las fases orgánicas se juntan y secan con Na_2SO_4 y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose como residuo un aceite ligeramente amarillo, el cual se purifica por cromatografía en columna (SiO_2 hexanos:AcOEt; 2:1).



(1R,6R)-3-((S)-1-Feniletíl)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (98b). Se

obtienen 0.56 g (43%) de un sólido blanco. Pf 84-85 °C; $[\alpha]_D^{25} = -148.0$ (c 1.0,

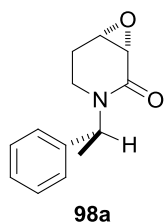
CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.66 (ddd, $J = 14.0,$

12.5, 6.0 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.72 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.18 (td, $J = 12.5,$

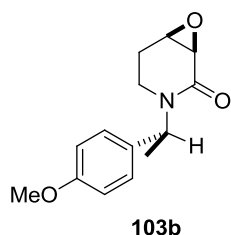
4.0 Hz, 1H), 3.56 (aparente s, 2H), 5.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.30 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz,

CDCl_3) δ 15.6, 24.2, 34.3, 50.4, 51.1, 52.6, 127.1, 127.4, 128.4, 139.9, 166.4; HRMS-FAB m/z

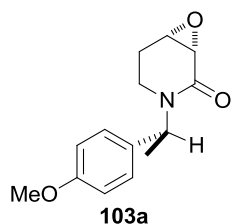
$[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.1179 (calculado 218.1181 para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$).

**(1S,6S)- 3-((S)-1-(4-Metoxifenil)etil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona**

(98a). Se obtienen 0.52 g (40 %) de un sólido blanco-amarillo. Pf: 99-101 °C; $[\alpha]_D^{25} = -138.3$ (c 1.0, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.89 (ddd, $J = 15.0, 11.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.24 (aparente dc, $J = 15.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.77 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 5.95 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.29 (m, 5H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 15.3, 24.5, 35.3, 50.5, 51.1, 52.8, 127.2, 127.4, 128.4, 139.2, 166.4; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 218.1179 (calcd 218.1181 para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_2$).

**(1R,6R)-3-((S)-1-(4-Metoxifenil)etil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona**

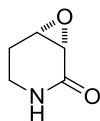
(103b). Se obtienen 0.88 g (39%) de un sólido blanco. Pf 54-55 °C; $[\alpha]_D^{25} = -164.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.62 (ddd, $J = 15.0, 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.16 (ddt, 15.0, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 2.72 (apparent dd, $J = 12.5, 6.0$ Hz, 2H), 3.15 (td, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.94 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.86 (aparente d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.20 (aparente d, $J = 9.0$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 15.8, 24.2, 34.0, 49.9, 51.1, 52.6, 55.2, 113.7, 128.3, 131.9, 158.8, 166.3; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.1284 (calculado 248.1281 para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$).

**(1S,6S)- 3-((S)-1-(4-Metoxifenil)etil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona**

(JU). Se obtienen 0.77 g (34 %) de un sólido blanco-amarillo. Pf: 110-111 °C; $[\alpha]_D^{25} = -120.41$ ($c = 1.0$, CHCl_3); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.88 (ddd, $J = 15.0, 11.0, 8.0$ Hz, 1H), 2.23 (apparent d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.89 (c, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.86 (aparente d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.17 (aparente d, $J = 8.5$ Hz, 2H); RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 15.6, 24.4, 35.2, 50.0, 51.1, 52.8, 55.1, 113.7, 128.4, 131.2, 158.7, 166.2; HRMS-FAB m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248.1283 (calculado 248.1281 para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_3$).

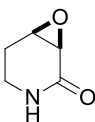
N-desbencilación en condiciones oxidativas

A una disolución de la epoxiamida **103a** (0.51 g, 2.06 mmol) en 40 mL de CH₃CN a 0 °C se añade nitrato cérico de amonio (3.37 g, 6.18 mmol) disuelto en 10 mL de H₂O, previamente enfriada. Después de 3.5 horas, se adicionan 40 mL de salmuera y se realizan extracciones con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan con Na₂SO₄, el disolvente se remueve a presión reducida obteniendo un aceite amarillo el cual se purifica por cromatografía (SiO₂, hexano:AcOEt; 1:2, después sólo EtOAc).



(-)-73

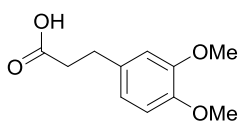
(-)-73: (1S,6S)-7-Oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona. Se obtienen 0.17 g (73%) de un aceite ligeramene amarillo. $[\alpha]_D^{20} = -9.7$ ($c = 1.0$, CH₃OH).) [Lit $[\alpha]_D^{27} = -7.6$ ($c = 0.13$, MeOH)];



(+)-73

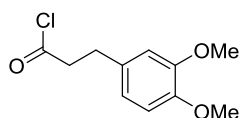
(+)-73: (1R,6R)-7-Oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona (-65). Se obtienen 0.185g (88 %) de un aceite ligeramente amarillo $[\alpha]_D^{20} = +3.0$ ($c = 1.0$, CH₃OH) [Lit $[\alpha]_D^{27} = + 8.47$ ($c = 0.118$, MeOH)].

Los datos espectroscópicos de (-)- y (+)-**73** coinciden con los reportados por Tilve

N-acilación de la tedanalactama**103**

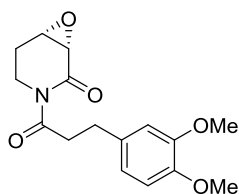
Ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propanoico (103). En el vaso del hidrogenador provisto de una barra de agitación se pesa **14** (545 mg, 2.6 mmol) y Pd(OH)₂ (60 mg), y se disuelve en 36 mL de AcOEt. El sistema se cierra

herméticamente y se llena de H₂ hasta alcanzar una presión de 100 psi. Después de 12 horas de agitación se filtra con celite® y se obtiene **13** como un sólido blanco, en un 92%. El compuesto obtenido muestra un punto de fusión (97 °C) y espectros de RMN ¹H y ¹³C idénticos a los observados por el reactivo comercial.³²

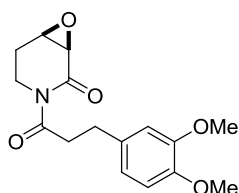
**104**

Cloruro de 3-(3,4-dimetoxifenil)propanoilo (12). A una disolución del compuesto **103** (0.08 g, 0.38 mmol) en 6 mL de CH₂Cl₂ anhidro se añaden 3 mL de una mezcla preparada a partir de 5 mL de CH₂Cl₂ anhidro y una gota de DMF. A esta disolución final se adicionan gota a gota cloruro de oxalilo (0.24 g, 1.9 mmol) a 0 °C. Una vez terminada la adición la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y después de 1 hora se evapora el disolvente a presión reducida y con un calentamiento moderado, obteniendo un aceite amarillo intenso, el cual se usa inmediatamente en la siguiente reacción sin purificar.

A una disolución de **(-)-73** (16.4 mg, 0.145 mmol) en 1.5 ml de THF anhidro a -78 °C, se adiciona *n*-BuLi (12 mg, 0.1885 mmol) gota a gota. Después de 40 minutos de agitación, se añaden gota a gota el compuesto **104** (0.38 mmol) disuelto en 1.5 mL de THF anhidro. La reacción transcurre a -78 °C con agitación vigorosa durante un periodo de 6 horas. La mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y se añade 1 mL de agua. La fase acuosa se lava con EtOAc (5 mL x 3), la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se evapora a presión reducida, obteniéndose un aceite naranja, el cual se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, hexano:AcOEt 3:1).

**(+)-74**

(+)-74: Piparoxida (+)-74. Se obtuvieron 21.2 mg del compuesto **(+)-1** (48 %). Pf 86-87 °C; [α]_D²⁵ = +61.7 (c = 0.8, CHCl₃) [Lit [α]_D²⁰ = + 67.7 (c 0.8, CHCl₃)];

**(-)-74**

Se obtienen 17 mg (42 %) del compuesto **(-)-74** como un sólido blanco. Pf: 85-87 °C; [α]_D²⁰ = -61.8 (c 1.0, CHCl₃). Los datos espectroscópicos de **(-)-74** coinciden con aquéllos reportados por Wiemer.

3.8 Referencias

1. Singh A, Deep A, Sharma, P. *International Journal of Pharmacy Research & Technology* **2011**;1(2),:1.
2. Stevens, P. F. Angiosperm Phylogeny Website Version 9, June 2008
<http://www.mobot.org/mobot/research/apweb/welcome.html>
3. Dyer, L. A.; Apama, D. N. *Piper: A Model Genus for Studies of Phytochemistry, Ecology, and Evolution* **2004** Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York.
4. Ma, J.; Jones, S.H.; Marshall, R.; Johnson, R. K.; Hecht, S. M. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1162.
5. Hardick, D. J.; Hutchinson, D. W.; Trew, S. J; Wellington, E. M. H.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 6285.
6. Srivastava, S.; Gupta, M. M.; Tripathi, K. A.; Kumar, S. *Indian Journal of Chemistry* **2000**, 39B, 946.
7. (a) Lugar, P.; Weber, M.; Dung, N. X.; Luu, V. T.; Rang, D. D.; Tuong, D. T. *Cryst Res Technol.* **2002**; 37(6), 627. (b) Orjala, J.; Wright, A. D.; Behrends, H.; Folkers, G.; Sticher, O. *Journal of Natural Products* **1994**, 57(1), 18.
8. Evans, P. H.; Bowers, W. S.; Funk, E. J. *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **1984**, 32, 1254. (b). Alecio, A. C.; Bolzani, V. S.; Young, M.; Kato, M; Furlan, M. *Journal of Natural Products* **1998**, 61, 637.
9. Li, C. Y.; Tsai, W. J.; Damu, A. G.; Lee, E. J.; Wu, T.; Dung, N. X.; *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **2007**, 55, 9436. (b) Lei, D.; Chan, C.P.; Wang, Y. J.; Wang, T. M.; Lin, B. R.; Huang, C. H.; *Journal of Agriculture and Food Chemistry* **2003**, 51, 2083.
10. Lin, L. C.; Shen, C. C.; Shen, Y. C.; Tsai, T. H.; *Journal of Natural Products* **2006**, 69, 842.
11. Joshi, N.; Garg, H. S.; Bhakuni, D. S. *Journal of Natural Products* **1990**, 53(2), 479.
12. (a)Jensen, H.R.; Scott, I. M.; Sims, S.; Trudeau, V. L.; Arnason, J. T.; *Journal of Agriculture and Food chemistry*, **2006**, 54, 1289. (b) Chauret, D. C.; Bernard, C. B.; Arnason, J. T.; Durst, T.; Krishnamurthy, H. G.; Vindas, P. S.; *Journal of Natural Products.***1996**; 59, 152.
13. (a)Duh, Y.C.; Wu, Y.C.; *Journal of Natural Products*, **1990**, 53(6), 1575; (b) Tang, G. H.; Chen, D.M.; Qiu, B. Y.; Sheng, L.; Wang, Y. H.; Hu, G. W.;*Journal of Natural Products*, **2011**, 74, 45.

14. Mark A. Capron and David F. Wiemer, *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 794.
15. Cronan, J. M. L.; Cardellina, J. H. II *Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 85.
16. Lago, J. H. G.; Kato, M. J. *Nat. Prod. Res.* **2007**, *21*, 910.
17. Seeram, N. P.; Lewis, P. A.; Jacobs, H. J. *Nat. Prod.* **1996**, *59*, 436.
18. Dragull, K.; Yoshida, W. Y.; Tang, C. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 555.
19. Majik, M. S.; Parameswaran, P.S.; Tilve, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6378.
20. Becker, H.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 448.
21. Konda, S.; Kurva, B.; Nagarapu, L.; Dattatray, A. M. *Tetrahedron Letters.* **2015**, *56*, 834.
22. (a) Garegg, P. J.; Regberg, T.; Stawinski, J.; Stornberg R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 271; (b) Garegg, P. J. *Pure Appl. Chem.*, **1984**, *56*, 845.
23. (a) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199. (b) Chattopadhyay, S. K.; Karmakar, S.; Biswas, T.; Majumdar, K. C.; Rahaman, H.; Roy, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3919. (c) Philips, A. J. A.; Abell, D. *Aldrichim. Acta* **1999**, *32*, 75. (d) Vernall, A. J.; Abell, A. D. *Aldrichim. Acta* **2003**, *36*, 93; (e) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693.
24. Furstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130.
25. (a) Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9856. (b) Birman, V. B.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9146. (c) L. Rambaud, P. Compain, O. R. Martin, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1807. (d) Suzuki, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, C.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3013. (e) Liras, S.; Allen, M. P.; Blake, J. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3483.
26. (a) Wright, D. L.; Schulte J. P. II; Page, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1847. (b) Edwards, A. S.; Wybrow, R. J.; Johnstone, C.; Adams, H.; Harrity, J. P. A. *Chem. Commun.* **2002**, 1542. (c) Verhelst, S. H. L.; Martinez, B. P.; Timmer, M. S. M.; Lodder, G.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Van Boom, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9598. (d) Gracias, V.; Gasielki, A. F.; Moore, J. D.; Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8977. (e) Wipf, P.; Rector, S. R.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14848. (f) Pearson, W. H.; Aponick, A.; Dietz A. L. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3533.
27. (a) Jacobus, O. J.; Eastham, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5799. (b) Kelly, E. J.; Secor,

28. H. V.; Keenan, C. W.; Eastham, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3611. (c) Eastham, J. F.; Keenan, C. W.; Secor, H. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 6523. (d) Krapcho, A. P.; Bothner, A. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 3658.
29. Moriyama, K.; Nakamura, Y.; Togo, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3812.
30. Semple, J. E.; Wang, P. C.; Lysenko, Z.; Joulli M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7505.
31. Yoshimura, J.; Yamaura, M.; Suzuki, T.; Hashimoto, H. *Chem. Lett.* **1983** 1001.
32. Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 602.
33. SigmaAldrich. (162345.3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propionic acid. Datos disponibles en <http://www.sigmaaldrich.com/>.

Capítulo 4

El rol del puente de hidrógeno intramolecular C-H...O en amidas cíclicas derivadas de la α -metilbencilamina

4.1 Introducción

Es difícil trazar el origen del concepto de enlace de hidrógeno, aunque oficialmente las primeras referencias a los conceptos que se denominan enlaces de hidrógeno en el lenguaje moderno se produjeron en la literatura alemana a principios del siglo pasado (Tabla 1).

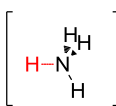
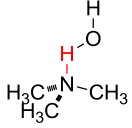
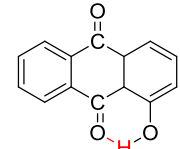
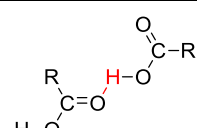
Año	Observaciones	Término y autor
1902	X 	Werner y Hantzsch <i>Nebervalenz</i> (valencia secundaria)
1912		Moore y Winmill <i>Weak unions</i> (unión débil)
1913		Pfeiffer <i>Innere Komplexsalzbildung</i> (dentro del complejo de sal)
1914		Latimer <i>Nebevalenz</i>

Tabla 5 Concepto de enlace de hidrógeno

De acuerdo con Pauling el *enlace de hidrógeno* como concepto generalizado, se propuso por primera vez en la literatura por Latimer y Rodebush en 1920¹ para explicar ciertos fenómenos, como por ejemplo, el anómalo punto de ebullición del agua, la densidad de fase de vapor del fluoruro de hidrógeno, las constantes de basicidad del amoníaco y de las aminas sustituidas, entre otros. Estos autores sugirieron que “*un par de electrones libres en una molécula de agua podría*

ser capaz de ejercer una fuerza suficiente sobre un hidrógeno unido covalentemente a otra molécula de agua, y mantener a las dos moléculas juntas". Sin embargo, Latimer y Rodebush no hicieron uso del término "enlace de hidrógeno" en su publicación, sino que describieron que "el núcleo de hidrógeno compartido entre dos octetos constituye un enlace débil".

Las reseñas históricas del enlace de hidrógeno dejan la impresión de que el concepto se adoptó inmediatamente por la comunidad química.² En realidad, el trabajo publicado por Latimer y Rodebush se ignoró casi completamente durante diez años. Era un dogma de la teoría química clásica que el hidrógeno tuviera una valencia de uno, sólo gradualmente y con renuencia, los químicos aceptaron que a veces el hidrógeno se puede comportar como si fuera bivalente.

4.1.1 Definición de enlace de hidrógeno

El concepto moderno de enlace de hidrógeno está basado en el principio de electronegatividad, tal como lo presentó Pauling en *The Nature of the Chemical Bond*. Pauling pensó que, como el átomo de hidrógeno posee sólo un orbital (el orbital 1s), puede participar de un solo enlace covalente. Esto lo llevó a concluir que el enlace de hidrógeno es en gran parte de carácter iónico y que sólo se forma entre los más átomos electronegativos; así, si el átomo (X) al que se encuentre unido covalentemente el hidrógeno (H) es muy electronegativo, ejercerá una mayor desprotección sobre el átomo de hidrógeno y simultáneamente incrementará la atracción electrostática entre H y otro átomo electronegativo (A) en otra molécula o parte de la misma molécula. En otras palabras; el enlace de hidrógeno, representado como X—H...A, sólo puede establecerse si X y A son F, O, N, Cl, Br y I³. Esta idea estuvo apoyada por la observación de que los enlaces de hidrógeno más fuertes involucran átomos de hidrógeno unidos a flúor, oxígeno, nitrógeno y cloro; en éste orden decreciente de fuerza.

En consecuencia, el enlace de hidrógeno se aceptó como una gran fuerza de cohesión entre moléculas que contienen grupos hidroxilo o grupos amino como grupos "donadores" de enlaces de hidrógeno, con grupos carbonilo y grupos hidroxilo como los grupos "aceptores" de

enlaces de hidrógeno principales. La evidencia de que otros grupos estuvieran involucrados en enlaces de hidrógeno era altamente debatible.⁴

Todas estas ideas, convergieron en la definición de enlace de hidrógeno de Pimentel y McClellan: *Se dice que un enlace de hidrógeno existe cuando: (1) hay evidencia de un enlace, y (2) hay evidencia de que este enlace involucra a un átomo de hidrógeno unido ya, a otro átomo.* La naturaleza de átomos X y A no entra en esta definición, lo que originó controversia alrededor de los grupos C—H, P—H, As—H y Si—H, por considerarlos “donadores” de enlaces de hidrógeno aún cuando no haya acumulación de densidad electrónica en los átomos de C, P, As y Si.

Un refinamiento de la última definición condujo a Steiner y Saenger⁵ a considerar a un enlace de hidrógeno como “*cualquier interacción cohesiva X—H...A donde H sostiene una carga positiva y A una carga negativa (parcial o total) y la carga del átomo X es más negativa que la del H.*” Si X y/o A poseen una electronegatividad baja o moderada, nos hallamos frente a un enlace de hidrógeno mucho más débil. Así, las interacciones del tipo C—H...O=C halladas en estructuras cristalinas donde hay una fuerte evidencia de la formación de enlace, y donde no hay evidencia de que el átomo de carbono sostenga una carga negativa, se pueden nombrar enlaces de hidrógeno, de acuerdo con ésta definición.

4.1.2 Enlaces de hidrógeno C—H...O

En el pasado hubo controversia a cerca de la existencia e importancia de las interacciones de enlace de hidrógeno C—H...X (X = O, N, S, F, Cl). En la actualidad, después de las contribuciones de Desiraju⁶ y Steiner⁷ es ampliamente aceptado que estas interacciones son relevantes no sólo en la interpretación y entendimiento de la organización molecular de los compuestos en el estado sólido, sino que también son importantes en el análisis de un espectro amplio de fenómenos adicionales en disolución, lo que es particularmente cierto para las interacciones C—H...O. Por ser una interacción relativamente débil con energías que no exceden las 3 kcal/mol, es difícil evidenciar con certeza que una interacción dada es una interacción atractiva. Sin embargo, si el sistema estudiado se examina desde varias perspectivas tales como datos espectroscópicos,

análisis de difracción de rayos X y cálculos computacionales, es posible obtener conclusiones concisas.

La investigación de Steiner basada en la examinación sistemática de un gran número de estructuras de rayos X de mono-cristales usando la *Cambridge Structural Database* mostraron que las interacciones C—H \cdots O tienen grandes posibilidades de ser interacciones atractivas, si las distancias H \cdots O están en el rango de 2.2-2.4 Å y los ángulos C—H \cdots O dentro del rango de 90-130°. Estos valores son razonables, cuando consideramos que los átomos de carbono y oxígeno en la secuencia C—H \cdots O sostienen una carga negativa, mientras que el átomo de hidrógeno está polarizado positivamente. (C $^{\delta-}$ —H $^{\delta+}$ —O $^{\delta-}$). Distancias H \cdots O cortas y ángulos C—H \cdots O pequeños, generarían interacciones electrostáticas repulsivas entre C $^{\delta-}$ —O $^{\delta-}$.

4.2 Antecedentes

Hay ejemplos representativos que resaltan la importancia de analizar con detalles las interacciones de enlace de hidrógeno débil C—H \cdots O, para entender fenómenos particulares a nivel molecular. En 1996 Corey⁸ presentó los análisis cristalográficos de rayos-X de seis complejos de formilo con ácidos de Lewis que contenían enlaces B—F o B—O, y en cada caso se reveló una preferencia por una conformación en la que el grupo formilo y los enlaces B—F o B—O son coplanares, o casi coplanares. Las estructuras de rayos-X de los complejos revelaron que el BF₃ está coordinado con el par de electrones no compartidos del átomo de oxígeno, el cual está *syn* al hidrógeno del formilo, y además, que el hidrógeno del formilo y uno de los enlaces B—F está en el plano (eclipsado) con respecto a C—O—B, como se muestra en la Figura 16.

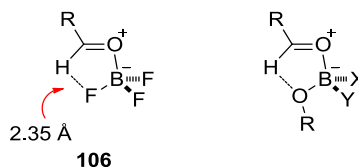
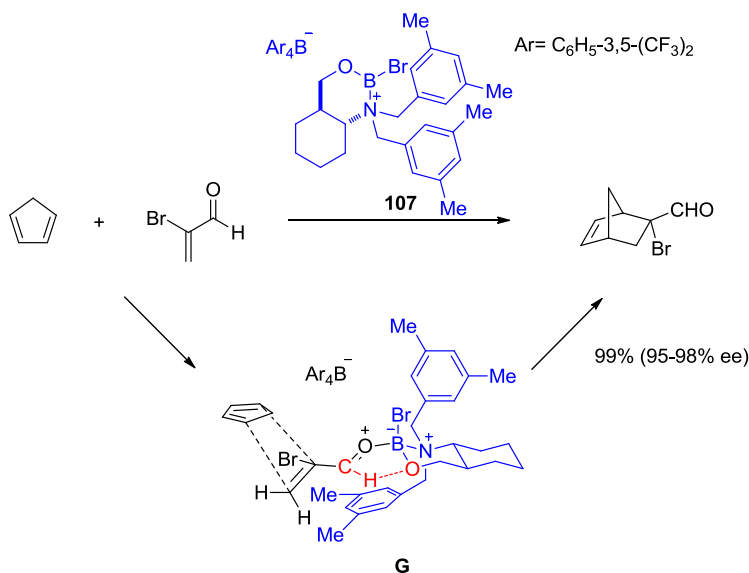


Figura 16 Enlace de hidrógeno débil en complejos de formilo y ácidos de Lewis

Corey atribuyó la estabilidad del conformero **106** a una interacción atractiva entre el hidrógeno del formilo (el cual es ácido, por la coordinación con el ácido de Lewis en **106**) y el átomo de flúor coplanar, el cual se enriqueció electrónicamente a causa de la carga negativa sobre el átomo de boro (Esquema 52). Ya que la distancia ente el hidrógeno del formilo y el flúor eclipsado BF₃ es de 2.35 Å, que es menor a la suma de los radios de van der Waals de H (1.20 Å) y F (1.47 Å) 2.67 Å, se trata de una enlace de hidrógeno débil. El enlace de hidrógeno C—H...X, (X=F, O), en estas estructuras es un fenómeno factible que es atractivo no solo porque proporciona una explicación de la geometría molecular observada en estos complejos en estado sólido, sino porque conduce a una racionalización simple y directa de la enantioselectividad en un número importante de reacciones de aldehídos catalizadas por ácidos de Lewis. De hecho, el enlace de hidrógeno C—H...O en los complejos aldehído-ácido de Lewis fue un elemento de importante en el diseño del catalizador **107**.

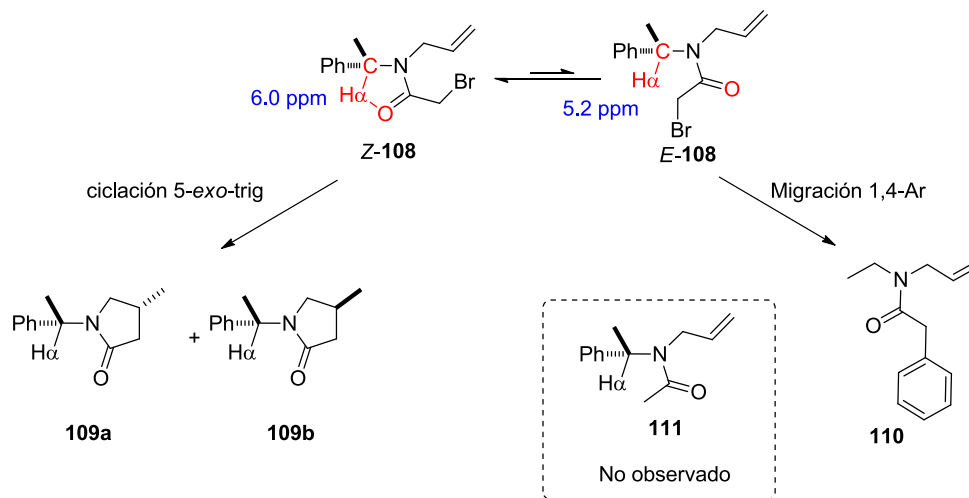


Esquema 52 Enantioselectividad de una reacción de Diels-Alder mediada por un enlace de hidrógeno débil

De esta forma, el concepto de enlace de hidrógeno condujo al desarrollo de un catalizador quiral útil que permite predecir correctamente la configuración absoluta del producto Diels-Alder.⁹ Se ha señalado que el curso estereoquímico de esta reacción altamente enantioselectiva podría ser entendida en términos del arreglo del estado de transición que se muestra en el Esquema 40

para la reacción de **107** con 2-bromoacroleína y ciclopentadieno. En el arreglo del del estado de transición **G** el hidrógeno del formilo está colocado en las proximidades del oxígeno sustituido en el boro y se mantienen unidos por un enlace del hidrógeno C—H...O a un par de electrones no compartido del oxígeno.

En un escenario similar, nuestro grupo de investigación propuso que el equilibrio conformacional de la acetamida quiral **108** (derivada de la (*S*)- α -metilbencilamina) está gobernado por un puente de hidrógeno intramolecular C—H $_{\alpha}$...O que estabiliza al rotámero *Z*-**108** (Esquema 53). La interacción C—H $_{\alpha}$...O se postuló basados en el efecto de desprotección del grupo carbonilo sobre el hidrógeno H $_{\alpha}$ en el espectro de resonancia magnética nuclear y además se reforzó por cálculos teóricos.¹⁰ El desplazamiento químico de H $_{\alpha}$ para el rotámero *Z* está centrado en alrededor de 6 ppm, y para el rotámero *E*, en aproximadamente 5.2 ppm

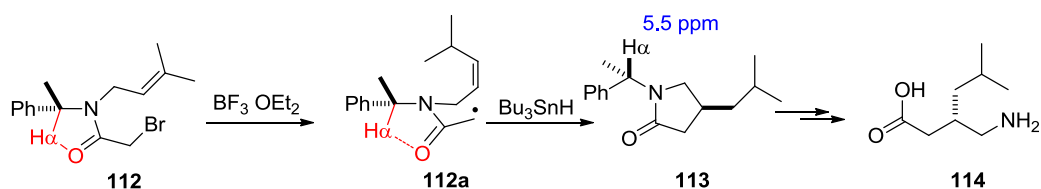


Esquema 53 Equilibrio conformacional de **108** que gobierna la reacción de radicales libres

La distribución de población de los isómeros conformacionales de un radical α -amídico tienen un profundo efecto en la selectividad de las reacciones. Nuestro grupo de investigación, observó que al tratar a la α -bromoamida **108** en las condiciones clásicas de radicales libres (Bu_3SnH , AIBN) se obtenían las pirrolidinonas **109a** (43%) y **109b** (38%) y el producto de migración 1,4 del grupo fenilo **110**; en una proporción similar a la relación de rotámeros sin que se detectara el producto de reducción prematura **111**. Esto nos llevó a concluir que la formación de las

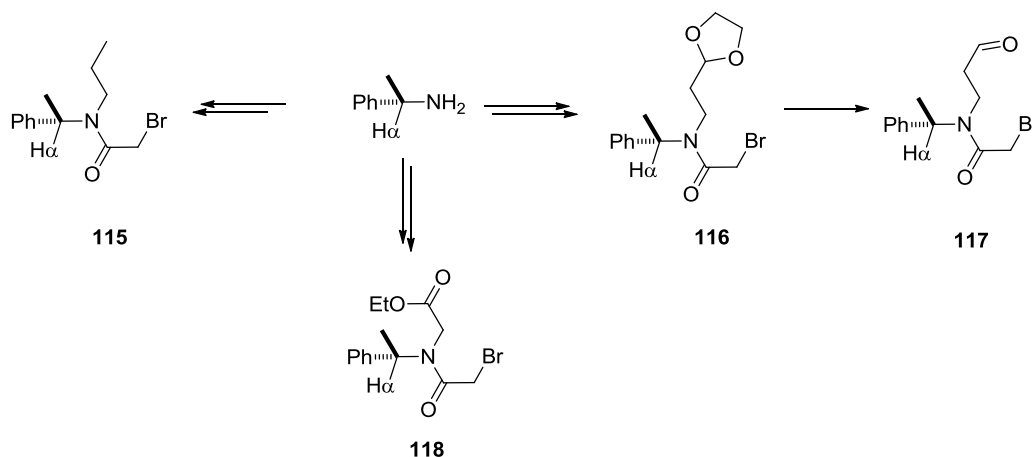
pirrolidinonas **109a** y **109b** se logra a través del conformero **Z-108**; y el conformero **E-108** da lugar al producto de migración 1,4-Ph **110** (Esquema 53).

En subsecuentes publicaciones,¹¹ se propuso que la interacción C—H α \cdots O debía ser la responsable de la estereoselectividad en la reacción del radical α -amídico **112a**, para formar las pirrolidinas quirales **113**, que se emplearon en la síntesis enantiopura de la pregabalina **114** (Esquema 54). El aumento de la estereoselectividad observada en la reacción de ciclación a bajas temperaturas en la presencia de ácido de Lewis, hace que los radicales α -amídicos sean un modelo interesante de estudio, especialmente porque en ambos casos, la existencia de una interacción débil de enlace de hidrógeno intramolecular se postula como una interacción favorable que controla la rotación del enlace N—C=O y, por lo tanto, favorece ambas reacciones.



Esquema 54. Control estereoquímico de la reacción de ciclación 5-exo-trig mediada por un enlace de hidrógeno débil

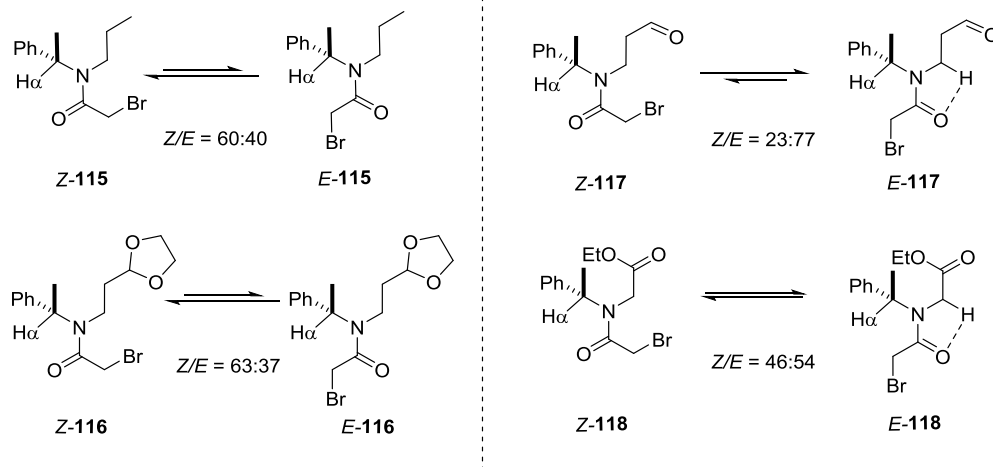
Para demostrar que el átomo de hidrógeno bencílico (H_α) era responsable de la distribución de la población en el equilibrio rotacional *E/Z*, se prepararon otras amidas quirales que nos permitieran observar las relaciones de rotámeros *E/Z* bajo los mismos criterios de RMN de ^1H y en consecuencia las aminas quirales **115-118** con diferentes sustituyentes se prepararon¹² (Esquema 55). Es importante mencionar que para suprimir la reacción de ciclación, el *N*-alil sustituyente se cambió (en todos los casos **115-118**) por un sustituyente que no fuera un aceptor de radicales libres.



Esquema 55 α -Bromoacetamidas preparadas para evaluar el efecto del N-sustituyente

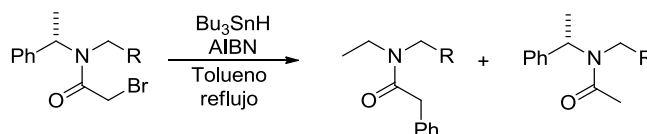
Las aminas quirales **115** y **116** se prepararon con la expectativa de observar un comportamiento rotacional similar al de la amida **108**. Por otro lado, debido a la presencia de un grupo electroatractor en las amidas **117** y **118**, esperábamos invertir el equilibrio Z/E , por medio de una interacción de enlace de hidrógeno C—H α ...O más fuerte.

Los espectros de resonancia de las amidas **115** y **116** fueron muy similares a los de la amida **108**, exhibiendo un par de señales, en donde los átomos H α en cada rotámero resuenan a la misma frecuencia que en la amida **108**, favoreciendo en ambos casos al rotámero Z . Como anticipamos, debido a la naturaleza electrónica del grupo electroatractor, la relación de rotámeros para las amidas **117** y **118** desplazaron el equilibrio hacia el rotámero E , mostrando que un enlace de hidrógeno más fuerte es responsable de la mayor población de rotámeros (Esquema 56).



Esquema 56 Influencia del *N*-sustituyente en α -bromoacetamidas derivadas de la (*S*)-FEA

Habiendo demostrado la influencia del enlace de hidrógeno C—H...O en el equilibrio conformacional *E/Z* de las α -cetoamidas, corroboramos la hipótesis que postulaba que esta interacción favorece la formación del producto de migración 1,4- del grupo arilo. La adición lenta de Bu_3SnH y cantidades subestequiométricas de AIBN a las amidas **115-118** en tolueno a 80 °C proporcionaron una mezcla de productos que variaba como función de la relación de rotámeros.



Precursor	Migración 1,4-Arilo (%)	Reducción (%)
115 R=CH ₂ CH ₃	25	52
116 R= CH ₂ -1,3-dioxolano	22	55
117 R= CO ₂ Et	48	31
118 R= CH ₂ COH	Mezcla compleja de productos	

Tabla 6 Producto de reordenamiento vs producto de reducción de las amidas quirales **115-118**

4.3 Justificación

El estudio fisicoquímico de interacciones débiles C—H \cdots O ha generado un interés mayor en los últimos años, debido principalmente a su presencia cada vez más frecuente en sistemas orgánicos donde no se sospechaba que podrían existir. Este es el caso de la interacción C—H \cdots O presente en amidas quirales que son derivadas del famoso auxiliar quiral α -metilbencilamina (mejor conocido como α -FEA: α -feniletilamina).

4.4 Objetivos

4.4.1 Objetivo general

A pesar de los hallazgos experimentales que sugieren no sólo la existencia de un enlace de hidrógeno C—H \cdots O intramolecular en amidas derivadas de la α -metilbencilamina sobre el equilibrio conformacional, sino también un efectivo rol en la reactividad, todavía no se ha presentado un estudio sistemático conclusivo de esta clase de compuestos, que proporcione apoyo adicional fuerte de análisis cristalográfico y/o cálculos teóricos. En este contexto nuestro objetivo es presentar una serie de estudios cristalográficos y teóricos de una serie de amidas cíclicas representativas derivadas del auxiliar quiral α -metilbencilamina que arrojaron una fuerte evidencia a favor de las propuestas descritas anteriormente.

4.5 Discusión de resultados

La premisa principal fue la siguiente: si la interacción C—H \cdots O en amidas cíclicas examinadas es atractiva, entonces debe contribuir con la estabilización de la conformación molecular, en la cual la lactama y el anillo de cinco miembro que surge del enlace (N)-C—H \cdots O(C) intramolecular están fusionados en un tipo de arreglo bicíclico (Figura 17).

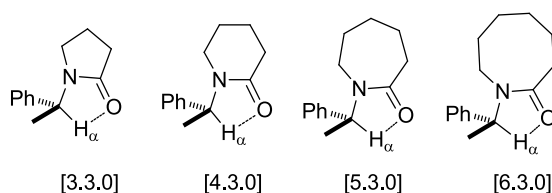


Figura 17 Conformaciones moleculares formadas a expensas de una interacción atractiva de enlace de hidrógeno C—H \cdots O en amidas cíclicas derivadas de la α -metilbencilamina

La difracción de rayos-X de monocristal de las estructuras examinadas, permitirán establecer si las estructuras moleculares de las amidas cíclicas exhiben parámetros geométricos razonables de interacciones atractivas de enlace de hidrógeno C—H \cdots O. Ya que no se pueden desestimar el efecto de otras interacciones intra- e intermoleculares como responsables del arreglo geométrico, se llevaron a cabo cálculos teóricos sobre moléculas individuales en la fase de gas para probar lo contrario y se realizó el análisis en disolución (espectroscopia de RMN) y el análisis del estado sólido. Para examinar la fiabilidad de las geometrías obtenidas y confirmar la existencia de un enlace de hidrógeno C—H \cdots O, se realizó un análisis de densidad electrónica usando la teoría cuántica de átomos y moléculas (*Quantum Theory of atoms in molecules, QTAIM*).¹³

4.5.1 Análisis del sistema [3.3.0]

Se inició con el estudio teórico de la pirrolidinona **119**¹¹⁸ como ejemplo representativo de la conformación de un biciclo del tipo [3.3.0]. Desafortunadamente para esta amida cíclica no hubo datos cristalográficos disponibles; sin embargo, era conveniente incluir este sistema para comparar éste sistema con amidas cíclicas más grandes para las cuales sí hay información cristalográfica de rayos-X disponible.

De acuerdo con el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno corrido en cloroformo deuterado (RMN de ^1H , CDCl_3) de **119** en donde H_α resuena en $\delta = 5.48$ ppm, se puede concluir que no hay interacción $\text{C}-\text{H}_\alpha\cdots\text{O}$. Esto se reforzó complementariamente calculando el perfil de energía torsional, el cual se realizó rotando el grupo α -metilbencilo como función del ángulo diedro C-N-C-H, en adelante denotado como $\varphi(\text{CNCH})$. Este perfil se construyó al optimizar parcialmente la geometría de cada conformero variando los ángulos diedros en 15° . Adicionalmente, para el mínimo global se llevó a cabo una optimización total, la cual permitió establecer $\varphi(\text{CNCH})$ con precisión. Este análisis proporcionó dos mínimos en $\varphi(\text{CNCH}) = 1.4^\circ$ (conformero **119a**) y $\varphi(\text{CNCH}) = 164^\circ$ (conformero **119b**) con una diferencia de energía de 1.3 kcal/mol. En el conformero más energético **119b**, los átomos H_α y O tienen orientaciones casi anti-paralelas (Figura 18). Por el contrario, para el rotámero **119a** estos átomos están eclipsados con una distancia $\text{H}\cdots\text{O}$ de 2.34 Å, y un ángulo de 108.1° , ambos parámetros se encuentran dentro del rango establecido para interacciones $\text{C}-\text{H}_\alpha\cdots\text{O}$ atractivas.

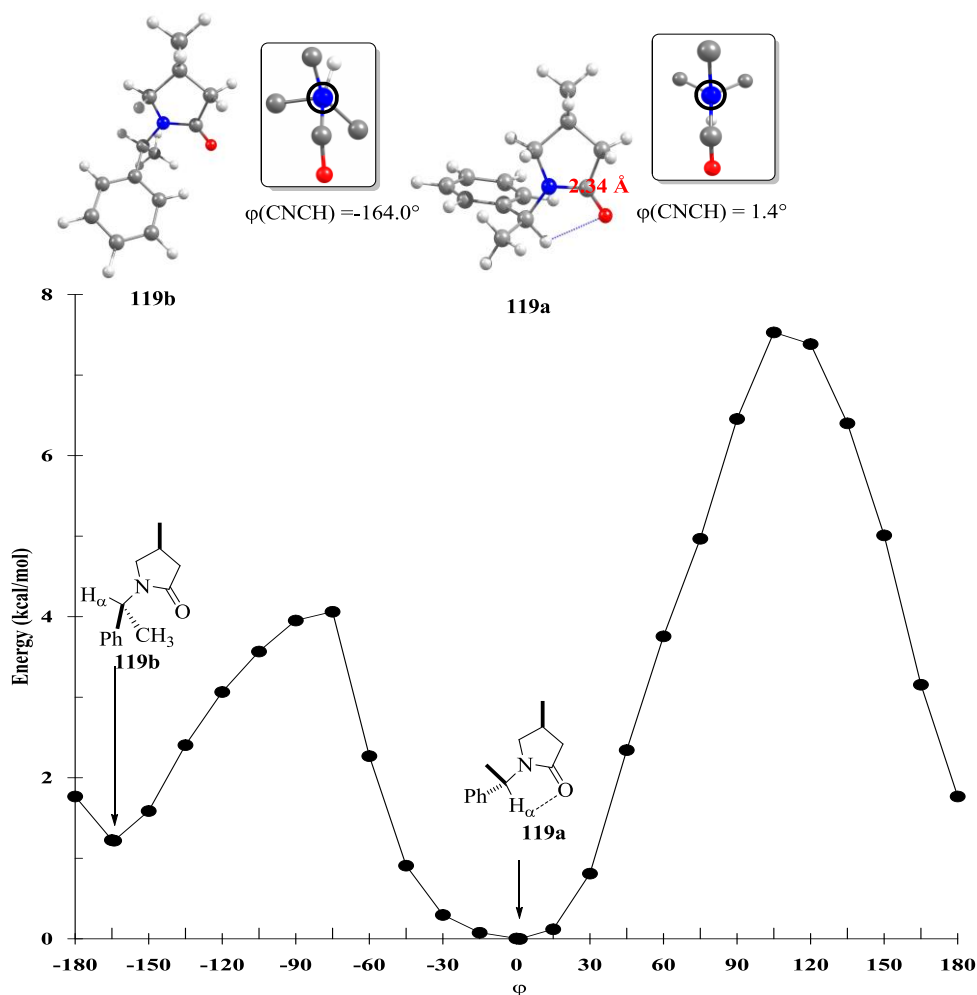


Figura 18 Perfil de energía torsional de la pirrolidinona **119**.¹¹ Las estructuras de los mínimos de energía están ilustradas en la proyección de Newman

Aunque a primera vista, esta geometría parece probar una interacción atractiva C—H α ...O, el análisis de densidad electrónica de **119a** no exhibe un punto crítico de enlace entre los átomos H α y O, indicando que aunque los parámetros geométricos están dentro de los límites establecidos para tales interacciones, ambos átomos, aparentemente, no están interactuando en una forma atractiva (Figura 19).

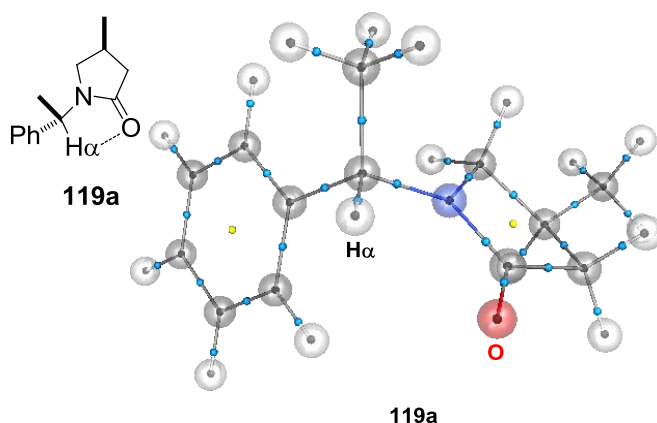


Figura 19 Grafo molecular del conformero **119a** obtenido usando B3LYP/6-31G. Punto crítico de enlace (esferas azules) y punto crítico de anillo (esferas amarillas)

Además, el desplazamiento químico calculado de H_{α} para **119a** a 5.46 ppm coincide con valor experimental (5.48 ppm) y confirma la ausencia de una interacción atractiva C— H_{α} ...O. Este resultado puede ser atribuido a un carácter sp^2 pobre del enlace amídico C-N en la lactama de cinco miembros, porque introduce una tensión angular afectando la distribución de densidad electrónica en el grupo amida y haciendo menos efectivo la donación electrónica hacia el aceptor de hidrógeno.

4.5.2 Análisis del sistema [4.3.0]

Para compuestos con una conformación molecular del tipo biciclo [4.3.0], hay un gran número de estructuras determinadas experimentalmente, tales como las piperidonas **120**,¹⁴ **121**,¹⁵ **122**¹⁶ y **123**¹⁷ se modelaron por cálculos computacionales. El perfil rotacional de **120** dio dos mínimos (**120a** y **120b**) con una diferencia de energía de 3.5 kcal/mol y una barrera de energía rotacional de 6.4 kcal/mol (Figura 20).

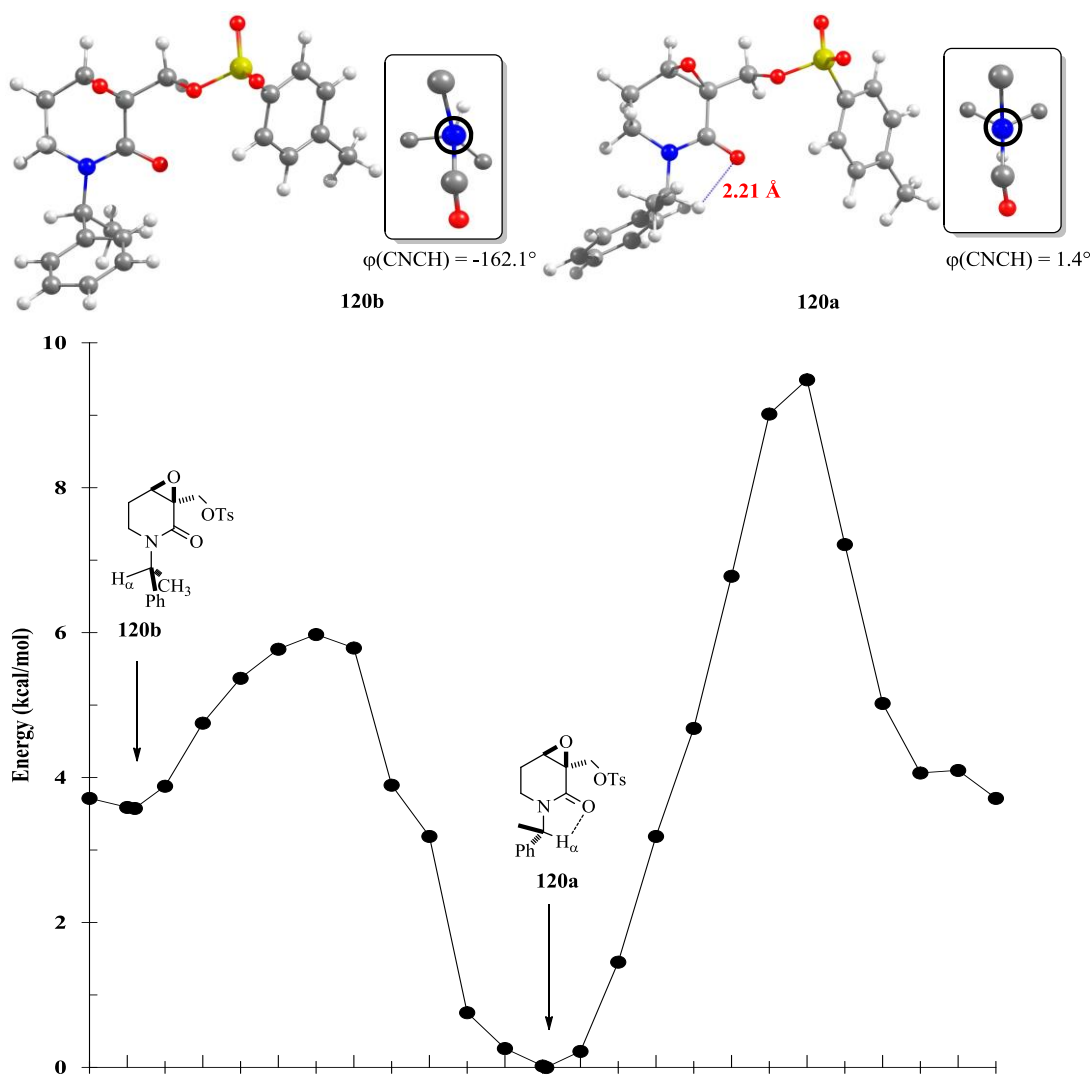


Figura 20 Perfil de energía rotacional de la piperidona **120**. Las estructuras de los mínimos de energía están ilustradas en la proyección de Newman

Estos valores de energía son considerablemente más altos que aquellos observados en la piperolidinona **119** y por lo tanto indican que la población de **120a** debe ser significativamente más grande que la del rotámero **120b**. En la conformación correspondiente al mínimo local encontrado para **120b** el enlace C—H $_{\alpha}$ está casi *anti*-periplanar al grupo carbonilo [$\varphi(\text{CNCH}) = 162.1^\circ$], mientras que los grupos fenilo y metilo están cerca del átomo de oxígeno de C=O. Por el contrario, en la estructura molecular de **120a**, la conformación es *syn*-paralela [$\varphi(\text{CNCH}) = 1.4^\circ$], con una distancia H $_{\alpha}$...O de 2.21 \AA y un ángulo de enlace H $_{\alpha}$...O de 109.8° . Cuando comparamos ambos

conformeros **119a/119b**, encontramos que la diferencia de energía **120a/120b** es grande ($\Delta E = 1.2$ y 3.5 kcal/mol respectivamente), y que la barrera de energía de rotación también es más grande ($\Delta E = 4.1$ y 6.4 kcal/mol, respectivamente), lo cual apunta a una interacción atractiva C—H $_{\alpha}$...O, como lo sugiere también el desplazamiento químico de H $_{\alpha}$ de RMN de ^1H centrado en $\delta(\text{H}_{\alpha}) = 5.91$ ppm, muy cercano al valor calculado computacionalmente de 6.1 ppm. Los datos de rayos-X del monocristal de **120a** coinciden con los datos calculados: el átomo de H $_{\alpha}$ y el átomo de O del grupo C=O están eclipsados con una distancia interatómica de 2.2 \AA que es considerablemente más corta que la suma de sus radios de van der Waals (2.75 \AA). También, el ángulo C—H $_{\alpha}$...O de 107.5° coincide con el valor computado de 109.8° (Figura 21).

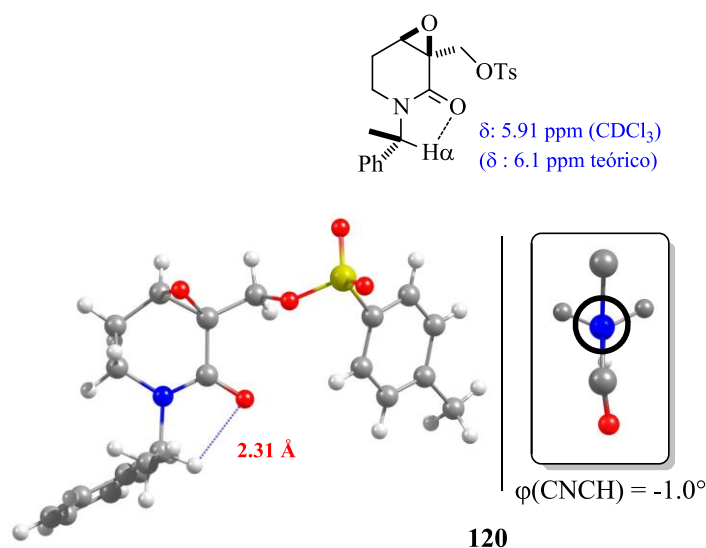


Figura 21 Estructura de rayos-X de monocristal y desplazamiento químico de RMN de ^1H para H $_{\alpha}$ de la piperidona **120**.

La evidencia experimental adicional y conclusiva para la presencia de una interacción atractiva C—H $_{\alpha}$...O la proporcionó el análisis de densidad electrónica calculada para el rotámero **120a**, que presentó un punto crítico de enlace entre H $_{\alpha}$ y O (Figura 22). Estos valores están dentro de los parámetros establecidos de un enlace de hidrógeno débil con un carácter electrostático/disperso.¹⁸ Por lo tanto, se puede concluir que la piperidona **120** existe preferencialmente en una estructura tipo biciclo [4.3.0], que corresponde a la conformación Z, tanto

en disolución como en estado sólido, y que la interacción C—H $_{\alpha}$...O es responsable de esta preferencia conformacional.

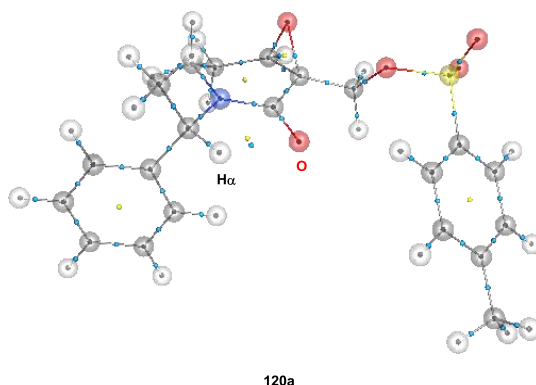


Figura 22 Grafo molecular del conformero **120a** obtenido mediante B3LYP/6-31G(d). Puntos críticos de enlace (esferas azules) y puntos críticos de anillo (esferas amarillas)

A pesar de que las estructuras moleculares de las piperidonas **121**, **122** y **123** son bastante diferentes de la piperidona **120**, su información cristalográfica concerniente a la interacción H $_{\alpha}$...O, el desplazamiento químico de RMN de ^1H , y los desplazamientos químicos calculados computacionalmente son muy similares a los de la piperidona **120**. Igual que para **120**, los desplazamientos químicos de H $_{\alpha}$ para **121-123** están centrados en 6.00 ppm (Figura 23).

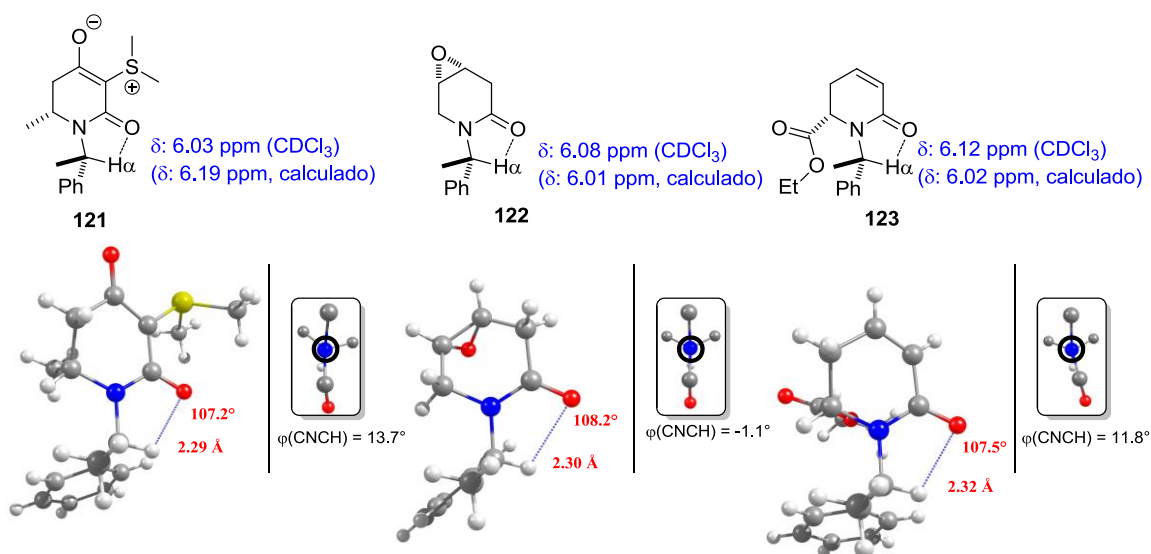


Figura 23 Estructuras de rayos-X de monocristal, desplazamientos químicos de RMN de ^1H para los átomos C—H $_{\alpha}$

Los perfiles rotacionales de las piperidonas **121**, **122** y **123** exhiben un comportamiento similar al observado por la piperidona **120** (Figura 24). Hay dos mínimos locales que se observaron

para las conformaciones con los enlaces C-H $_{\alpha}$ y C=O *anti*-paralelas (**121b-123b**), y cuando C—H $_{\alpha}$ y C=O son *syn*-paralelos (**121a-123a**), siendo la última conformación la más estable.

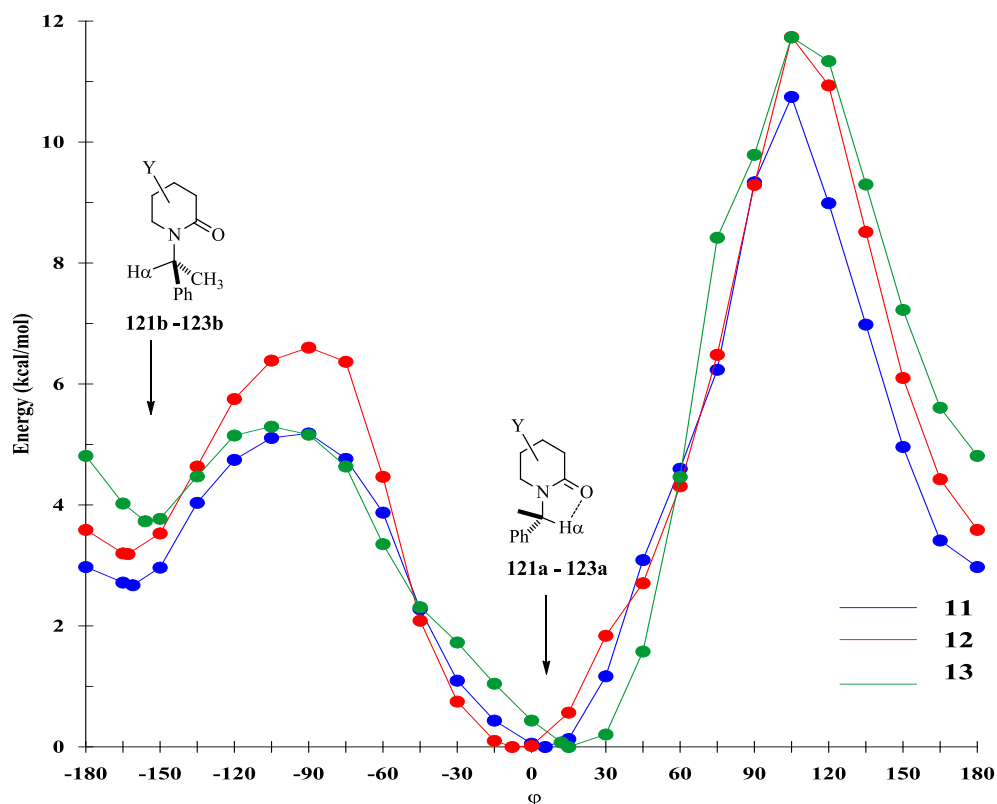


Figura 24 Perfil de energía rotacional de las piperidonas **121a-123a**. Las estructuras de los mínimos de energía están ilustradas en la proyección de Newman

Las conformaciones correspondientes al mínimo global de **121a-123a** tienen casi el mismo arreglo espacial como se encontró en las correspondientes estructuras de rayos-X, y en todos los casos el análisis de densidad electrónica reveló puntos de enlace críticos para las interacciones C—H $_{\alpha}$...O (Figura 25). Los datos geométricos más relevantes están resumidos en la Tabla 6. Estos hallazgos son importantes, ya que se puede argumentar que las interacciones intermoleculares y de empaquetamiento no son responsables de estas conformaciones moleculares. También es importante remarcar que la presencia de sustituyentes en la posición C6 de la piperidona **121** y **123** no des-estabilizan las conformaciones **121a** y **123a** por congestiones estéricas, esto apoya que el contacto C—H $_{\alpha}$...O no debería ser considerado como casual o accidental sino como un factor que contribuye con la estabilización de las conformaciones moleculares tipo biciclo [4.3.0].

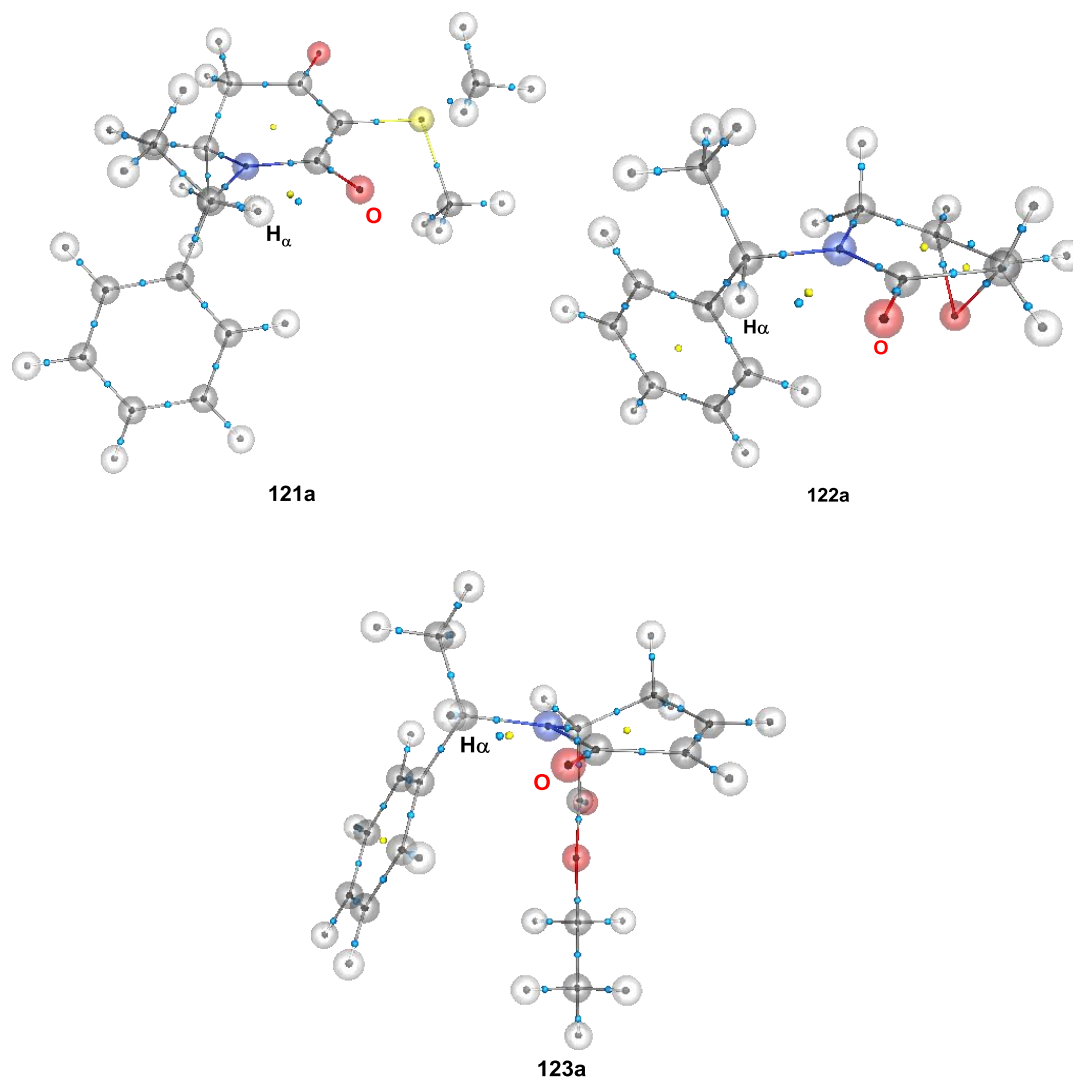


Figura 25 Grafo molecular de los conformeros **121a-123a** usando B3LYP/6-31G(d). Puntos críticos de enlace (esferas azules) y puntos críticos de anillo (esferas amarillas).

Entrada	Parámetro	121a	122a	123a
1	$H_{\alpha}\cdots O / \text{Å}$	2.16	2.17	2.20
2	$C-H_{\alpha}\cdots O / ^{\circ}$	110.7	110.1	109.7
3	$\varphi(\text{CNCH}) / ^{\circ}$	5.5	-7.8	11.9

4.5.3 Análisis del sistema [5.3.0]

Como ejemplo de la estructura tipo biciclo [5.3.0] investigamos al 1,4-oazepan-5-ona **124**.¹⁹ Este es un caso interesante porque el grupo hidroxilo de la posición C6 es capaz de competir con la interacción de enlace de hidrógeno C—H _{α} ...O y porque este compuesto cristalizó en tres unidades cristalográficas independientes dentro de la misma unidad **124a-124c** (Figura 26).

Sin embargo, mientras en las tres estructuras **124a-124c** la interacción C—H _{α} ...O es clara (**124a**, H _{α} ...O = 2.29 Å, C—H _{α} ...O = 109.0°; **124b**, H _{α} ...O = 2.29 Å, C—H _{α} ...O = 109.4°; **124c**, H _{α} ...O = 2.28 Å, C—H _{α} ...O = 109.1°), la interacción de enlace de hidrógeno O—H _{α} ...O más fuerte, sólo se observa en dos de ellas (**122a** y **124b**). En **124c**, el grupo hidroxilo participa en un enlace de hidrógeno intermolecular O—H...Cl. De acuerdo a los datos de RMN de ¹H reportados, el desplazamiento químico de H _{α} está centrado en 6.15 ppm, de nuevo muy cercano al valor calculado de **124a** (6.03 ppm).

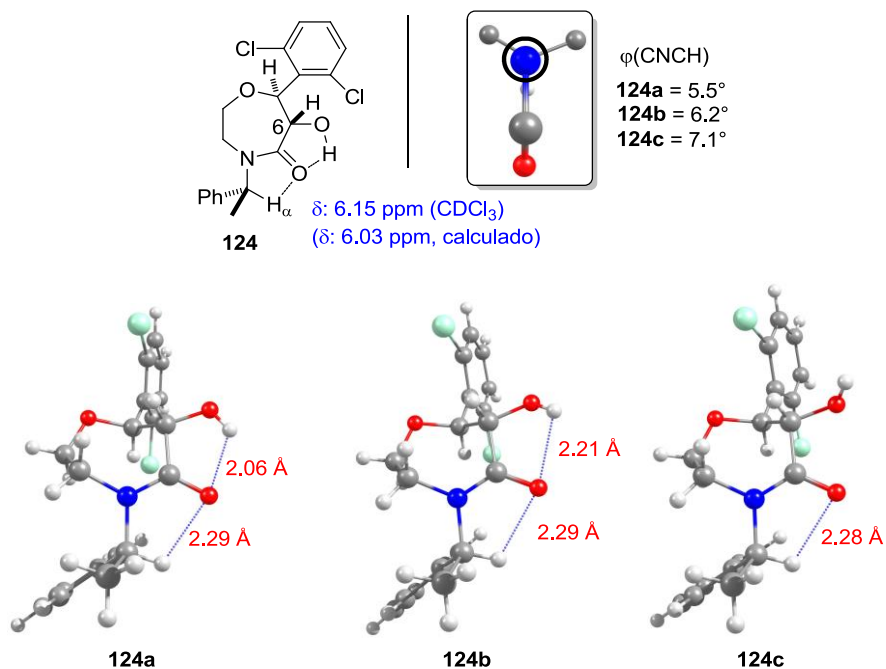


Figura 26 Estructuras de rayos-X de monocristal, desplazamientos químicos de RMN de ¹H para los átomos C—H _{α}

Los cálculos teóricos de las estructuras moleculares **124a-124c** mostraron que el conformero **124a** es más estable (ΔE = 2.5 kcal/mol para **124b** y 6.7 kcal/mol para **124c**), debido a

que el enlace de hidrógeno O—H \cdots O es una interacción fuerte. En **124b** el enlace de hidrógeno O—H \cdots O está debilitado por un incremento en la distancia H α \cdots O (2.21 Å) y una distorsión significativa de φ (CNCH) de la planaridad (-34.0°), lo cual incrementa el ángulo O—H \cdots O (105.8°). La pérdida del enlace O—H \cdots O en **124c** [φ (CCOH)=-110.3°] incrementa la energía relativa a 6.8 kcal/mol. A pesar de ser significativamente más débil, es interesante encontrar que todas las moléculas preservan una interacción H α \cdots O, con sólo ligeros cambio en los parámetros geométricos (H \cdots O = 2.29-2.29 Å, CHO = 109°, y φ (CNCO) = 6.2°). Adicionalmente, el análisis QTAIM de **124a** reveló un punto de enlace crítico entre H α y O=C (Figura 27).

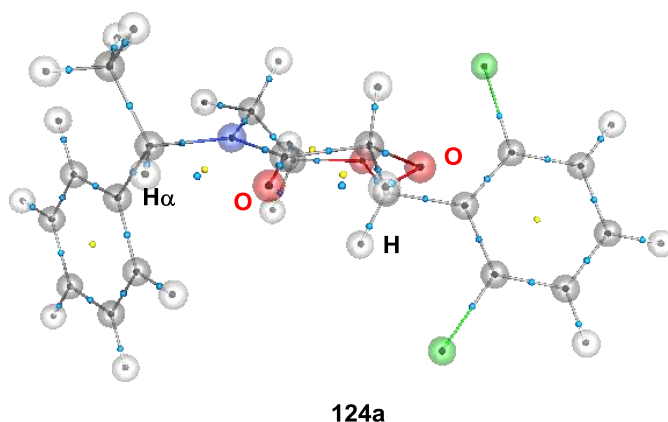


Figura 27 Grafo molecular del conformero **124a** obtenido al usar B3LYP/6-31G(d). Puntos críticos de enlace (esferas azules) y puntos críticos de anillo (esferas amarillas)

4.5.4 Análisis del sistema [6.3.0]

Las lactamas de ocho miembros derivadas del indol **30a**²⁰ y **31a**²⁰ son ejemplos remarcables que permiten poner en contexto no sólo la presencia del enlace de hidrógeno O—H \cdots O en amidas derivadas del auxiliar quiral α -metilbencilamina, sino también la influencia de esta interacción en la preferencia conformacional de estos compuestos. Estos sistemas bicíclicos representan sistemas no restringidos, los cuales permiten que se establezca el equilibrio rotacional Z \rightleftharpoons E, similar al que se observa en sistemas acíclicos.²¹ Además, la lactama **30a** muestra un solo grupo de señales, observándose un desplazamiento químico de H α en 5.98 ppm, lo cual indica la presencia de un solo rotámero-Z, tal como en las sistemas cíclicos. El análisis cristalográfico de la lactama **30a** revela no solo la presencia del enlace de hidrógeno C—H α \cdots O sino también una interacción

adicional C—H \cdots O y la ausencia de un enlace de hidrógeno O—H \cdots O que debería existir entre el grupo hidroxilo en C5 y el carbonilo de amida en C4 (Figura 28).

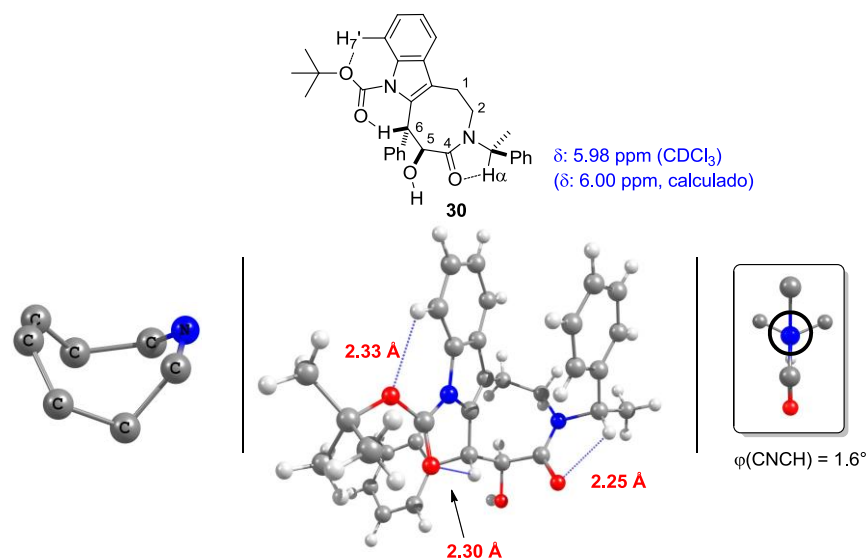


Figura 28 Estructura de rayos-X de monocristal, desplazamiento químico de H_{α} de la lactama quiral **30a** (con proyección de Newman)

Parece probable que las dos interacciones de enlace de hidrógeno C—H \cdots O son responsables no solo de que se observe un solo conformero en disolución ($CDCl_3$) y en estado sólido, sino también de la conformación preferencial de bote torcido sobre la conformación de silla, aún cuando la última es la conformación energéticamente más estable.

La interacción C—H α \cdots O tiene una distancia de 2.25 Å y un ángulo torsional $\varphi(CNCH)$ de 1.6°. La interacción adicional C—H \cdots O, que se forma a expensas del grupo protector Boc, muestra datos cristalográficos consistentes con la presencia de una interacción tipo puente de hidrógeno débil: H $_6$ \cdots O=2.330 Å, y C—H $_6$ \cdots O=102°, H $_7$ \cdots O= 2.33 Å, y C—H $_7$ \cdots O=109.1°.

Como en los casos anteriores, el perfil de energía rotacional de **30a** mostró dos mínimos, **30c** y **30d**, con una barrera de energía de 8.4 kcal/mol, lo cual es aproximadamente 2 kcal/mol más grande que aquellas observadas por las piperidonas **120-123** (Figura 29).

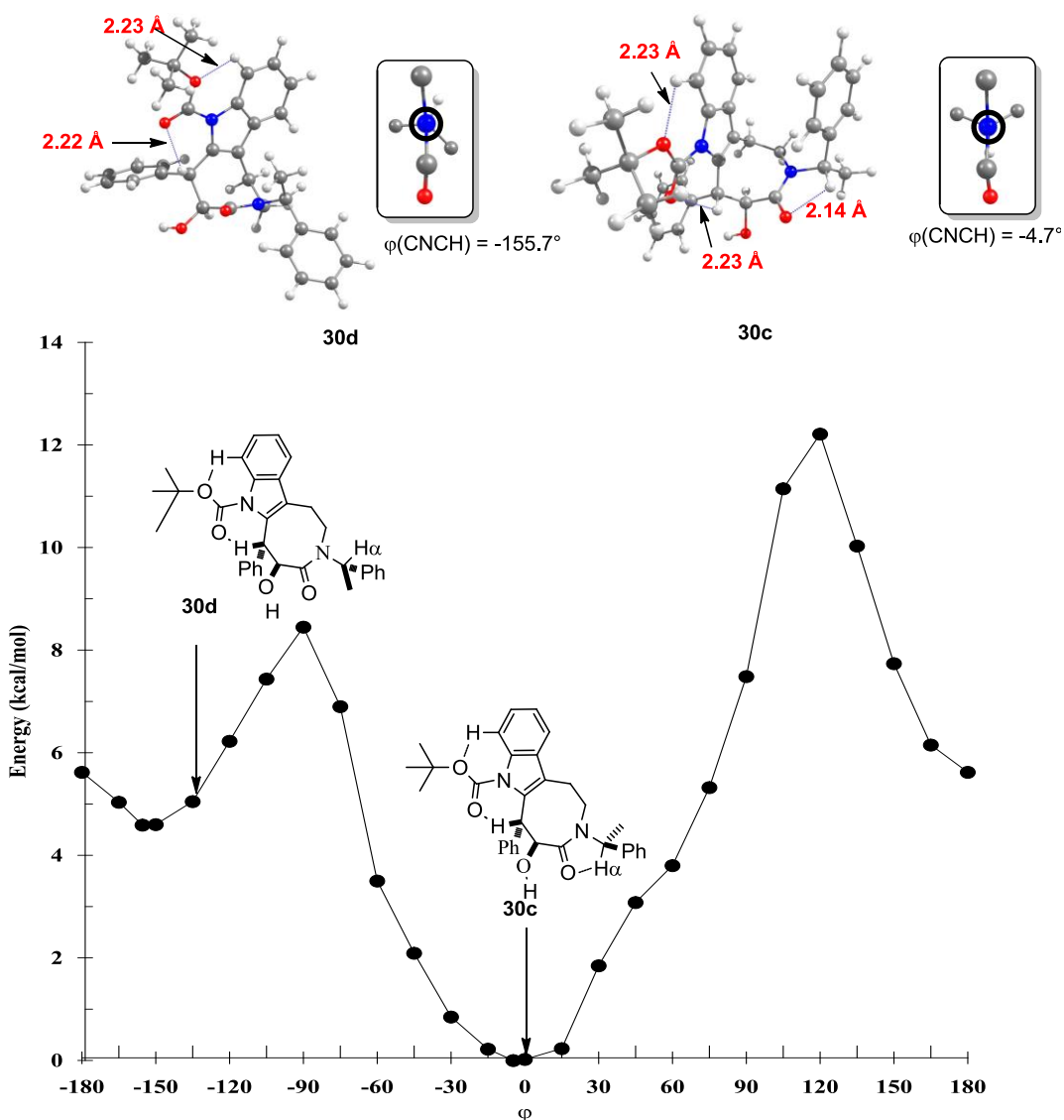


Figura 29 Perfil de energía rotacional de la lactama *N*-Boc protegida **125**, con la ilustración de las estructuras optimizadas correspondientes a los mínimos de energía

El enlace de hidrógeno C-H...O con BOC se confirmó en ambas conformaciones **30c** y **30d**. Para **30d**, los datos de la geometría calculada coinciden con los datos cristalográficos ($H_7 \cdots O = 2.23 \text{ \AA}$, $C-H_7 \cdots O = 110.8^\circ$, $H_6 \cdots O = 2.22 \text{ \AA}$, $C-H_6 \cdots O = 108.9^\circ$). Los descriptores correspondientes para **30c** también apoyan la presencia del enlace de hidrógeno C-H $_{\alpha}$...O ($H_{\alpha} \cdots O = 2.14 \text{ \AA}$, $C-H_{\alpha} \cdots O = 111.3^\circ$, $\varphi(\text{CNCH}) = -4.7^\circ$) y las dos interacciones C-H...O adicionales ($H_7 \cdots O = 2.23 \text{ \AA}$, $C-H_7 \cdots O = 110.0^\circ$, $H_6 \cdots O = 2.23 \text{ \AA}$, $C-H_6 \cdots O = 110.0^\circ$).

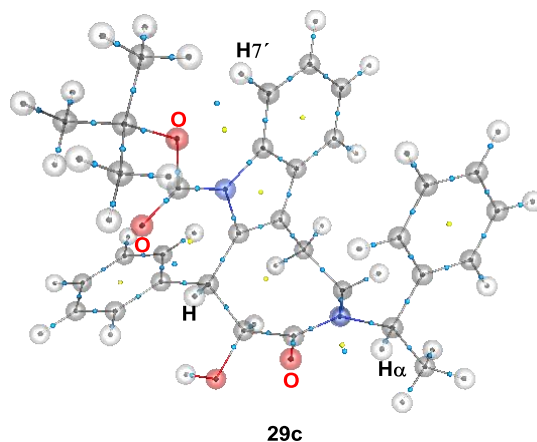


Figura 30 Grafo molecular del conformero **30c** usando B3LYP/6-31G(d). Puntos críticos de enlaces (esferas azules) y puntos críticos de anillo (esferas amarillas)

Aunque la lactama **31a**, en la cual el grupo protector Boc, se removió, no rindió cristales para estudios de difracción de rayos-X, los datos de espectroscopia de RMN junto con los cálculos teóricos revelaron datos importantes para realizar esta investigación. El espectro de RMN de ^1H de **30a** revela dos grupos de señales con una gran resolución, indicando la presencia de un proceso dinámico lento entre dos especies en una relación 54/46, por lo que se consideró la existencia del equilibrio entre los rotámeros $E \rightleftharpoons Z$, similar al de los sistemas acíclicos (Figura 31). Sin embargo, los desplazamientos químicos de las señales de H_α están centrados en 5.94 y 5.88 ppm, lo que sugiere que ambos conformeros exhiben un enlace de hidrógeno $\text{H}_\alpha \cdots \text{O}$ y excluye la presencia del rotámero E .

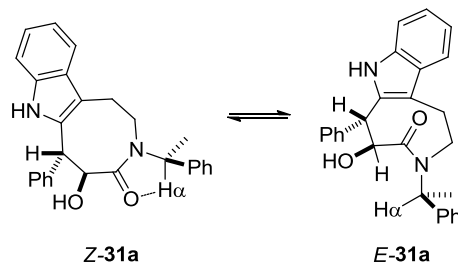


Figura 31 Interconversión Z/E esperada para la lactama de ocho miembros **31a**

Basados en estudios conformacionales de lactamas similares de ocho miembros, en los cuales se establece un equilibrio silla \rightleftharpoons bote torcido,²² más que una interconversión $Z \rightleftharpoons E$, buscamos conformaciones posibles de la lactama de ocho miembros **31a**. Encontramos dos mínimos que exhibieron una conformación de silla (**31c**) y una de bote torcido (**31d**). De acuerdo

con los datos de RMN de ^1H , ambas conformaciones establecen una interacción del tipo C—H $_{\alpha}$...O (Figura 32).

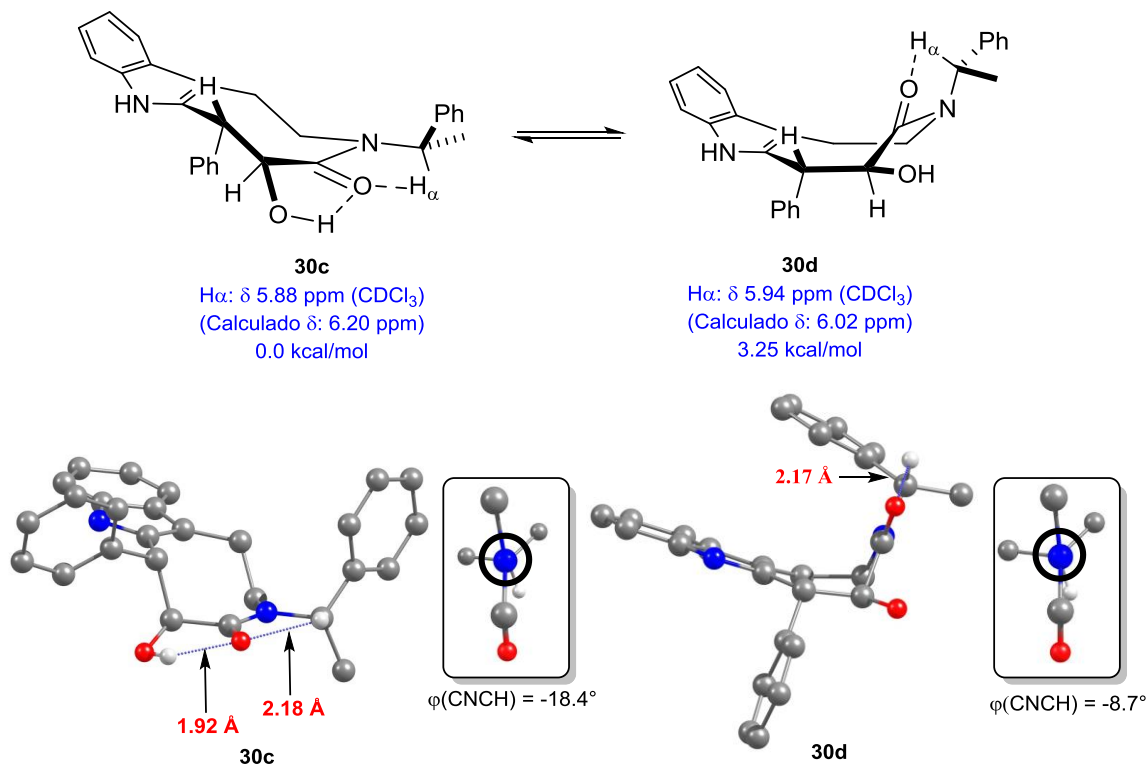


Figura 32 Estructuras de Geometría optimizada y datos de RMN de ^1H para el equilibrio silla \rightleftharpoons bote torcido de **30a** (con proyecciones de Newman)

La diferencia de energía entre **31c** y **31d** es de 3.25 kcal/mol, siendo **31c** el conformero de menor energía, lo que se atribuye a la presencia del enlace de hidrógeno O—H...O ($\text{H}\cdots\text{O}=1.92 \text{ \AA}$, $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O} = 120.4^\circ$). El desplazamiento de RMN de ^1H para H_{α} en **31c** y **31d** es de 6.20 y 6.02, respectivamente, que es cercano a los valores experimentales de 5.87 y 5.94 ppm respectivamente. Las distancias calculadas $\text{H}_{\alpha}\cdots\text{O}$ para **31c** y **31d** (2.18 y 2.17 \AA , respectivamente) están dentro de las distancias más cortas en este estudio comparativo. Los valores para $\varphi(\text{CNCH})$ son -18.4° en **31c** y -8.7° en **31d**, y los ángulos C—H $_{\alpha}$...O son de 107.7° para **31c** y 110.3° para **31d**. El análisis QTAIM estableció que las interacciones C—H $_{\alpha}$...H y O—H...O en **31c** y **31d** son atractivas (Figura 33).

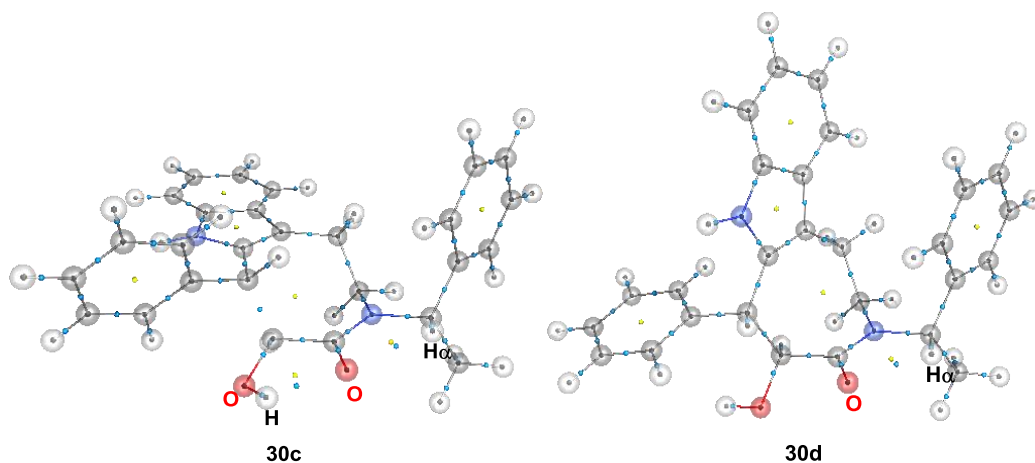


Figura 33 Grafo molecular de los conformeros **30c** y **30d** obtenidos mediante B3LYP/6-31G(d). Puntos críticos de enlace (esferas azules) y puntos críticos de anillo (esferas amarillas).

Estas observaciones teóricas y experimentales concernientes al equilibrio **31c** y **31d** indican que la presencia de dos enlaces de hidrógeno C—H \cdots O en **30a** no sólo es responsable de la presencia de un solo conformero sino también para la ausencia de una preferencia conformacional de silla, lo cual es preferencialmente observado en lactamas de ocho miembros.

4.6 Conclusiones

El estudio cristalográfico y teórico de un grupo de amidas cíclicas derivadas del auxiliar quiral (S)- α -metilbencilamina evidenció que la interacción C-H...O influye significativamente en las conformaciones moleculares de éstas moléculas, tanto en solución como en estado sólido. Este estudio también demuestra que los parámetros geométricos por sí solos no son suficientes para establecer de forma concluyente la existencia de una interacción de enlace de hidrógeno C-H...O; por lo que se requiere de datos teóricos, así como la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y estudios de Teoría Cuántica de Átomos y Moléculas (QTAIM), que proporcionan la densidad electrónica y el punto crítico de enlace.

Este estudio confirma que el criterio empírico previamente establecido para asignar geometrías moleculares *Z/E* de los rotámeros, basados en los desplazamientos químicos de H_α (aproximadamente 6 ppm para el rotámero-*Z* y 5.2 ppm para el rotámero *E*) es adecuada y puede ser considerada para determinar la estereoquímica de amidas cíclicas y acíclicas derivadas de la α -metilbencilamina. Aunque este criterio podría ser interpretado como un efecto de desapantallamiento del grupo carbonilo hacia el átomo de H_α , nuestros hallazgos demuestran claramente que aunque puede ser cierto, la naturaleza de la interacción C-H...O es la principal responsable, no sólo del desplazamiento químico de H_α a 6 ppm, sino también de la preferencia conformacional de las amidas cíclicas derivadas de la α -metilbencilamina.

4.7 Referencias

1. Wendell M. Latimer, Worth H. Rodebush *J. Am. Chem. Soc.*, 1920, **42** (7), 1419.
2. G. C. Pimentel, A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, W. H. Freeman and Co. San Fransisco, (1960).
3. L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, Ithaca, NY (1960).
Primera edición **1939**
4. Glasstone S. The structure of some molecular complexes in the liquid phase. *Trans Farad Soc* **1937**, 33:200.
5. Steiner, T.; Saenger, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4540.
6. (c) Desiraju, G. R.; Steiner, T. *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*; Oxford University Press: Oxford, 1999. (d) Desiraju, G. R. *Science* 1997, *278*, 404. (e) Desiraju, G. R. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 441.
7. (a) Steiner, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48. (b) Steiner, T. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 433.
8. (a) Corey, E. J.; Rohde, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 37. (b) Corey, E. J.; Rohde, J. J.; Fischer, A.; Azimioara, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 33.
9. Hayashi, Y.; Rohde, J. J.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5502.
10. (a) Rodríguez-Soria, V.; Sánchez, M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10809.
11. (a) Rodríguez-Soria, V.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2750. (b) Rodríguez-Soria, V.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4305.
12. (a) Fuentes, L.; Quintero, L.; Cordero-Vargas, Eustaquio, C.; Terán, J. L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3630. (b) Sandoval-Lira, J.; Hernández-Pérez, J. M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6689.
13. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules, A Quantum Theory*, Oxford University Press, Oxford, **1990**.
14. Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5515.

15. CCDC 1038283 (11). Estos datos se pueden obtener sin cargo en The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
16. CCDC 1038284 (12). Estos datos se pueden obtener sin cargo en The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
17. Zárata, A.; Orea, L.; Juárez, J. R.; Castro, A.; Mendoza, A.; Gnecco, D.; Terán, J. L. *Synthetic Commun.*, **2014**, *44*, 2838.
18. Koch, U.; Popelier, P. L. A. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9747.
19. Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Roa, L. F.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Flores-Alamo, M.; Micouin, L. *Synthesis* **2011**, *14*, 2310.
20. (a) Fuentes, L.; Hernández-Juárez, M.; Terán, J. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Synlett.* **2013**, *24*, 878. (b) Juárez-Calderón, M.; Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, L.; Mendoza, A.; Sartillo-Piscil, F.; del Olmo, E.; Terán, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2729.
21. Allinger, N. L.; Hirsch, J. A.; Miller, M. A.; Tyminski, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5773.
22. Witosinska, A.; Musielak, B.; Serda, P.; Owinska, M.; Rys, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9784.