



**BUAP**

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE  
PUEBLA**

---

---

*CENTRO DE QUÍMICA-INSTITUTO DE CIENCIAS*

*TESIS*

**SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA DE SALES DE  
INDOLIZIDINIO DERIVADAS DE 2-PIRIDINCARBALDEHÍDO.  
APLICACIÓN A LA SÍNTESIS TOTAL DE (-)-1-EPI-LENTIGINOSINA.**

*TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:*

*DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS  
EN EL ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA*

*PRESENTA:*

*M. C. OLGA HISAMI RODRÍGUEZ MATSUI*

*DIRECTOR DE TESIS:*

*Dr. JOEL LUIS TERÁN VÁZQUEZ*

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

*PUEBLA, PUE., MAYO 2023*

## *Indice*

Abstract

Resumen

Índice de compuestos

1. Introducción.

2. Antecedentes.

2.1 Síntesis de la lentiginosina a partir de derivados de piridina.

2.2 Iluros de azufre estabilizados.

2.3 Síntesis y reactividad de amidas glicídicas.

2.4 Apertura regioselectiva de epoxiamidas.

3. Objetivos.

3.1 Objetivo general.

3.2 Objetivos particulares.

4. Discusión de resultados.

4.1 Hacia la síntesis de la lentiginosina.

4.1.2 Análisis retrosintético para la obtención de la lentiginosina a partir de la *trans*-epoxiamida glicídica derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y 2-piridincarbaldéido.

4.1.3 Obtención de la *trans*-epoxiamida derivada de 2-piridincarbaldéido a partir de la sal de sulfonio oxazolidínica **42**.

4.2 Apertura de la función epoxídica del epóxido **43a**.

4.3 Estudio de la reactividad de la clorohidrina **44** hacia la síntesis de la lentiginosina.

4.4 Remoción del auxiliar quiral de la epoxiamida **43a**.

4.5 Hacia la síntesis de la (+)-lentiginosina a partir de (1*R*,2*S*)-1-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indolizin-4-in 4-metilbenzensulfonato **57(a+b)**.

4.6 Síntesis de nuevas sales de indolizidinio a partir de la reacción de apertura y ciclación regioespecífica de **56** empleando H<sub>2</sub>O o BnOH como nucleófilo.

4.7 Hacia la síntesis de la 1,2-di-*epi*- lentiginosina a partir de (1*R*, 2*S*, 8*aS*)-1-(benzyloxy)-1,2,3,5,8,8*a*-hexahydroindolizin-2-ol **61(a+b)**.

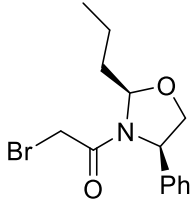
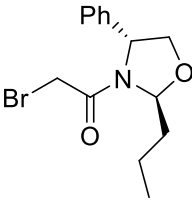
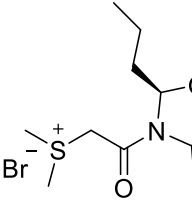
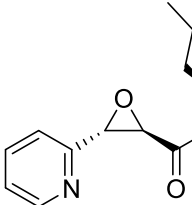
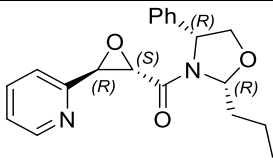
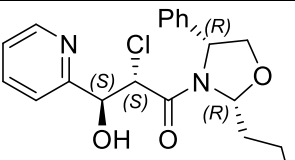
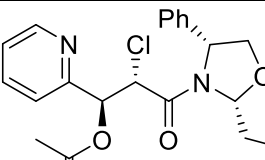
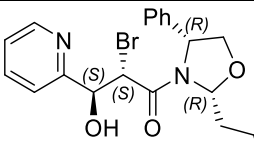
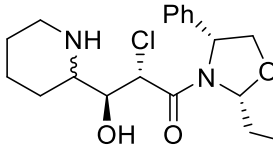
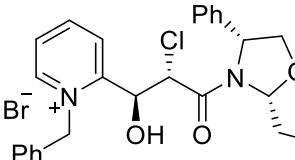
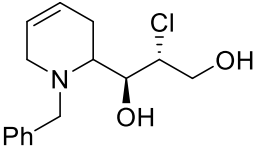
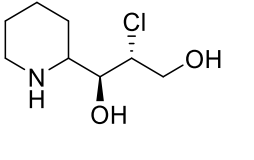
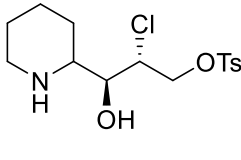
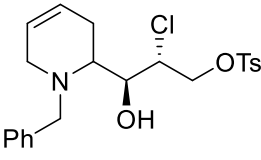
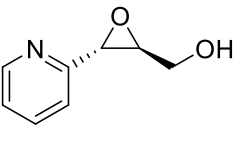
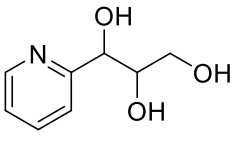
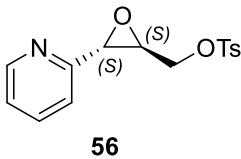
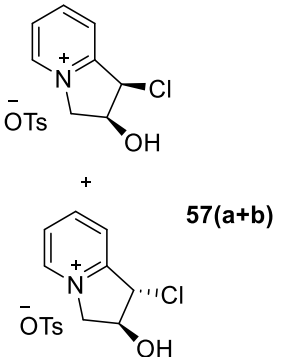
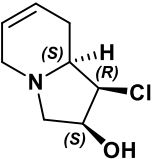
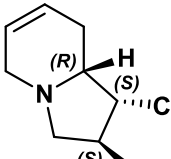
4.8 Síntesis de la (-)-1-*epi*-lentiginosina a partir de (1*R*,2*S*)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indolizin-4-ium 4-methylbenzenesulfonato **62(a+b)**.

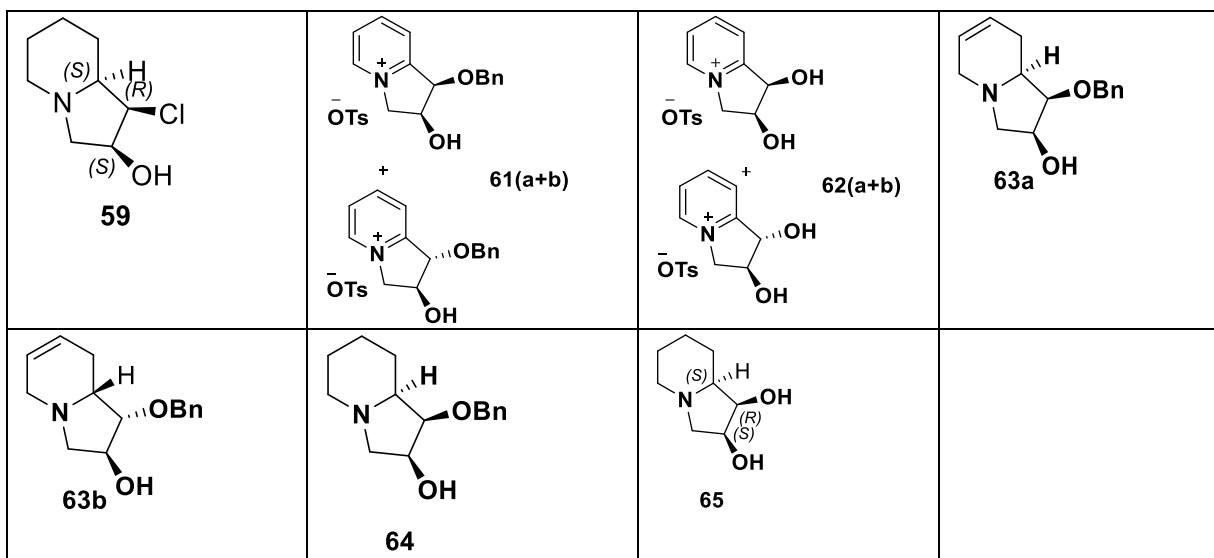
## 5. Conclusiones

### 6. Parte experimental.

- 6.1 Procedimiento general para la síntesis de la epoxiamida quiral, **43a**.
- 6.2 Apertura regioespecifica de la epoxiamida **43a** con HCl.
- 6.3 Acetilación del compuesto clorohidrina, **44**.
- 6.4 Apertura regioespecifica de la epoxiamida **43a**.
- 6.5 Síntesis de (2*S*, 3*S*)-2-cloro-3-hidroxi-1-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)-3-((*R*)-piperidin-2-il) propan-1-ona, **47**.
- 6.6 Síntesis de 1-bencil-2-((1*S*,2*S*)-2-cloro-1-hidroxi-3-oxo-3-((2*R*,4*R*)-4-fenil-2-propiloxazolidin-3-il)propil)piridin-1-io, **48**.
- 6.7 Síntesis de (1*S*,2*R*)-1-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)-2-cloropropano-1,3-diol, **49**.
- 6.8 Síntesis de (1*S*,2*R*)-2-cloro-1-(piperidin-2-il)propano-1,3-diol, **50**.
- 6.9 Síntesis de (2*R*,3*S*)-2-cloro-3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)propil 4-metilbencensulfonato, **51**.
- 6.10 Síntesis de compuesto (2*R*,3*S*)-3-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)-2-cloro-3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)propil 4-metilbencensulfonato, **52**.
- 6.11 Síntesis de ((2*S*,3*S*)-3-(piridin-2-il)oxiran-2-il)metanol, **54**.
- 6.12 Síntesis del compuesto 1-(piridin-2-il)propano-1,2,3-triol, **55**.
- 6.13 Tosilación del epoxialcohol, **54**.
- 6.14 Apertura y ciclación intramolecular del compuesto **56** con ácido clorhídrico.
- 6.15 Reducción diastereoespecífica del compuesto **57(a+b)**.
- 6.16 Hidrogenación del doble enlace.
- 6.17 Procedimiento general para la apertura y ciclación intramolecular del compuesto **56** con alcohol bencílico y agua como nucleófilo.
- 6.18 Reducción diastereoespecifica de la sal de indolizinio **61(a+b)**.
- 6.19 Reducción del doble enlace del compuesto **63a**.
- 6.20 Reducción diastereoselectiva de la sal **62(a+b)**.

*Índice de compuestos.*

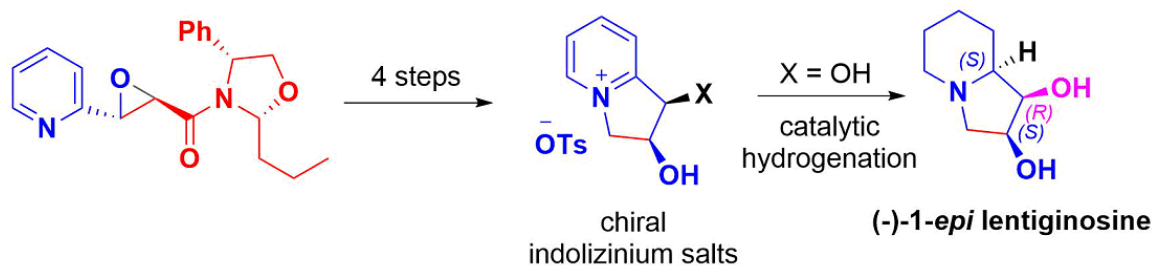
|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
|  <p><b>41a</b></p>  |  <p><b>41b</b></p>       |  <p><b>42</b></p>    |  <p><b>43a</b></p>   |
|  <p><b>43b</b></p>  |  <p><b>44</b></p>        |  <p><b>45</b></p>    |  <p><b>46</b></p>    |
|  <p><b>47</b></p> |  <p><b>48</b></p>      |  <p><b>49</b></p>  |  <p><b>50</b></p>  |
|  <p><b>51</b></p> |  <p><b>52</b></p>      |  <p><b>54</b></p>  |  <p><b>55</b></p>  |
|  <p><b>56</b></p> |  <p><b>57(a+b)</b></p> |  <p><b>58a</b></p> |  <p><b>58b</b></p> |



### Abstract

In this work we describe the first diastereoselective synthesis of (-)-1-*epi*-lentiginosine starts from a chiral *trans*-epoxyamide derived from 2-pyridincarbalddehyde. This methodology involves a sequential oxirane ring opening and intramolecular 5-*exo-tet* cyclization of tosylate *trans*-epoxyalcohol to afford a diastereomeric mixture of indolizinium salts in a one-pot fashion, followed by regio- and diastereospecific pyridinium ring reduction.

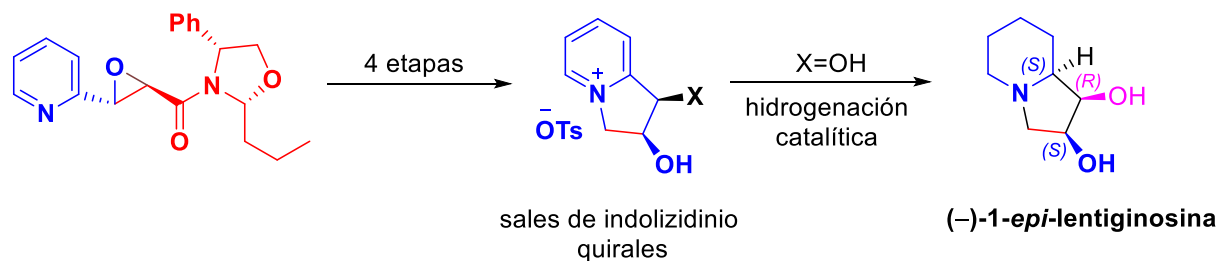
Using the same strategy, we also synthesized new substituted indolizinium salts from chiral *trans*-epoxyamide with excellent yields. Then, these salts were transformed into chiral indolizidine compounds that could be excellent building blocks in the asymmetric synthesis of indolizidine alkaloids.



## Resumen

En este trabajo se describe la primera síntesis diastereoselectiva de la (-)-1-*epi*-lentiginosina a partir de una *trans*-epoxiamida quiral derivada del 2 piridincarbaldéido. Esta metodología implica una apertura del anillo de oxirano y la ciclación intramolecular 5-*exo-tet* del *trans* epoxialcohol tosilado de manera *in situ* dando lugar a una mezcla diastereomérica de sales de indolizinio, seguida de una reducción regio- y diastereoespecífica del anillo piridínico.

Usando la misma estrategia también se sintetizaron diversas sales de indolizinio sustituidas a partir de una *trans* epoxiamida quiral con excelentes rendimientos químicos, los cuales pueden ser transformados en compuestos indolizidínicos quirales que pueden ser excelentes bloques de construcción en la síntesis asimétrica de alcaloides.



## 1. Introducción.

Las glucosidasas son enzimas que intervienen en un amplio rango de procesos anabólicos y catabólicos basados en el reconocimiento molecular tales como la digestión intestinal, el procesamiento post-traducciona l de glicoproteínas y catabolismo lisosomal de glicoconjugados.

La mayoría de los inhibidores de glucosidasas pertenecen a la clase —imitadores de azúcares—, caracterizados por tener una estructura polihidroxilada que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo, tales como: piperidinas, pirrolidinas, pirrolizidinas, indolizidinas y nortropanos (Figura 1).<sup>1</sup>

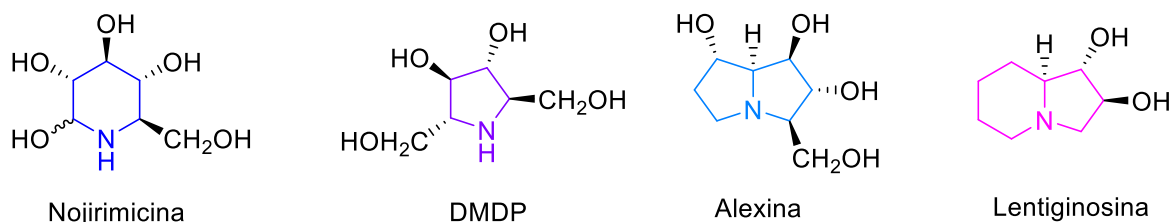
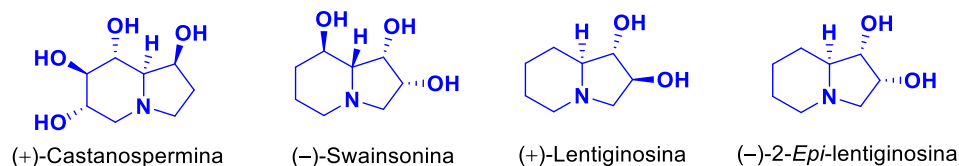


Figura 1. Ejemplos de inhibidores de glucosidasas.

Específicamente, las indolizidinas polihidroxiladas como la (+)-castanospermina, (-)-swainsonina, (+)-lentiginosina y (-)-*epi*-lentiginosina, se encuentran distribuidas en una gran variedad de plantas y microorganismos. Estos imitadores de azúcares pueden actuar como potentes y selectivos inhibidores de glicosidasas con importantes efectos en el control de calidad, maduración, transporte y secreción de glicoproteínas, así como en procesos de reconocimiento en célula- célula y célula-virus/bacteria. Este último aspecto es la base de su aplicación como agentes terapéuticos en infecciones virales, cáncer y desordenes genéticos (Figura 2).<sup>2</sup>

<sup>1</sup> A. A. Watson, G. W. J. Fleet, N. Asano, R. J. Molyneux, R. J. Nash, *Phyto-chemistry* **2001**, 56, 265.

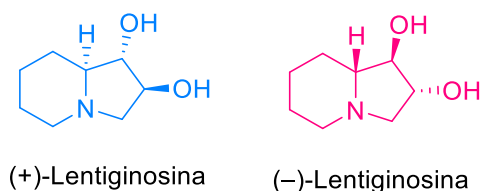
<sup>2</sup> Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 1645. (b) Asano, N. *Glycobiology* **2003**, 13, 93R.



**Figura 2.** Ejemplos de indolizidinas polihidroxiladas como metabolitos en plantas y microorganismos.

En particular, la (+)-lentiginosina, es un potente inhibidor de amiloglucosidasas, aislado de hojas de *Astragalus lentiginosis* en 1990 por Elbein y colaboradores<sup>3</sup>. Dicho alcaloide presenta muy baja abundancia natural ya que aproximadamente se extraen 10 mg por cada 1kg de material vegetal seco.<sup>4</sup> Aunado a esto un reciente estudio demostró que este compuesto también inhibe *in vitro* ATP<sub>asas</sub> y la actividad de las proteínas chaperonas de choque térmico 90 (Hsp 90) por la interacción con el dominio medio de la proteína, esto tiene gran relevancia ya que se ha observado que Hsp90 está sobre expresada en una variedad de tumores malignos humanos, por lo que el desarrollo de inhibidores de Hsp90 resulta ser atractivo debido a su enfoque quimioterapéutico.<sup>5</sup>

Por otra parte, la (-)-lentiginosina ha demostrado que posee actividad biológica diferente a la de su enantiómero natural, en particular este enantiómero tiene una buena caspasa-dependiente con actividad proapoptótica en contra de diferentes líneas celulares cancerígenas, con baja actividad hacia células normales (Figura 3).<sup>6</sup>



**Figura 3.** Estructura de la (+) y (-)-lentiginosina.

<sup>3</sup> Pastuszak, I.; Molyneux, R. J.; James, L. F.; Elbein, A. D. *Biochemistry* **1990**, *29*, 1886.

<sup>4</sup> Cordero, F.M.; Vurchio, C.; Brandi, A. *J.Org. Chem.* **2016**, *81*, 1661.

<sup>5</sup> Dal Piaz, F.; Vasallo, A.; Chini, M.G.; Cordero, F.M.; Cordona, F.; Pisano, C.; Bifulco, G.; De Tommasi, N.; Brandi, A. *PLoS One* **2012**, *7*.

<sup>6</sup> a) Macchi, B.; Minutilo, A. *Glycobiology* **2010**, *20*,500. b) Minutolo, A.; Grelli, S.; Marino, F. *Cell Death Dis.* **2012**, *3*.

Es por ello que muchos esfuerzos se han enfocado en el desarrollo de estrategias sintéticas para acceder a este producto natural, así como sus análogos no naturales, con la finalidad de probar su actividad biológica y estudios de la relación estructura—actividad (SAR).

Existen numerosas rutas hacia la síntesis de la lentiginosina y análogos de esta, la mayoría de estas dependen de la construcción de la unidad estructural de la pirrolidina o piperidina en numerosas etapas, con las funcionalidades adecuadas para asegurar la generación del esqueleto bicíclico.<sup>7</sup>

La gran mayoría de los reportes de síntesis de la lentiginosina toman como materia de partida al ácido tartárico ya que es económico y se puede acceder a los dos enantiómeros que poseen la configuración correcta de dos de los tres estereocentros de la lentiginosina.<sup>4</sup>

Sorprendentemente la síntesis de indolizidinas hidroxiladas tomando como material de partida a la piridina son escasos, es por esto que en este trabajo se presenta una nueva estrategia para la síntesis de lentiginosina a partir de oxazolidinas quirales derivadas del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y 2-piridincarbaldéido, así como su aplicación en la obtención de Indolizidinas sustituidas.

En el siguiente capítulo, presento algunos de los antecedentes más sobresalientes sobre la síntesis de la Lentiginosina a partir de derivados de la piridina.

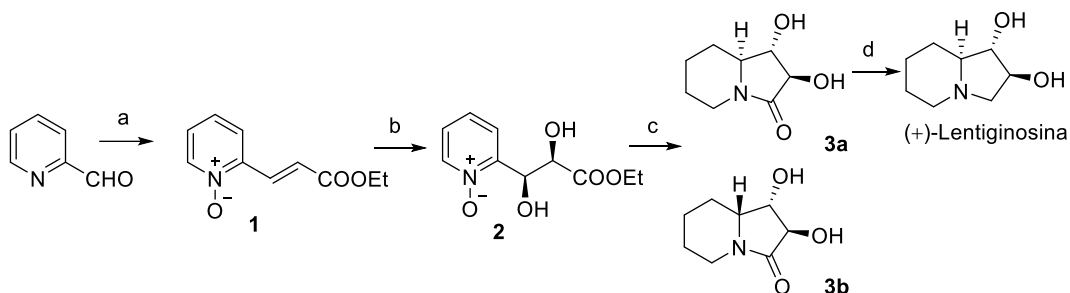
---

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

## 2. Antecedentes.

### 2.1 Síntesis de Lentiginosina a partir de derivados de Piridina.

En 2003 Feng y colaboradores<sup>8</sup> reportaron la síntesis total de la (+)-lentiginosina en un rendimiento global de 20%. Los autores partieron del 2-piridincarbaldéido que después de 2 etapas de reacción, que implicó una reacción de olefinación de Wittig, seguida de una *N*-oxidación, accedieron al 3-etil-(piridin-2-il)-acrilato-*N*-óxido **1**. Dicho compuesto fue sometido a una reacción de dihidroxilación asimétrica de Sharpless accediendo al correspondiente diol **2** con un *ee* >99.9%. Luego, la remoción del átomo de oxígeno del *N*-óxido, seguido de la reducción del anillo de la piridina y una ciclación intramolecular del compuesto **2** les permitieron acceder a la mezcla diastereomérica **3a** y **3b** en una relación 3.2:1 (Esquema 1).



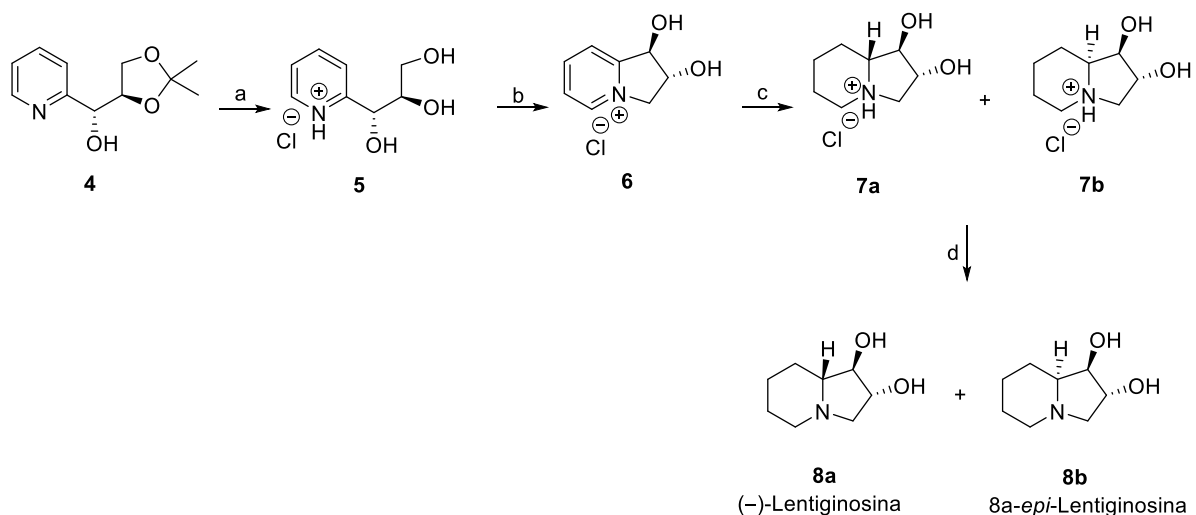
**Esquema 1.** Reactivos y condiciones: a) 1. NaH, etil 2-(dietoxifosforil) acetato, 2.-*m*-CPBA b)  $K_2[OsO_2(OH)_4]$ ,  $(DHQ)_2PHAL$ ,  $K_3[Fe(CN)_6]$ ,  $K_2CO_3$ ,  $MeSO_2NH_2$ , 24h, 62%. c) 10% Pd/C, 10 atm  $H_2$ , MeOH, 24h, 43%. d)  $BH_3:SMe_2$ , THF, 0 °C- t.a., 10h, 75%.

En el 2008, Azzouz y colaboradores<sup>9</sup> reportaron la síntesis de la (–)-lentiginosina en 4 etapas de reacción, empleando como materia prima el derivado del 2-piridincarbaldéido **4**. La etapa clave de la síntesis consistió en llevar a cabo una reacción de Mitsunobu empleando la sal de piridinio **5** para acceder a la sal de piridinio bicíclica **6**. Subsecuentemente, realizaron la hidrogenación diastereoselectiva del anillo piridínico del compuesto **6**, accediendo al compuesto dihidroxiindolizidina esperado como una mezcla diastereomérica **7(a+b)** (*rd* = 0.8:1). El

<sup>8</sup> Feng, Z.-X.; Zhou, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 497.

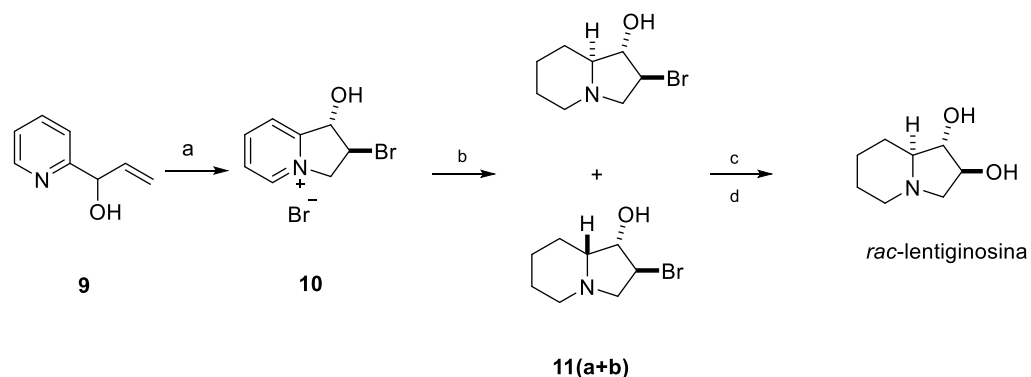
<sup>9</sup> Azzouz, R.; Fruit, C.; Bischoff, L.; Marsais, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1154.

rendimiento global de la síntesis de (-)-lentiginosina **8a** fue de 28% y de la 8a-*epi*-lentiginosina **8b** de 31%. (Esquema 2).



**Esquema 2.** Reactivos y condiciones: a) HCl (ac), 99%; b) PPh<sub>3</sub>, DIAD, 98%; c) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O, 97%; d) KOH, 96%.

Brandi y colaboradores reportaron la síntesis de (±)-lentiginosina con un rendimiento global del 27%, tomando como materia de partida al compuesto **9**, sobre el cual llevan a cabo una adición electrófila de bromo y posteriormente una ciclación intramolecular les permitió acceder a la correspondiente sal de indolizidinio **10**. Posteriormente llevan a cabo una reducción diastereoselectiva, dando lugar a una mezcla diastereomérica de tetrahydro derivados **11(a+b)**, los cuales finalmente mediante una epoxidación y una generando (±)-lentiginosina (Esquema 3).<sup>10</sup>



**Esquema 3.** Reactivos y condiciones: a) Br<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2h, 88%; b) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, EtOH, t.a, 6 h, **11a** 43%, **11b** 29%; c) KOH, THF, 40°C, 15h.; d) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 100°C, 7 h.

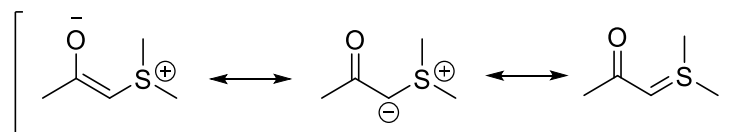
<sup>10</sup> Giomi, D.; Alfini, R.; Micoli, A.; Calamai, E.; Faggi, C.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9536.

Como mencionamos anteriormente, pocos son los reportes bibliográficos en los que emplean derivados de la piridina en la síntesis de este tipo de indolizidinas, es por ello que nuestro trabajo fue enfocado en emplear al 2-piridincarbaldéido en la síntesis estereocontrolada de la lentiginosina, empleando como una de las etapas claves de la síntesis, una reacción de epoxidación diastereoselectiva de iluros de azufre quirales con el 2-piridincarbaldéido.

En este sentido, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una línea de investigación enfocada en la obtención de epoxiamidas quirales empleando iluros de azufre amídicos estabilizados quirales, que se condensan con aldehídos para acceder a epoxiamidas. Es por ello que a continuación describiremos algunas de las características de los iluros de azufre estabilizados, asociados con su reactividad, así como algunos de nuestros aportes en esta línea de investigación.

## 2.2 Iluros de azufre estabilizados.

Los Iluros de azufre estabilizados,<sup>11,12,13,14</sup> se definen como aquellos en los cuales el carbanión se encuentra unido a sustituyentes electroattractores que pueden estabilizar la carga negativa por deslocalización electrónica, lo que incrementa la estabilidad del iluro y por consiguiente su selectividad (Figura 4).



**Figura 4.** Iluro de azufre estabilizado.

En consecuencia, este tipo de iluros presentan las siguientes ventajas:

1. Requieren condiciones suaves de reacción y procedimientos simples para hacerlos reaccionar con compuestos carbonílicos.
2. Demuestran alto diastereocontrol en favor de los epóxidos de configuración *trans*.

<sup>11</sup> 12. a) Payne, G. B. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3517. b) Borredon, E.; Clavellinas, F.; Delmas, M.; Gaset, A.; Sinisterra, J. V. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 501. c) Ratts, K. W.; Yao, A. N. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 1689. d) Aggarwal, V. K.; Blackburn, P.; Fieldhouse, R.; Jones, R. V. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8517. e) Zhou, Y.G.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, *1*, 77.

<sup>12</sup> Ratts, K. W.; Yao, A. N. *Chem. Resonance-Stabilized Sulfonium Ylids*, **1965**, *31*, 168. *Chem.* **2002**, 319. b) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964.

<sup>13</sup> Piño, G. M.; Oña, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 721.

<sup>14</sup> Aggarwal, V. K.; Calamai, S.; Ford, J. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1997**, 593.

3. El potencial sintético de las amidas glicídicas resultantes exhiben exquisito regiocontrol en la posición C-2 en reacciones de apertura con nucleófilos.<sup>15</sup>

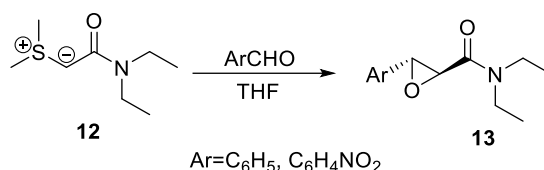
A continuación, se describen algunos de los reportes más sobresalientes sobre el uso de derivados de azufre amídicos estabilizados en la síntesis estereocontrolada de 2,3-epoxiamidas (también llamadas amidas glicídicas).

---

<sup>15</sup> a) Cardellach, J.; Font, J.; Ortuño R. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2815; b) Ortiz, L. M.; Chammaa, S.; Pino, M. S.; Sánchez, A.; García, M.; Assiego, C.; Sarabia, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9069.

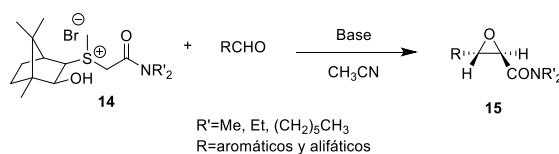
### 2.3. Síntesis y reactividad de amidas glicídicas.

La primera reacción de epoxidación en la que se utilizaron iluros de azufre amídicos estabilizados fue reportada por Ratts y colaboradores<sup>16</sup> en 1965, quienes hicieron reaccionar a la *N,N*-dietil-2-(dimetilsulfuranilideno)-acetamida **12** con benzaldehído o 4-nitrobenzaldehído, generando exclusivamente las amidas glicídicas de configuración *trans* **13** (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis regioespecífica de amidas glicídicas *trans*.

Posteriormente, Dai y colaboradores<sup>17</sup> reportaron la síntesis enantioselectiva de *trans* 2,3-epoxiamidas, las cuales fueron preparadas por la reacción de aldehídos con iluros de sulfonio amídicos quirales derivados del ácido alcanfor sulfónico. La sal de sulfonio amídica **9** la hicieron reaccionar con diferentes aldehídos en un sistema de transferencia de fase sólido-líquido usando como base KOH y acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente, obteniendo las correspondientes *trans* epoxiamidas ópticamente activas en rendimientos del 49-96% y *ee* de 10.9% a 71.4%. Esta reacción también la llevaron a cabo en un sistema de transferencia de fase líquido-líquido CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O utilizando como base NaOH al 10% a una temperatura de 0 °C obteniendo rendimientos químicos superiores al 85%. Dai propone que el origen de la diastereoselectividad de esta reacción es promovido por el puente de hidrógeno que se genera entre el grupo hidroxilo de iluro de azufre y con el par de electrones libres del aldehído (Esquema 5).



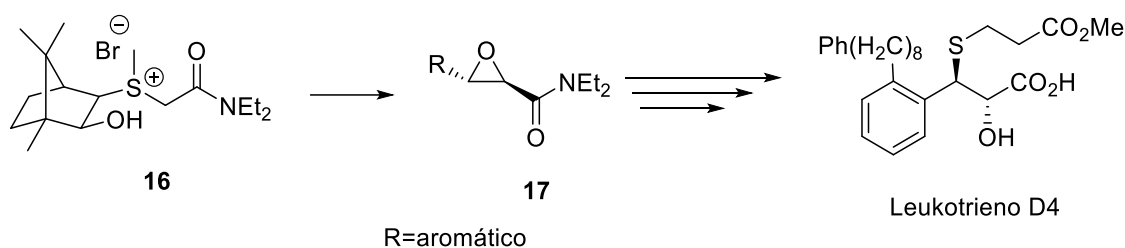
Esquema 5. Síntesis enantioselectiva de *trans* epoxiamidas derivadas del alcanfor.

<sup>16</sup> Ratts, K. W.; Yao, A. N. *Chem. Resonance-Stabilized Sulfonium Ylids*, **1965**, 31, 168. *Chem.* **2002**, 319.

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

<sup>17</sup> Zhou, Y.G.; Hou, X-L.; Dai, L-X.; Xia, L-J.; Tang, M-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1, 77.

En el año de 2002 Aggarwal y colaboradores<sup>18</sup> reportaron la síntesis de amidas glicídicas quirales a partir de una sal de sulfonio derivada del ácido alcanfor sulfónico. De acuerdo con los autores, el primer paso de su síntesis consistió en la condensación del derivado del ácido alcanfor sulfónico con una haloamida. Cabe mencionar que utilizaron amidas primarias, secundarias y terciarias obteniendo los mejores resultados con amidas terciarias. La sal de sulfonio la trataron con hidróxido de potasio en etanol a -50 °C y benzaldehído como electrófilo obteniendo el epóxido deseado en un rendimiento de 95% y *ed* = 97% a favor de las epoxiamidas de configuración *trans*. Una vez obtenida la epoxiamida, a través de varias etapas accedieron al leukotrieno D4, el cual es un fármaco utilizado en el tratamiento del asma bronquial (Esquema 6).

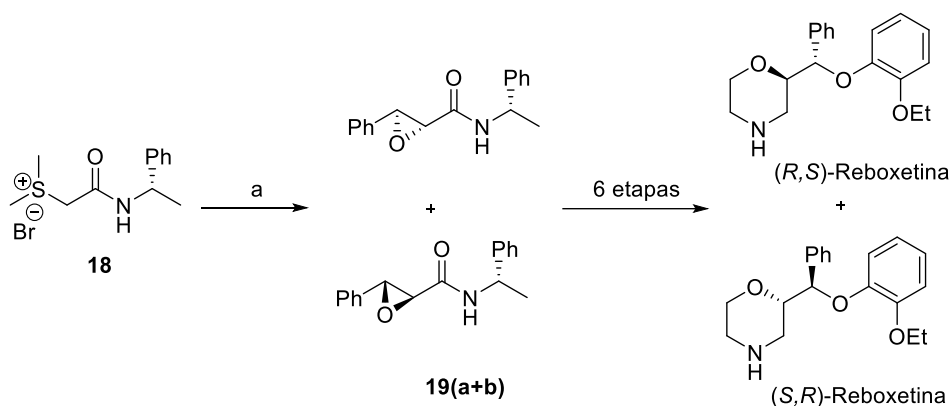


**Esquema 6.** Síntesis del leukotrieno D4. Reactivos y condiciones: a) KOH, EtOH, -50°C, RCHO, *rd*=100:0, *ee*=92-99%.

Nuestro grupo de investigación en el año 2009<sup>19</sup> reportó la síntesis diastereoselectiva de *trans*-epoxiamidas al tratar a la sal de sulfonio **18** derivada de (*S*)-(-)-feniletilamina con *t*-BuOK y benzaldehído. Obtuvieron la mezcla diastereomérica de epoxiamidas *trans* en una relación diastereoisomérica de 73:27. Las amidas glicídicas **19(a+b)** fueron empleadas como intermediarios claves en la síntesis total de la (*R,S*) y (*S,R*)-reboxetina obteniendo a cada una de ellas en un rendimiento de 35.6% y 13.7% respectivamente (Esquema 7).

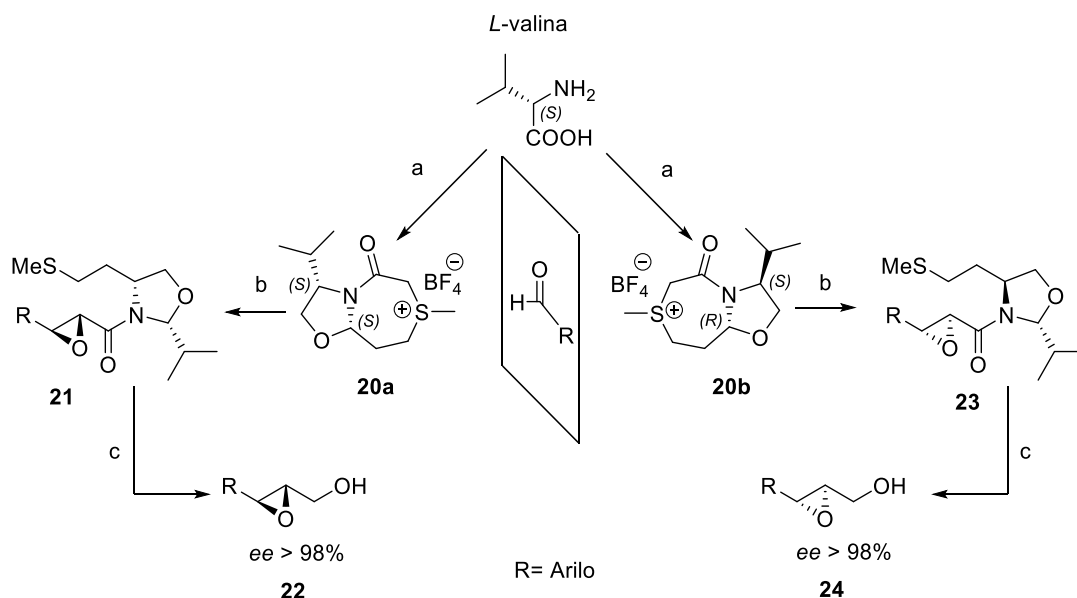
<sup>18</sup> Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoul, W.; Vasse, J-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964.

<sup>19</sup> Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A. *Tetrahedron: Asymm.*, **2009**, *20*, 2764.



**Esquema 7.** Síntesis de (*R,S*) y (*S,R*)- Reboxetina. Reactivos y condiciones: a) PhCHO, KOH, THF,  $-30^{\circ}\text{C}$ .

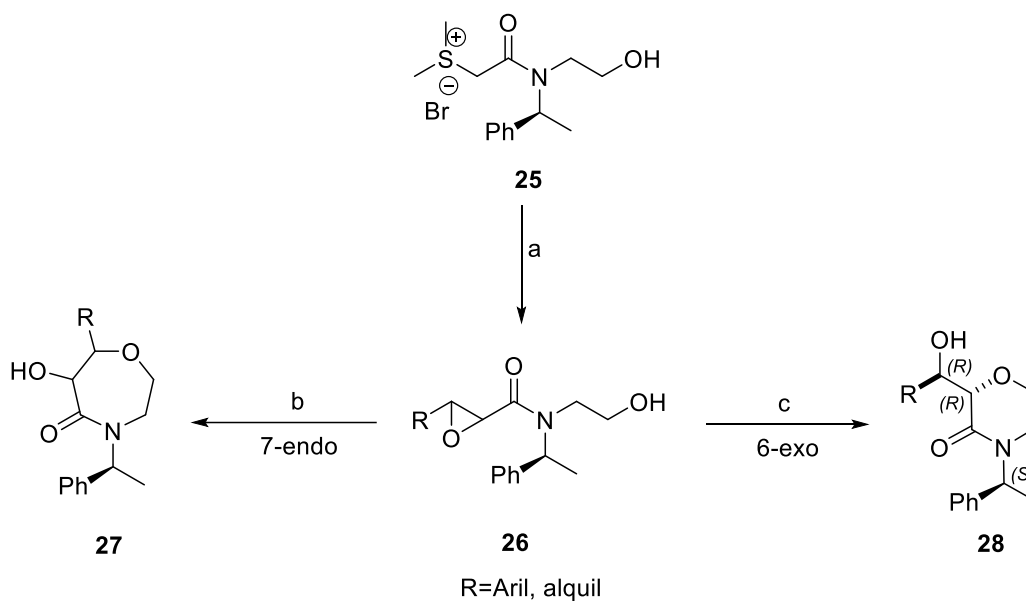
Sarabia y colaboradores,<sup>20</sup> reportaron la síntesis de auxiliares quirales tipo Gleason, derivados de *L*-aminoácidos como la *L*-valina, que emplearon en la síntesis de nuevas sales de sulfonio quirales bicíclicas, obtenidas vía la metilación del átomo de azufre para acceder a la sal de Meerwein **20(a+b)** en una relación 1:2. Las sales se hicieron reaccionar con aldehídos aromáticos en condiciones básicas generando las correspondientes *trans*-epoxiamidas **21** y **23**, las cuales se redujeron a su correspondiente epoxialcohol **22** y **24** en excelentes excesos enantioméricos (Esquema 8).



**Esquema 8.** Síntesis de epoxialcoholes *trans* derivados de la *S* valina. Reactivos y condiciones: a) (i) protocolo de Gleason 42% después de 3 etapas (1:2 para **20a:20b**); ii)  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$ , 70%; b) NaOH/  $t\text{BuOH}$ , ArCHO; c) super-H.

<sup>20</sup> Sarabia, F.; Vivar-García, C.; García-Castro, M.; Martín-Ortiz, J. J. *Org. Chem.* **2011**, *76*, 3139.

En el 2011 nuestro grupo de investigación<sup>21</sup> reportó la síntesis diastereoselectiva de amidas glicídicas *trans* **26** que contenían la función *N*-2-hidroxiethyl a partir de la sal de sulfonio quirral derivada de (*S*)-(-)-feniletilamina **25**. Esta función hidroxil fue utilizada para llevar a cabo un estudio de la apertura intramolecular regioespecífica de la función epoxídica la cual al ser tratada en un medio ácido se obtenían las correspondientes oxazepanonas **27** como resultado de una reacción de ciclación intramolecular *7-endo-tet*, mientras que, si se trataba en medio básico el resultado era la formación de morfolinonas **28**, como resultado de una ciclación intramolecular *6-exo-tet* (Esquema 9).



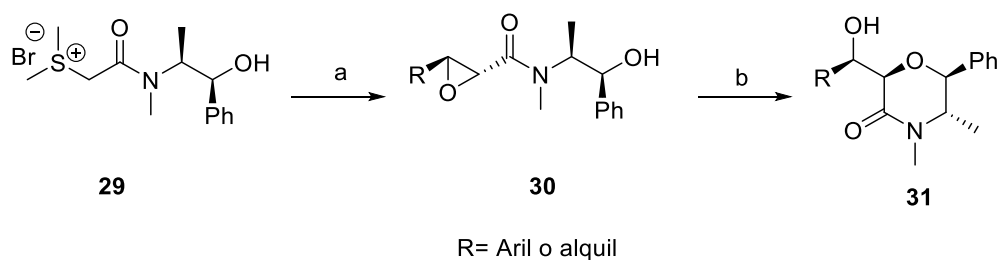
**Esquema 9.** Estudio de la apertura intramolecular de la función epoxídica. Reactivos y condiciones: a) RCHO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DBU, 0°C a t.a.; b) Cu(OTf)<sub>2</sub>, MeCN; c) Na, THF, t.a.

Otro aporte interesante de nuestro grupo de investigación fue publicado en 2012.<sup>22</sup> La correspondiente sal de sulfonio derivado de la pseudoefedrina **29** fue empleado en la reacción de epoxidación asimétrica utilizando aldehídos aromáticos y alifáticos obteniendo exclusivamente las epoxiamidas *trans* **30** con excesos diastereoméricos superiores al 70%. Estas

<sup>21</sup> Aparicio, D. M.; Terán, J. L.; Roa, L. F.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Flores-Alamo, M.; Micouin, L. *Synthesis* **2011**, *14*, 2310.

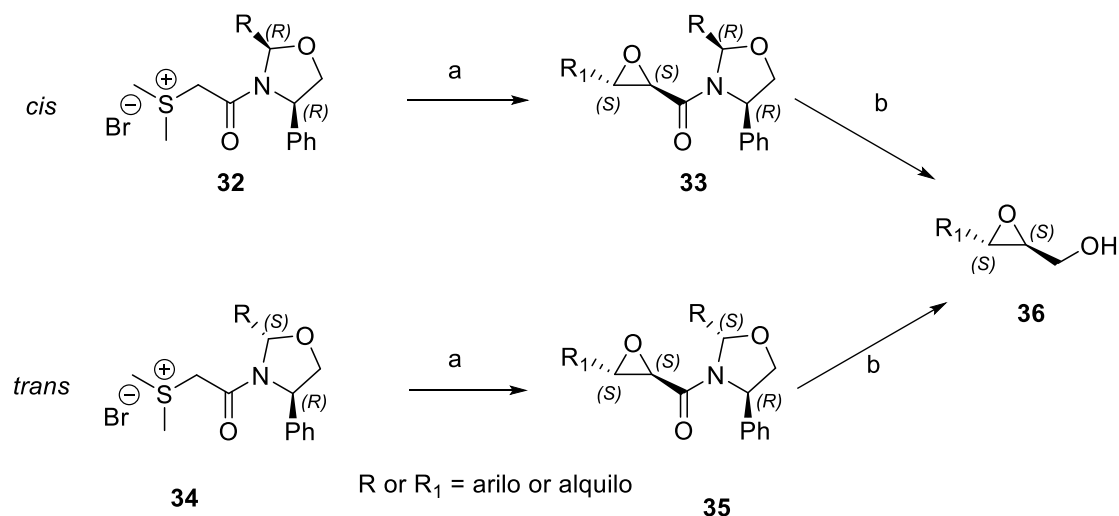
<sup>22</sup> Aparicio, D. M.; Gnecco, D.; Juárez, J. R.; Orea, M. L.; Mendoza, A.; Waksman, N.; Salazar, R.; Flores-Alamo, M.; Terán, J. L. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 10252.

amidas glicídicas al ser tratadas con sodio metálico permitieron acceder, de forma regioespecífica, a diversas morfolinonas quirales **31** (Esquema 10).



**Esquema 10.** Síntesis de morfolinonas quirales. Reactivos y condiciones: a) RCHO, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; b) Na°.

Finalmente, nuestro grupo de investigación<sup>23</sup> reportó la síntesis de de aril o alquil *trans*-epoxiamidas **33** y **35** con una metodología altamente diastereoselectiva a partir de sales de sulfonio *cis* y *trans* **32** y **34** de tipo oxazolidínicos derivados del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol. También se demostró que el grupo fenilo (localizado en el centro estereogénico C-4 del anillo oxazolidínico), es el responsable del curso estereoquímico de este tipo de reacciones. Finalmente estas *trans* epoxiamidas se hicieron reaccionar con LiBH<sub>4</sub> accediendo se al (*R,R*) epoxialcohol **36** en ambos casos, lo cual se confirmó con el valor de la rotación óptica la cual corresponde a  $[\alpha]_D^{25} = +46.1$  (*c* 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (Esquema 11).



<sup>23</sup> Gordillo, P. G.; Aparicio, D. M.; Flores M.; Mendoza, A.; Orea, L.; Juárez, J. R.; Huelgas, G.; Gnecco, D.; Terán, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5561.

**Esquema 11.** Síntesis diastereoselectiva de trans-epoxiamidas. Reactivos y condiciones: a) KOH, R<sub>1</sub>CHO, THF:H<sub>2</sub>O, 0°C a t.a.; b) LiBH<sub>4</sub>, THF

Como es sabido, la importancia de un anillo de oxirano radica en que puede ser transformado en otro grupo funcional a través de la apertura regioespecífica del anillo permitiendo acceder a un gran número de intermediarios diversamente funcionalizados. Por ello, a continuación, presento algunos de los antecedentes más relevantes sobre la apertura regioselectiva de epoxiamidas.

## 2.4 Apertura regioselectiva de epoxiamidas.

La adición nucleofílica a epoxiamidas desempeña un papel esencial en la preparación quimio y estereoselectiva de productos 1,2-disustituídos siendo esta la reacción más estudiada para la obtención de dichos compuestos.<sup>24</sup>

En términos generales, la reacción de apertura del anillo de epóxido puede proceder bajo condiciones ácidas o básicas. En condiciones ácidas se ha evocado un mecanismo S<sub>N</sub>2 limitado, para justificar la atracción electrónica en el átomo de oxígeno llevado a cabo por el ácido. Finalmente, un mecanismo S<sub>N</sub>i (par iónico), que implica la formación de una especie carbocatiónica y el mecanismo de doble inversión, se ha propuesto para tener en cuenta aquellas reacciones que proceden con retención de la configuración en el átomo de carbono que fue atacado.<sup>25</sup>

Específicamente, la apertura del anillo epoxídico para la formación de halohidrininas puede ser realizado con halógenos, haluros de hidrógeno y halogenuros metálicos.<sup>26</sup> La apertura

---

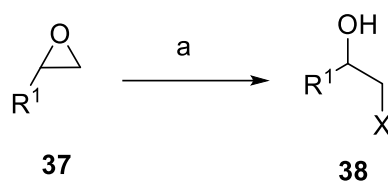
<sup>24</sup> a) Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5352; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5250; b) Bergmeier, S. C.; Lapinsky, D. J. *Prog. Heterocycl. Chem.* **2009**, *21*, 69; c) Pineschi, M.; Bertolini, F.; Di Bussolo, V.; Crotti, P. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *6*, 290; d) Morten, C. J.; Byers, A. J.; Van Dyke, A. R.; Vilotijevic, I.; Jamison, T. F. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3175; e) Schneider, C. *Synthesis* **2006**, 2919; f) Pastor, I. M.; Yus, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1; g) Smith, J. G. *Synthesis* **1984**, 629; h) Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 2323; i) Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R. *Aldrichim. Acta* **1979**, *12*, 63; j) Parker, R. E.; Isaacs, N. S.; *Chem. Rev.* **1959**, 737.

<sup>25</sup> Bonollo, S.; Lanari, D.; Vaccaro, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2587.

<sup>26</sup> a) Stewart, C. A.; Vanderwerf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1259. b) Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1986, 1363. c) Konaklieva, M. I.; Dahi, M. L.; Turos, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7093. d) Shibata, I.; Yoshimura, N.; Baba, A.; Matsuda, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7149. e) Shimizu, M.; Yoshida, A.; Fujisawa, T. *Synlett* **1992**, 204. f) Kotsuki, H.; Shimanouchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1845. g) Iranpoor, N.; Tarrian, T.; Movahedi, Z. *Synthesis* **1996**, 1473. h) Kotsuki, H.; Shimanouchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1845. i) Sabitha, G.; Babu, R. S.; Rajkumar, M.; Reddy, C. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3955. j) Reddy, M. A.; Surendra, K.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. *Tetrahedron*

de epóxidos con haluros de hidrógeno presenta varias desventajas como halohidrinas inactivas farmacológicamente, productos no deseados y baja regioselectividad.<sup>27</sup>

En el 2002 Reddy y colaboradores,<sup>28</sup> reportaron la apertura regioselectiva de diferentes epóxidos con haluros de hidrógeno y de litio en presencia de  $\beta$ -ciclodextrinas usando agua como disolvente, accediendo a las correspondientes halohidrinas con rendimientos que van de 75 a 98%. Los autores afirmaron que la mejor manera de evitar la obtención de subproductos y la baja selectividad es a través de catálisis supramolecular involucrando ciclodextrinas y usando agua como disolvente, además de que dicha reacción no genera ningún producto de desecho tóxico (Esquema 12).



R1=alquilo, ariloxilo, fenilo  
R= H, Li; X=Cl, Br y I.

**Esquema 12.** Apertura de epóxidos con haluros de hidrógeno. Reactivos y condiciones: a)  $\beta$ -CD/H<sub>2</sub>O, RX, t.a.

En el 2004 Sarabia y colaboradores,<sup>29</sup> reportaron la apertura regioselectiva de 2,3-*trans*-epoxiamidas **39** con varios nucleófilos obteniendo una variedad de  $\beta$ -hidroxiamidas **40e** y **40f** con diversas aplicaciones sintéticas dependiendo del nucleófilo que se introduzca. También llevaron a cabo un estudio de la isomerización de *trans* epoxiamidas al isómero *cis* con el objetivo de obtener los correspondientes productos de apertura *sin*. Por ejemplo, el tratamiento de la epoxiamida con cloruro de litio en medio ácido generó la clorohidrina **40e** en un rendimiento del 70% obteniendo exclusivamente el producto de apertura *anti*, mientras el tratamiento de la epoxiamida con bromuro de sodio y amberlita generó la mezcla de

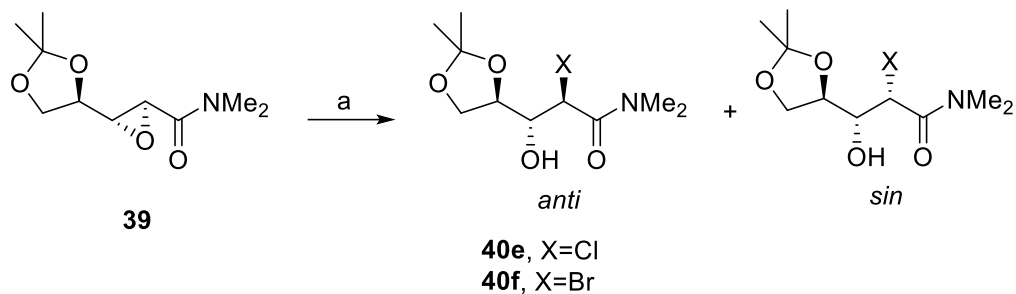
**2002**, 58, 6003. k) Sharghi, H.; Eskandari, M. M. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8509. l) McCluskey, A.; Leitch, S. K.; Garner, J.; Caden, C. E.; Hill, T. A.; Odell, L. R.; Stewart, S. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8229.

<sup>27</sup> A) Stewart, C.A.; Varderwerf, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1259. B) Owen, L.N.; Saharia, G.S. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2582. C) Boguslavskaya, L.S. *Russ. Chem. Soc. Rev.* **1972**, 41, 740.

<sup>28</sup> Reddy, M. A.; Surendra, K.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. *Tetrahedron* **2002**, 58, 6003.

<sup>29</sup> Martin, L.; Chammaa, S.; Pino, M.S.; Sánchez, A.; García, M.; Assiego, C.; Sarabia, F., *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 9069.

bromohidrinas **40f** *anti:sin* en una relación 2:1, en donde la formación del producto *sin* fue explicado a través de un mecanismo de doble sustitución (Esquema 13).



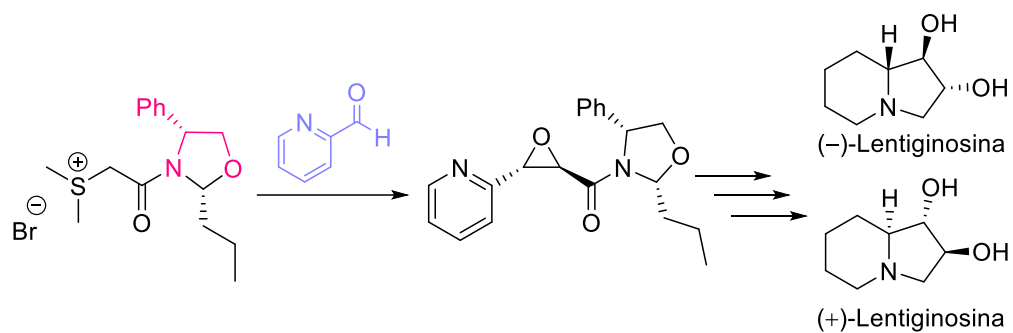
**Esquema 13.** Reactivos y condiciones: **40e**: 2 equiv LiCl, 2 equiv AcOH, THF, reflujo, 6h. 70%, solo clorhidrina anti. **40f**: 5 equiv NaBr, Amberlita 15, Acetona, -30 °C, 24 h, 87 %, *anti:sin* 2:1.

De acuerdo con los antecedentes antes mencionados, además de la importancia que tienen las indolizidinas polihidroxiadas y, tomando en cuenta la experiencia que tenemos en la síntesis de amidas glicídicas *trans* quirales, nos propusimos los siguientes objetivos:

### 3. Objetivos.

#### 3.1 Objetivo general.

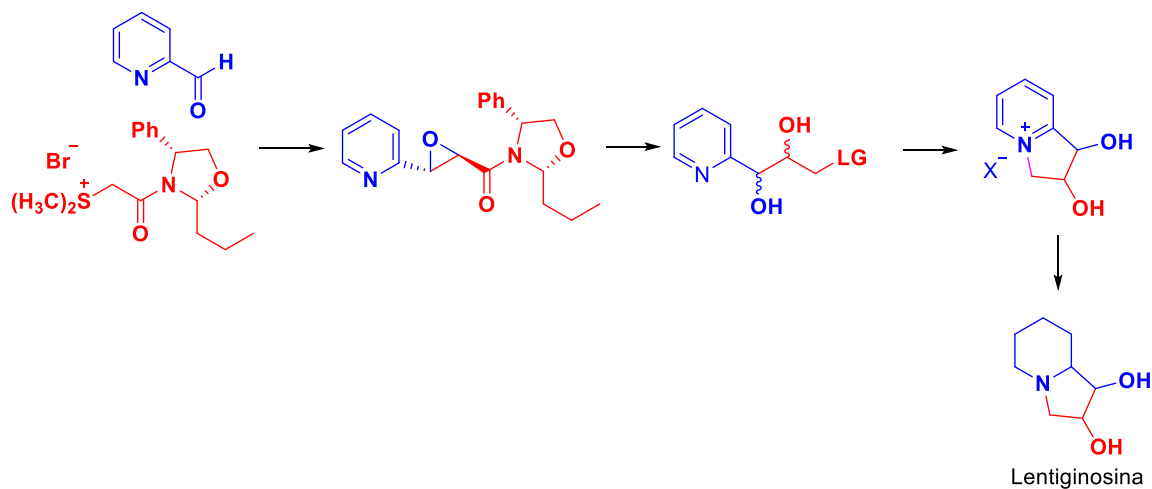
Desarrollar una estrategia sintética eficiente que permita llevar a cabo la síntesis total de la lentiginosina, a partir del (*R*)-(-)-(2)-fenilglicinol y 2-piridincarbaldéhidó (Esquema 14).



Esquema 14. Objetivo general.

### 3.2 Objetivos particulares.

- Sintetizar la epoxiamida *trans* derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y el 2-piridincarbaldéhidó.
- Llevar a cabo un estudio de una reacción tándem de la apertura de la función epóxídica-ciclación intramolecular, que permita acceder a diversos intermediarios indolizidínicos quirales.
- Determinar por diversos métodos espectroscópicos la estructura de los productos obtenidos.
- Determinar el exceso diastereoisomérico de los productos obtenidos, así como la configuración absoluta o relativa de estos.
- Demostrar la utilidad de los compuestos indolizidínicos a través de la síntesis total de la lentiginosina (Esquema 15).



Esquema 15. Objetivos particulares hacia la síntesis de la lentiginosina.

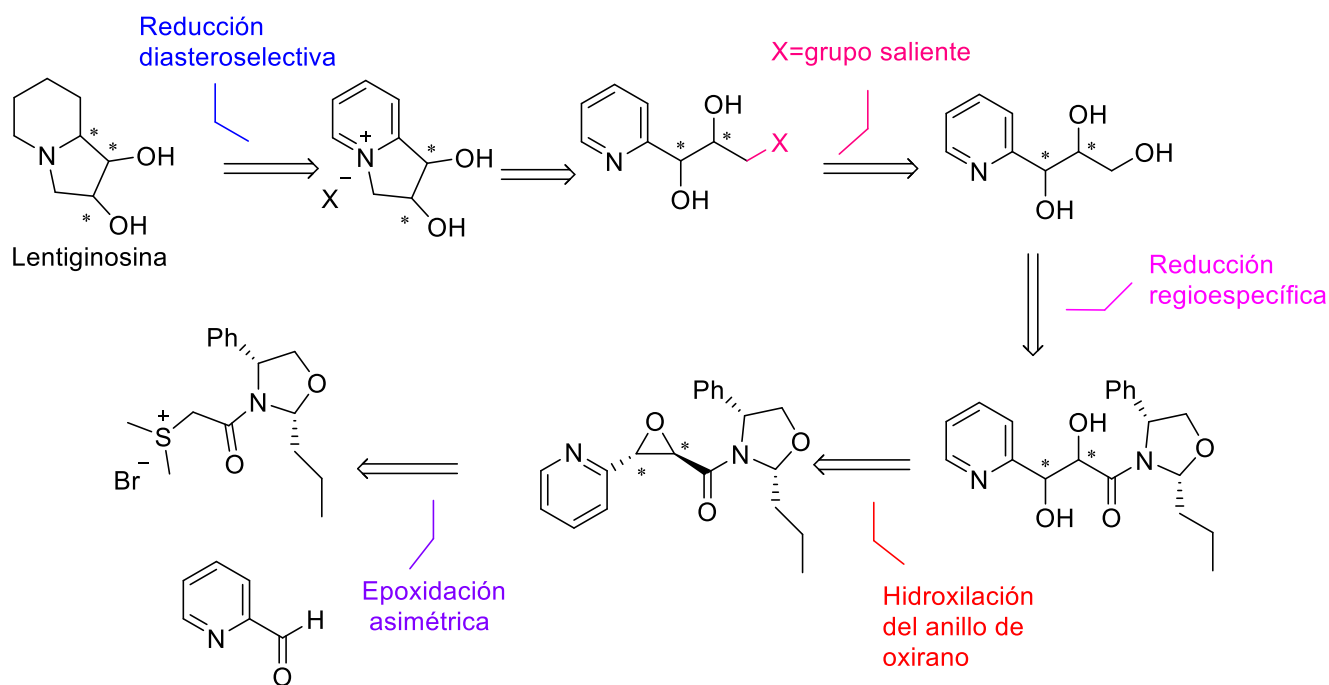
#### 4. Discusión de resultados.

En esta sección se describen y discuten los resultados de cada una de las etapas hacia la síntesis de la lentiginosina y análogos de esta.

#### 4.1 Hacia la síntesis de la lentiginosina.

##### 4.1.2 Análisis retrosintético para la obtención de la lentiginosina a partir de la *trans* epoxiamida glicídica derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y 2-piridincarbaldéido.

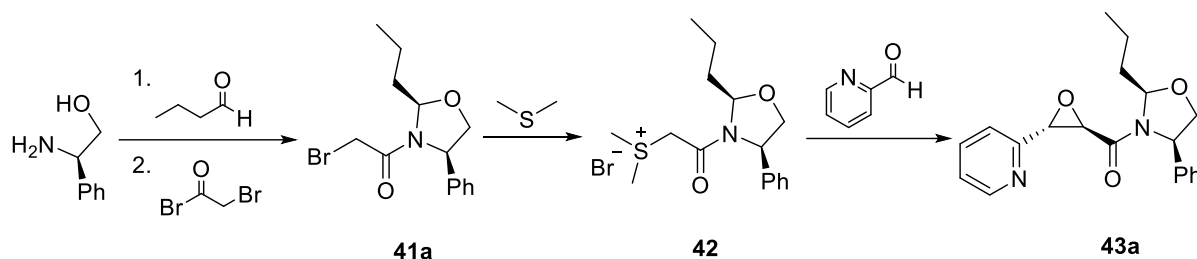
La lentiginosina podría obtenerse a través de una reacción de reducción diastereoselectiva de la sal de piridinio bicíclica correspondiente. Dicha sal se puede obtener a través de una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular de un diol unido al anillo de la piridina. El compuesto trihidroxilado podría obtenerse a partir de la reducción de la dihidroxil amida correspondiente, la cual podría sintetizarse mediante la apertura regioselectiva de una epoxiamida quiral. La epoxiamida deseada podría ser generada a través de la condensación de una sal de sulfonio quiral oxazolidínica derivada del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y el 2-piridincarbaldéido. Esta, podría ser una nueva estrategia corta y altamente estereoselectiva para la síntesis de lentiginosina a partir de materias primas comercialmente disponibles (Esquema 16).



Esquema 16. Análisis retrosintético para la obtención de lentiginosina.

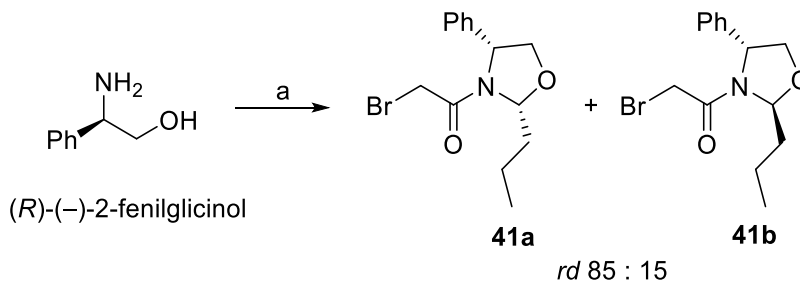
### 4.1.3 Obtención de epoxiamida **43a** derivada de 2-piridincarbaldehído a partir de la sal de sulfonio **42**.

De acuerdo con el plan retrosintético planteado, la primera etapa consistió en preparar la 2,3-epoxiamida **43a** a partir de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol, siguiendo la metodología previamente reportada por nuestro grupo de investigación (Esquema 17).<sup>37</sup>



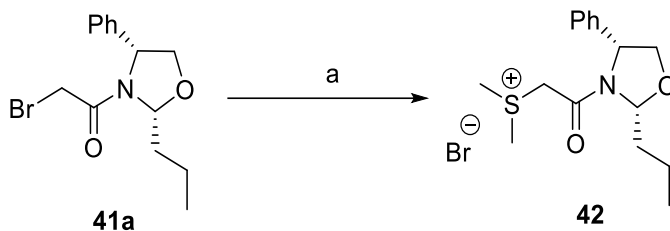
**Esquema 17.** Preparación de la epoxiamida derivada de la 2- piridincarbaldehído.

Primero se preparó la oxazolidina derivada de (*R*)-(-)-2-fenilglicinol y butiraldehído. Para la formación de las haloamidas **41(a+b)**, se disolvió el (*R*)-(-)-2-fenilglicinol en diclorometano, y la solución se llevó a una temperatura de 10°C. Después, se adicionó butiraldehído y la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 30 minutos. Luego, se adicionaron consecutivamente una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y bromuro de bromoacetilo. La mezcla resultante se mantuvo en agitación por espacio de 30 minutos tiempo en el cual se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. La mezcla diastereomérica de oxazolidinas deseadas **41(a+b)** fueron obtenidas en un rendimiento químico de 95% y en una relación diastereomérica 85:15 a favor de la oxazolidina *cis* y los diastereoisómeros fueron separados por cromatografía en columna (Esquema 18).



**Esquema 18.** Reactivos y condiciones: a) 2 equiv. de butiraldehído, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 °C, 30 minutos luego 2 equiv. de bromuro de bromoacetilo, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: agua (1:1) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 10 °C, 30 minutos, 95%.

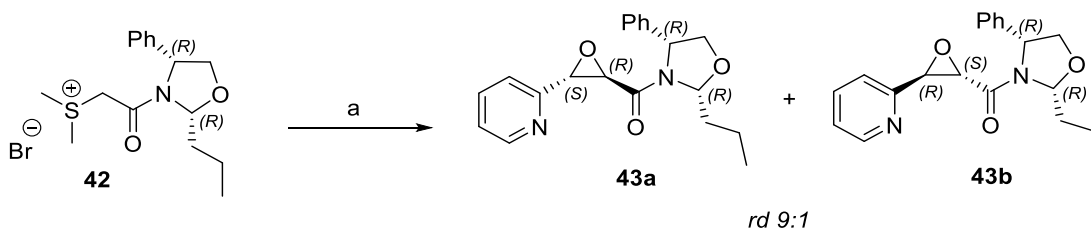
Una vez separada la haloamida *cis* **41a** se dispuso a sintetizar la sal de sulfonio correspondiente. Las condiciones de reacción con las que se obtuvieron los mejores resultados fueron al utilizar como disolvente diclorometano a temperatura ambiente y cuatro equivalentes de sulfuro de dimetilo obteniendo la sal de sulfonio **42** en un tiempo de 6 h y un rendimiento de 99% (Esquema 19).



**Esquema 19.** Síntesis de sal de sulfonio **42**. Reactivos y condiciones:  $S(CH_3)_2$ ,  $CH_2Cl_2$ , t.a., 99%.

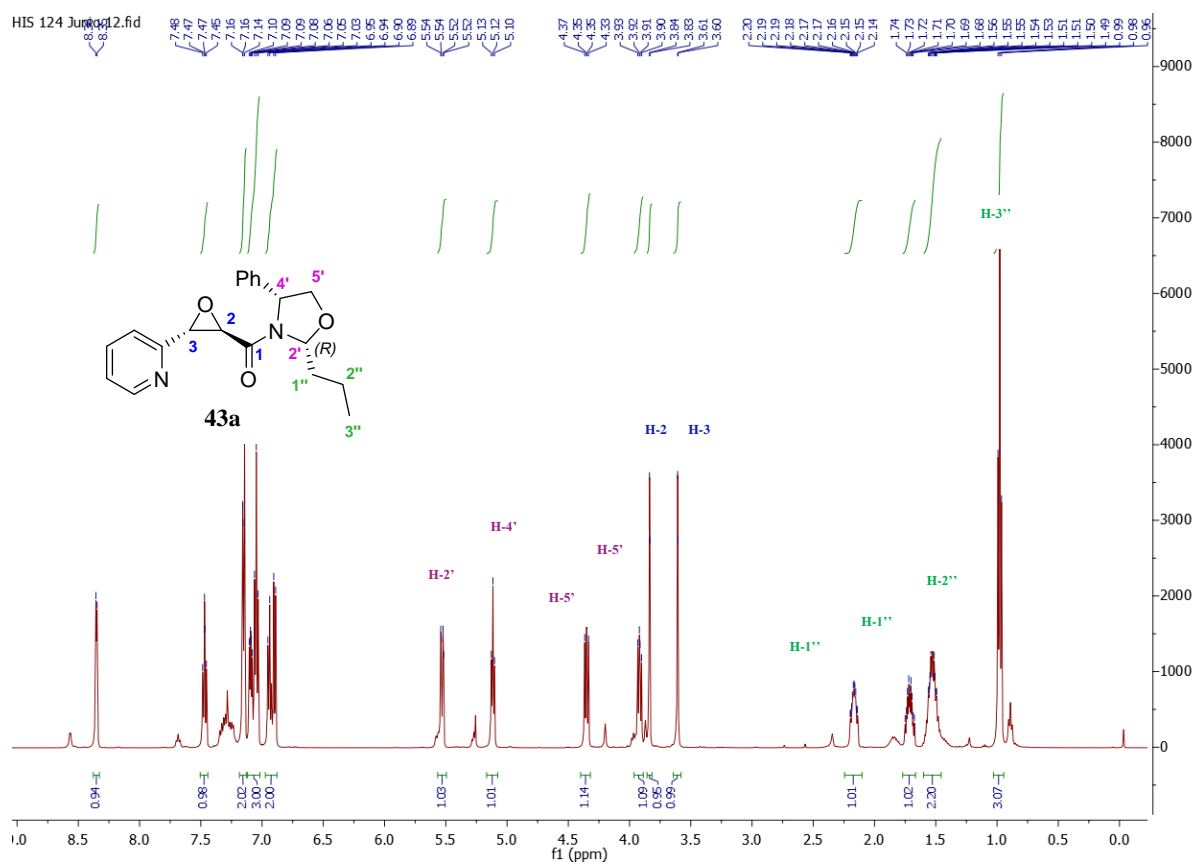
Con la sal de sulfonio en nuestras manos, nos dimos a la tarea de llevar a cabo la reacción de epoxidación asimétrica empleando el 2-piridincarbaldéido como electrófilo.

Las condiciones de reacción que proporcionaron los mejores rendimientos químicos y estereoquímicos fueron: la sal de sulfonio **42** y el 2-piridincarbaldéido se disolvieron en una mezcla de THF:  $H_2O$  (1:1) y la mezcla fue tratada con KOH como base. Después de 13 h de reacción se comprobó por CCF el consumo total de las materias primas. El análisis por RMN- $^1H$  del crudo de reacción reveló la obtención de la mezcla diastereomérica de epóxidos *trans*, que fue determinada a través del valor de la constante de acoplamiento de los hidrógenos base de la función epoxídica ( $J = 1.9$  Hz), en una *rd* = 9:1. La epoxiamida **43a** fue obtenida en un rendimiento de 85%, luego de ser purificada por cromatografía en columna (Esquema 20).



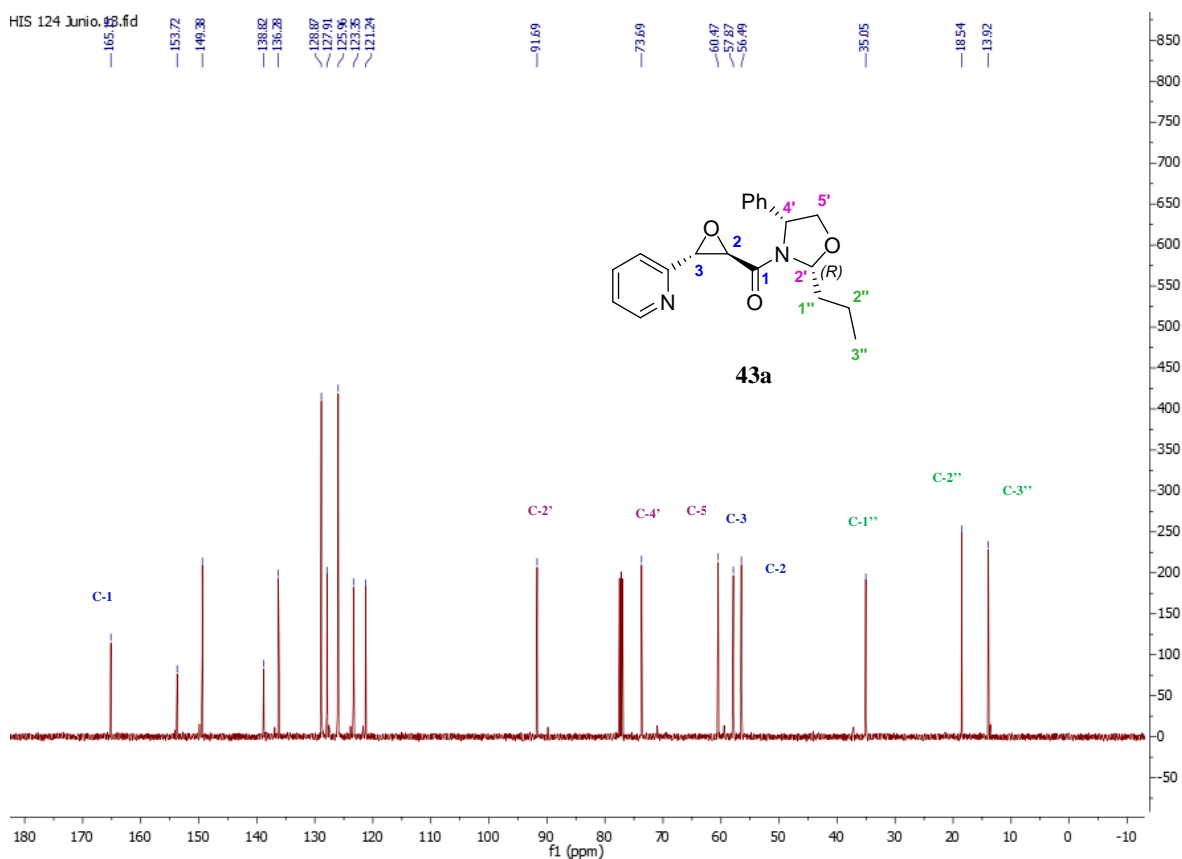
**Esquema 20.** Reacción de epoxidación asimétrica con el 2-piridincarbaldéido. Reactivos y condiciones: a)  
KOH, 2- piridincarbaldéido, THF:H<sub>2</sub>O, 0°C a t.a., 13 h, 85%.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales del diastereoisómero mayoritario **43a** son las que se encuentran en 3.84 y 3.61 ppm dos señales dobles que integran cada una para un hidrógeno con  $J=1.9$  Hz asignadas a los hidrógenos base de la función epoxídica H-2 Y H-3. En 5.53 ppm una señal doble de dobles con  $J= 9.2, 2.5$  Hz asignada al hidrógeno hemiaminal H2'. En 5.12 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno asignada a H-4'. Por otra parte, en 4.35 y 3.92 ppm se observan dos señales dobles de dobles que integran cada una para un hidrógeno con  $J=9.2, 6.3$  Hz asignadas a los hidrógenos H-5'. El resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 1).



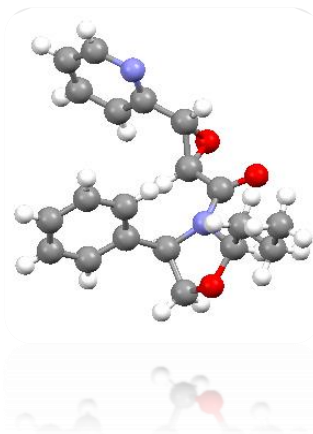
Espectro 1. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto **43a**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del diastereoisómero mayoritario **43a** destacan las siguientes señales: en 91.6 ppm asignada al carbono hemiaminal C-2', en 73.6 ppm una señal asignada al carbono bencílico C-4'. En 60.4 ppm una señal asignada al carbono C-5'. En 57.8 ppm una señal asignada al carbono C-3 y en 56.4 ppm se observa una señal asignada al carbono C-2 que se asignaron a los carbonos del anillo de oxirano. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 2).



Espectro 2. RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) del compuesto **43a**.

El diastereoisómero mayoritario se logró obtener en forma cristalina en un sistema  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /bencina, lo que permitió llevar a cabo un análisis por difracción de rayos X, confirmándose la configuración absoluta de los nuevos centros quirales formados como (2*R*, 3*S*) (Figura 6).



**Figura 6.** ORTEP de la epoxiamida **43a**.

Estos resultados confirman que la presencia de un heteroátomo en el aldehído, como lo es el 2-piridincarbaldéhído, no cambia el curso estereoquímico de la reacción de epoxidación asimétrica.

#### 4.2 Estudio de la apertura de la función epoxídica del epóxido **43a**.

Una vez obtenida la epoxiamida **43a** y tomando en cuenta el plan retrosintético, la siguiente etapa consistió en llevar a cabo la apertura de la función oxirano con diversos nucleófilos.

En este sentido, las reacciones de apertura de epoxiamidas empleando como nucleófilo OH o agua, han sido reportadas por diversos grupos de investigación.

Por ejemplo, Hanson y colaboradores<sup>30</sup> reportaron la apertura de epoxiamidas promovida por KOH y metanol como disolvente, sin embargo, en el caso de nuestro sustrato, cuando fue tratado bajo estas condiciones de reacción sólo recuperamos la materia prima (Tabla 1, experimento 2). Hu y colaboradores<sup>31</sup>, reportaron este tipo de reacciones empleando agua como nucleófilo y una mezcla de  $\text{FeCl}_3$  y  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , como catalizadores, en diclorometano como disolvente.

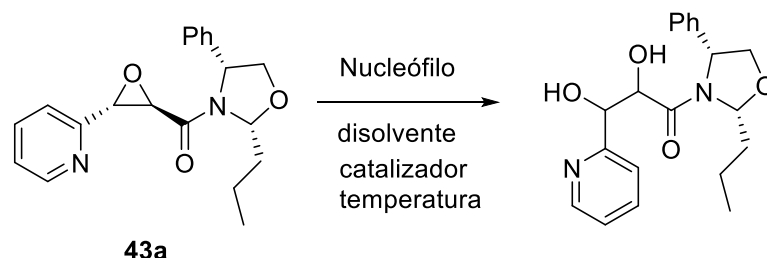
<sup>30</sup> Hanson, R.M.; *Organic Reactions*, **2002**, *60*, John Wiley & Sons, Inc.

<sup>31</sup> Hu, C.; Song, R.J.; Hu, M.; Ynag, Y.; Li, H.J., Luo, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10423.

Empleando estas condiciones de reacción, al cabo de 48 h no observamos el consumo de la materia prima (Tabla 1, experimento 3).

Se realizó otra prueba, utilizando hidróxido de amonio en metanol como disolvente, de acuerdo con las condiciones reportadas por el grupo de Sarabia,<sup>32</sup> pero después de 20 horas de reacción solo se recuperó materia prima (Tabla 1, experimento 4).

Tabla 1. Pruebas realizadas para la apertura del epoxiamida **43a**.



| Exp.            | Nucleófilo                 | Disolvente       | Catalizador  | Temperatura | Tiempo (h) | Resultados       |
|-----------------|----------------------------|------------------|--|-------------|------------|------------------|
| 1 <sup>33</sup> | H <sub>2</sub> O destilada | H <sub>2</sub> O | -  | 60 °C       | 21         | No hubo reacción |
| 2 <sup>30</sup> | KOH (0.1%)                 | MeOH             | -  | t.a         | 26         |                  |
| 3 <sup>31</sup> | H <sub>2</sub> O           | DCM              | FeCl <sub>3</sub> (10 % mol)<br>BF <sub>3</sub> .OEt <sub>2</sub> (1 equiv.) | t.a         | 48         |                  |
| 4 <sup>32</sup> | NH <sub>4</sub> OH         | MeOH             | -  | 70°C        | 20         |                  |

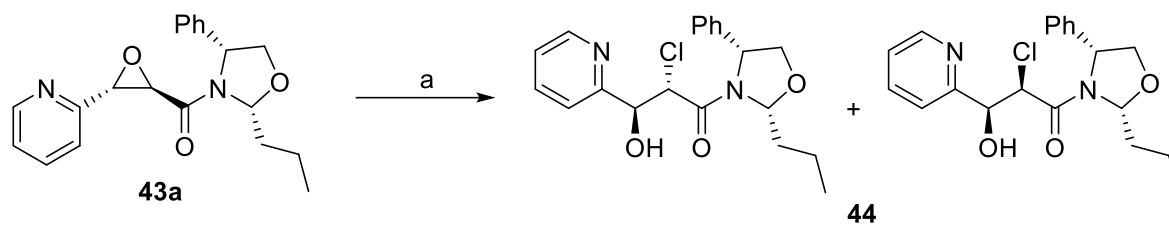
A pesar que numerosos grupos de investigación han reportado la apertura de epoxiamidas bajo las condiciones de reacción antes mencionadas, suponemos que en el caso de la epoxiamida **43a**, la presencia del anillo de piridina, podría presentar un efecto de repulsión estereoelectrónica que impide el acercamiento del nucleófilo para llevar a cabo la apertura del anillo de oxirano, es por ello que decidimos promover esta apertura empleando ácidos de Brønsted, que a través de una reacción ácido-base, pudieran formar la sal de piridinio, evitando que se presente la repulsión estereoelectrónica.

Para ello, se hizo reaccionar al compuesto **43a** empleando vapores de HCl, en cloroformo como disolvente. Al cabo de 2 horas de reacción se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima y la presencia de un nuevo compuesto. El análisis por RMN de <sup>1</sup>H del crudo de

<sup>32</sup> García, C.; García, M.; García, C.; Martín, F.; Sánchez, A.; Chammaa, S.; Sarabia, F. *Chem.Eur.J.* **2012**, *18*,15190.

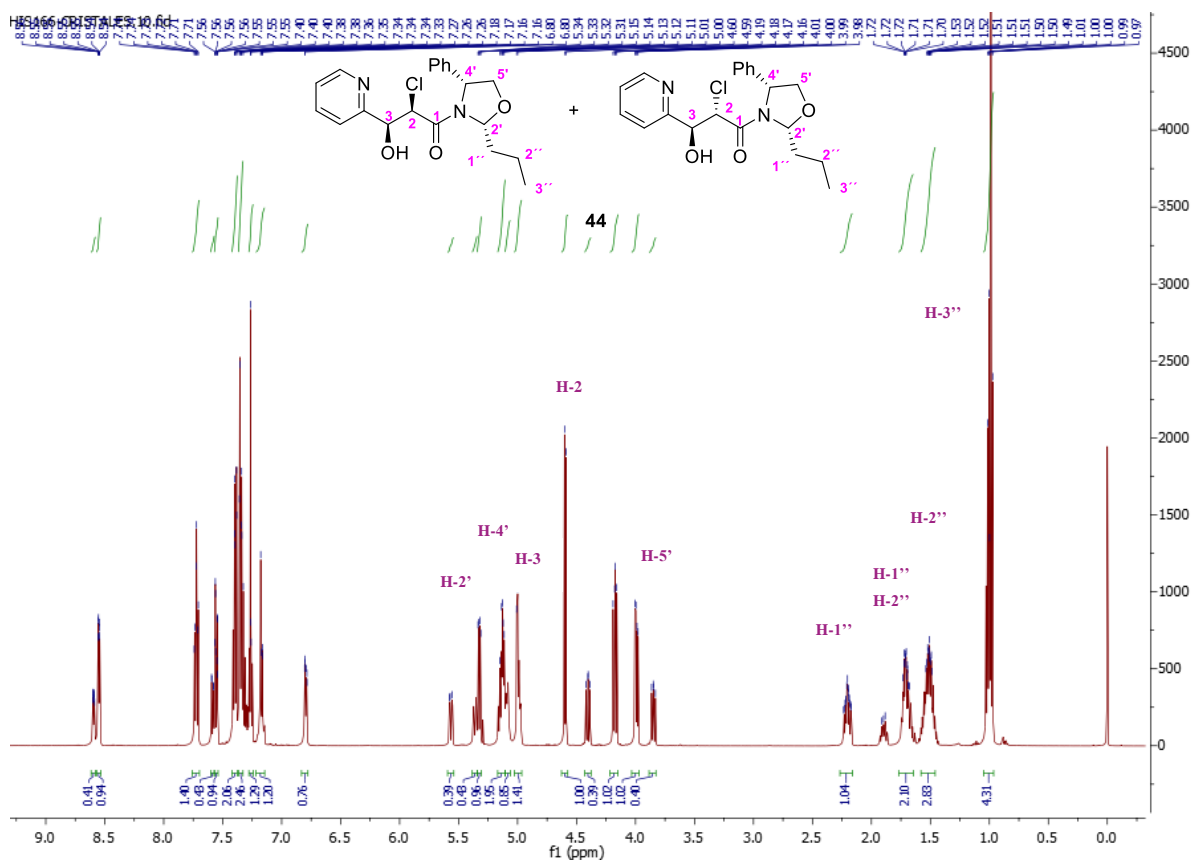
<sup>33</sup> Wang, Z; Tao, Y.; Xu, Z.B.; Qu, J. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 2270.

reacción nos permitió determinar que el producto obtenido es la clorohidrina **14**, en un principio establecida como una mezcla de diastereoisómeros inseparable (Esquema 21).



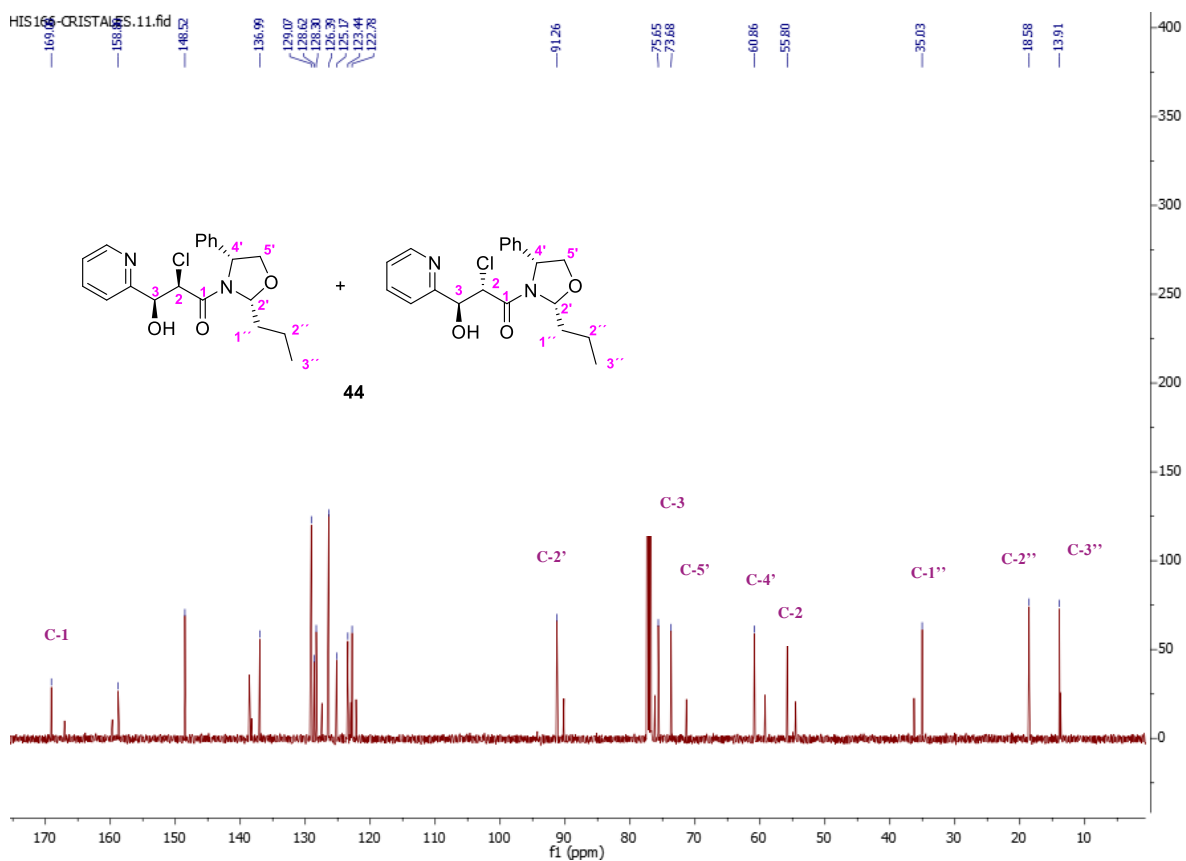
**Esquema 21.** Síntesis de la clorohidrina **44**. Reactivos y condiciones: a) HCl (g), CHCl<sub>3</sub>, t.a., 2h, cuantitativo.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales que confirman la formación de la clorohidrina **44**, en un principio establecidas para lo que suponíamos era el diastereoisómero mayoritario, son las siguientes: en 5.32 ppm se observa una señal doble de dobles que integra para un hidrógeno con  $J=9.0, 2.5$  Hz asignada al hidrógeno hemiaminal H-2', en 5.12 ppm se observa una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignada al H-4' y OH, en 5.00 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 4.60 ppm una señal doble que integra para un hidrógeno con  $J= 6.1$  Hz asignada a H-2. En 4.17 y 3.99 ppm dos señales doble de doble con  $J= 8.9, 4.5$  Hz asignadas a los H-5'. Las demás señales confirman la estructura propuesta (Espectro 3).



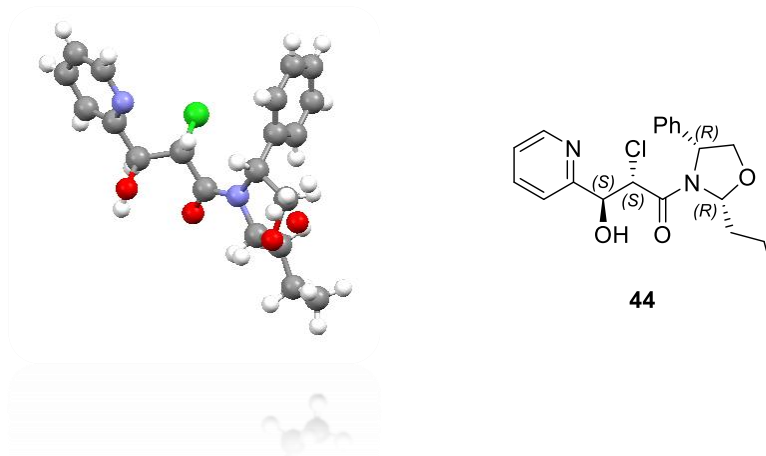
Espectro 3. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto **44**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , las señales que nos confirman la obtención del compuesto **44** como diastereoisómero mayoritario son las siguientes: en 91.2 ppm la señal característica del carbono hemiaminal C-2', en 75.6 ppm una señal asignada al carbono C-3, en 73.6 ppm la señal asignada al carbono C-5', en 60.8 ppm la señal asignada al carbono C-4', en 55.8 ppm se observa una señal asignada al carbono C-2. El resto de las señales coinciden con la estructura propuesta. (Espectro 4).



Espectro 4. RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto **44**.

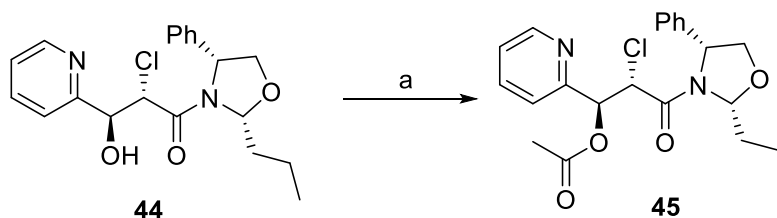
El compuesto obtenido fue cristalizado y analizado por difracción de rayos X, permitiendo determinar la configuración absoluta de los carbonos de la clorohidrina **44** como (*S,S*) (Figura 7).



**Figura 7.** ORTEP del compuesto **44**.

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

Para comprobar esta hipótesis decidimos acetilar el alcohol, por lo que el compuesto **44** se hizo reaccionar con cloruro de acetilo, piridina en diclorometano.<sup>34</sup> Al cabo de 1h de reacción se comprobó por CCF el consumo total de la materia prima. Luego, el crudo de reacción fue analizado por RMN, mostrando nuevamente las señales duplicadas. (Esquema 22).



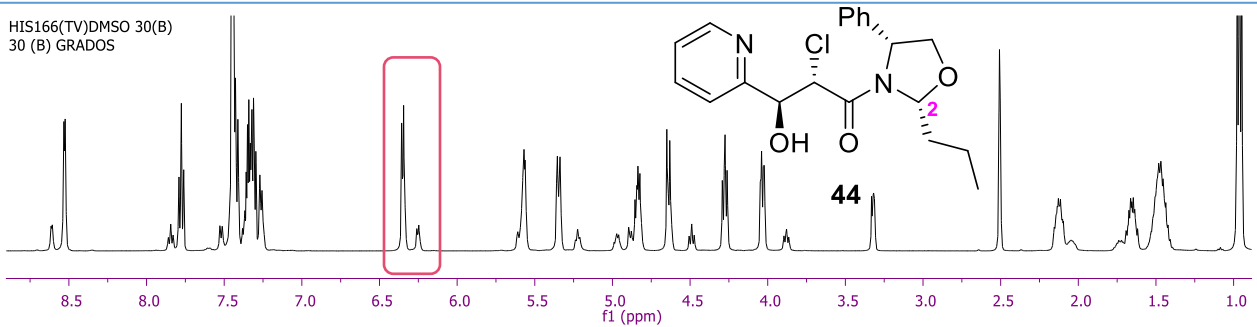
**Esquema 22.** Acetilación del alcohol bencílico. Reactivos y condiciones: cloruro de acetilo, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 1h, 96%.

<sup>34</sup> Braun, M.; Graf, S.; Herzog, S. *Org. Synth*, **1998**, 72, 32.

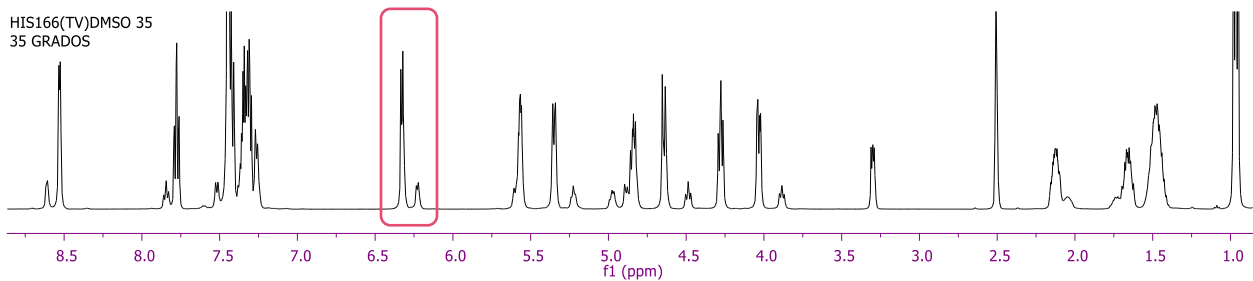
Debido a que acetilando el alcohol no nos permitió confirmar la presencia de un equilibrio dinámico en solución, decidimos realizar experimentos de RMN a temperatura variable, con el fin de encontrar la temperatura de coalescencia de la mezcla rotamérica.

En un principio empleamos como disolvente cloroformo deuterado, sin embargo, no observamos algún cambio significativo en los espectros de RMN cuando incrementamos la temperatura de 23 °C a 50 °C. Entonces decidimos emplear como disolvente DMSO-D<sub>6</sub>, cuyo punto de ebullición permite alcanzar una temperatura de 80 °C en la cual pudimos comprobar la temperatura de coalescencia de las señales a 79.5 °C, y en consecuencia, demostrar la presencia de una mezcla rotamérica y la obtención de un solo diastereoisómero en la reacción de formación de la clorohidrina. Cabe mencionar que tomamos como referencia la señal asignada al hidrógeno hemiaminal (encerrada con un recuadro rojo), además de que los experimentos de RMN de <sup>1</sup>H se realizaron de una temperatura de 30 a 80 °C subiendo la temperatura de 5 en 5 °C (Espectro 5).

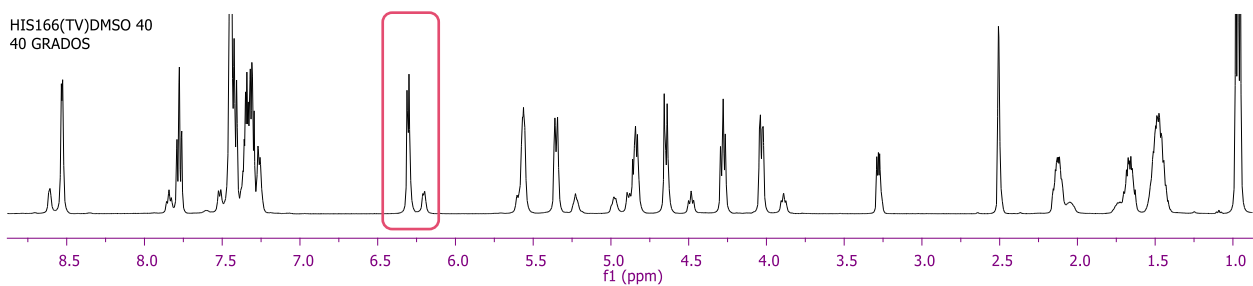
HIS166(TV)DMSO 30(B)  
30 (B) GRADOS

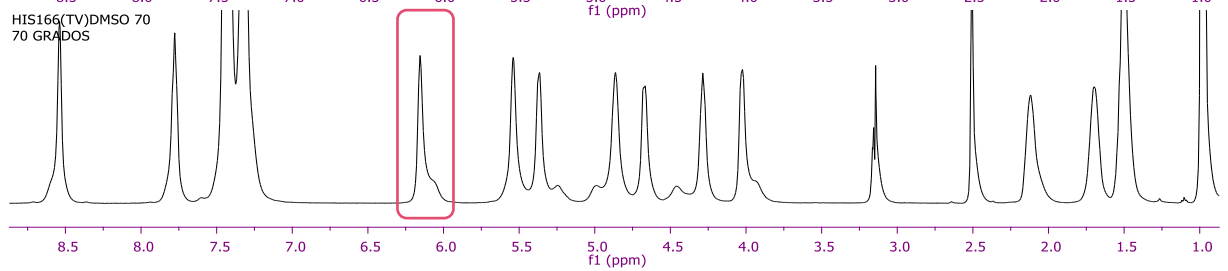
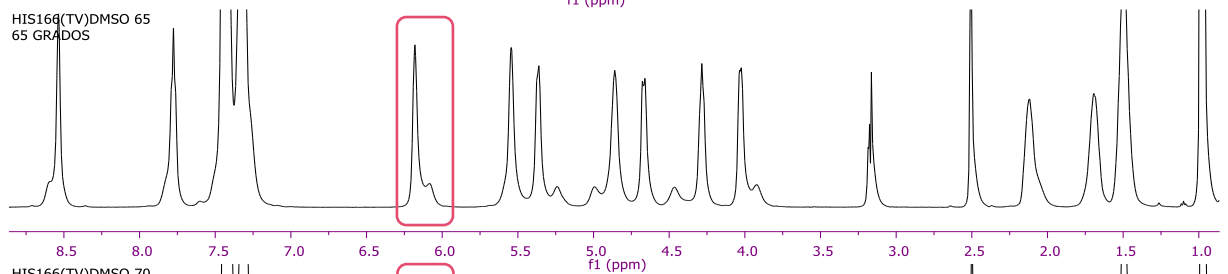
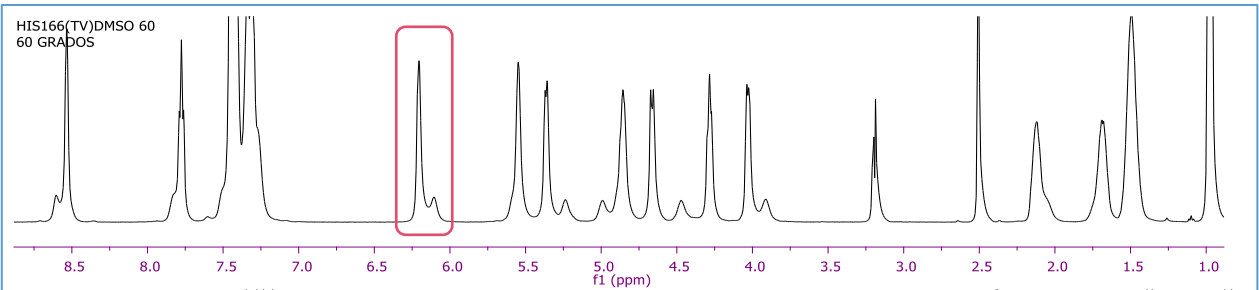
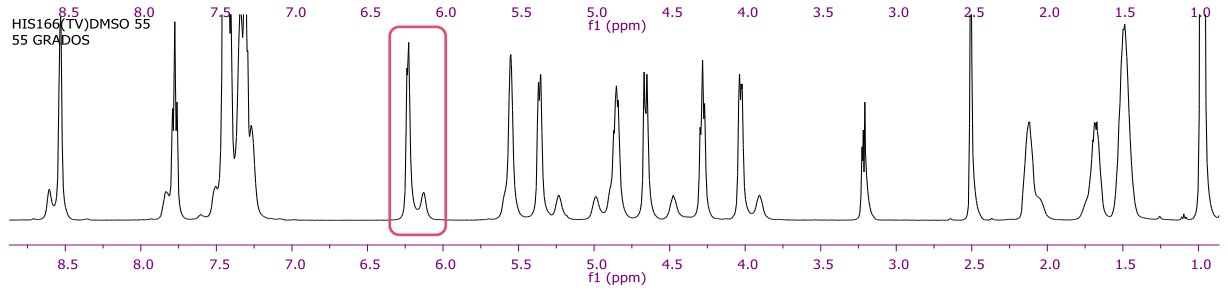
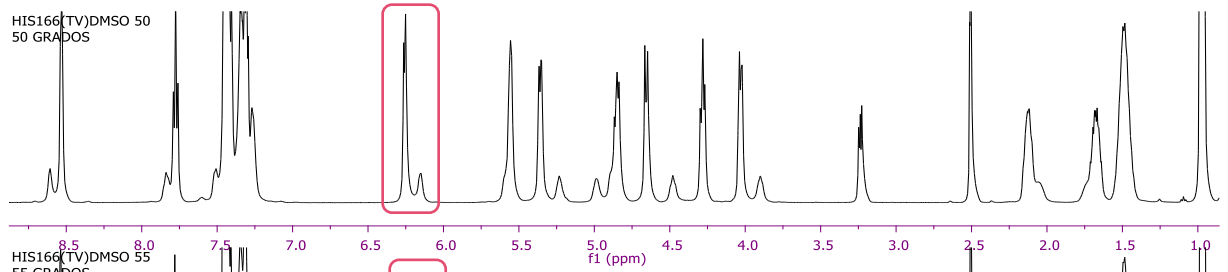
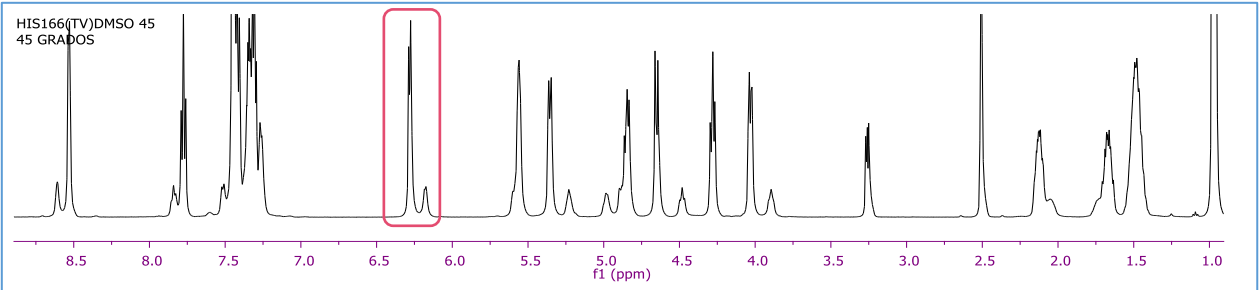


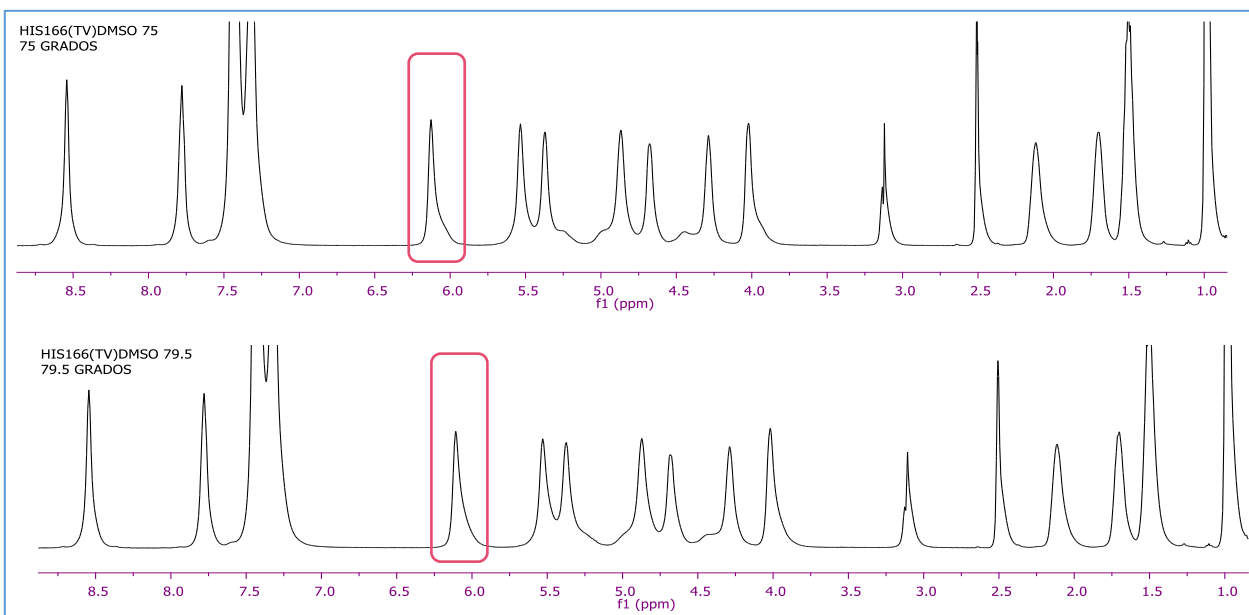
HIS166(TV)DMSO 35  
35 GRADOS



HIS166(TV)DMSO 40  
40 GRADOS



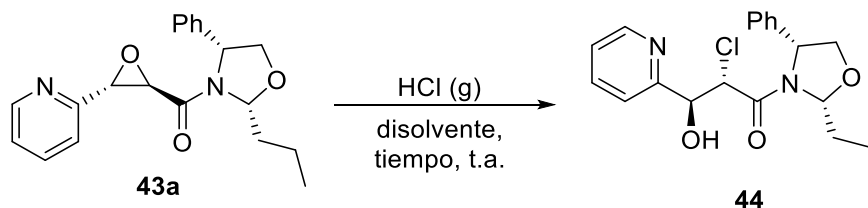




*Espectro 5. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 500 MHz) a temperatura variable del compuesto **44**.*

Una vez obtenido el producto de apertura utilizando ácido clorhídrico, nos enfocamos en estudiar el efecto de la naturaleza del disolvente en el proceso de apertura. Pudimos comprobar que la velocidad de reacción aumenta dramáticamente empleando disolventes no polares. Además, en este tipo de disolventes la clorohidrina es insoluble y puede ser fácilmente purificada por filtración. Un ejemplo claro es el experimento en el que se empleó  $\text{CCl}_4$  en donde pudimos comprobar el consumo total de la materia prima al cabo de 1 hora (Tabla 2, experimento 4). Por el contrario, cuando se utilizó MeOH como disolvente la reacción no se llevó a cabo a pesar de que la mezcla de reacción se dejó por espacio de 72 h (Tabla 2, experimento 3).

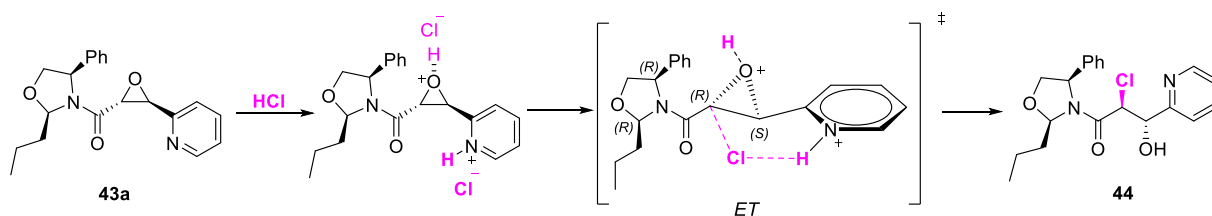
*Tabla 2. Efecto del disolvente en la síntesis de la clorohidrina **44**.*



| Experimento | Disolvente | Tiempo (h) | Rdto. (%) |
|-------------|------------|------------|-----------|
| 1           | THF        | 3.5        | 95        |
| 2           | Tolueno    | 3          | 95        |
| 3           | MeOH       | 72         | -         |

|   |                    |        |    |
|---|--------------------|--------|----|
| 4 | CCl <sub>4</sub>   | 40 min | 80 |
| 5 | Acetona            | 26     | 70 |
| 6 | CH <sub>3</sub> CN | 20     | 80 |

El posible mecanismo de reacción es el siguiente: primero existe una reacción ácido-base entre el átomo de nitrógeno de la piridina y el ácido clorhídrico formando la correspondiente sal de piridinio. Al mismo tiempo, el átomo de oxígeno del anillo de oxirano se protona, incrementando el carácter electrofílico de los átomos de carbono base del epóxido. Finalmente, hay un reconocimiento del orbital de anti-enlace del carbono  $\alpha$ -al grupo carbonilo, que permite que el ion cloruro, a través de un estado de transición cíclico de seis miembros y un mecanismo S<sub>N</sub>2, genere la clorohidrina deseada **44** (Esquema 23).

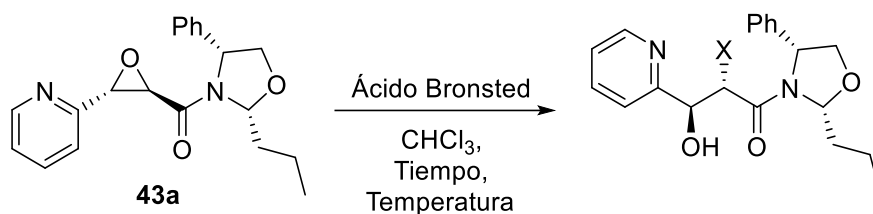


**Esquema 23.** Propuesta mecanística para la obtención del compuesto **44**.

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

Tomando en cuenta los resultados obtenidos al llevar a cabo la apertura de la epoxiamida **43a** con ácido clorohídrico se realizaron diferentes experimentos empleando otros ácidos de Brønsted con la finalidad de acceder a los diferentes productos de apertura, los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 3. Experimentos realizados con diferentes ácidos de Bronsted.



| experimento     | Ácido de Brønsted<br>HX | Tiempo | Temperatura | Resultado       |
|-----------------|-------------------------|--------|-------------|-----------------|
| 1               | HBr                     | 1.5h   | t.a.        | <b>46</b> = 95% |
| 2 <sup>35</sup> | HF                      | 25h    | 0°C         | No reacción     |
| 3               | AcOH                    | 18 h   | t.a         | No reacción     |

A pesar de los diversos intentos, únicamente se logró obtener la bromohidrina **46** con muy buen rendimiento químico. Afortunadamente este producto es cristalino y se obtuvieron los monocristales en una mezcla de disolventes CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/bencina, esto permitió el análisis por difracción de rayos x, donde se comprueba que la apertura del halogenuro se lleva a cabo en el carbono alfa al carbonilo de amida. A continuación, se muestra el ORTEP de la bromohidrina **46** (Figura 8)

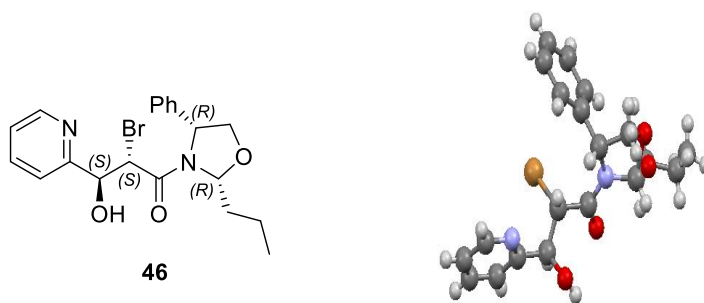
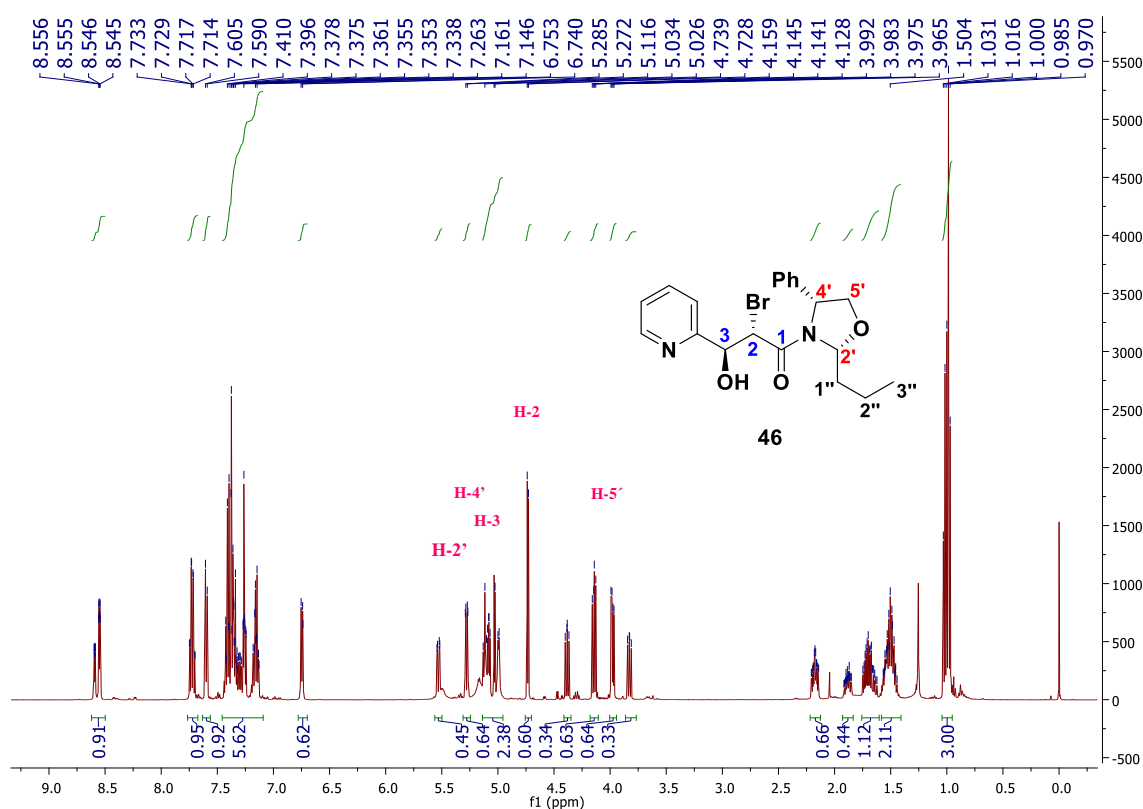


Figura 8. ORTEP del compuesto **46**.

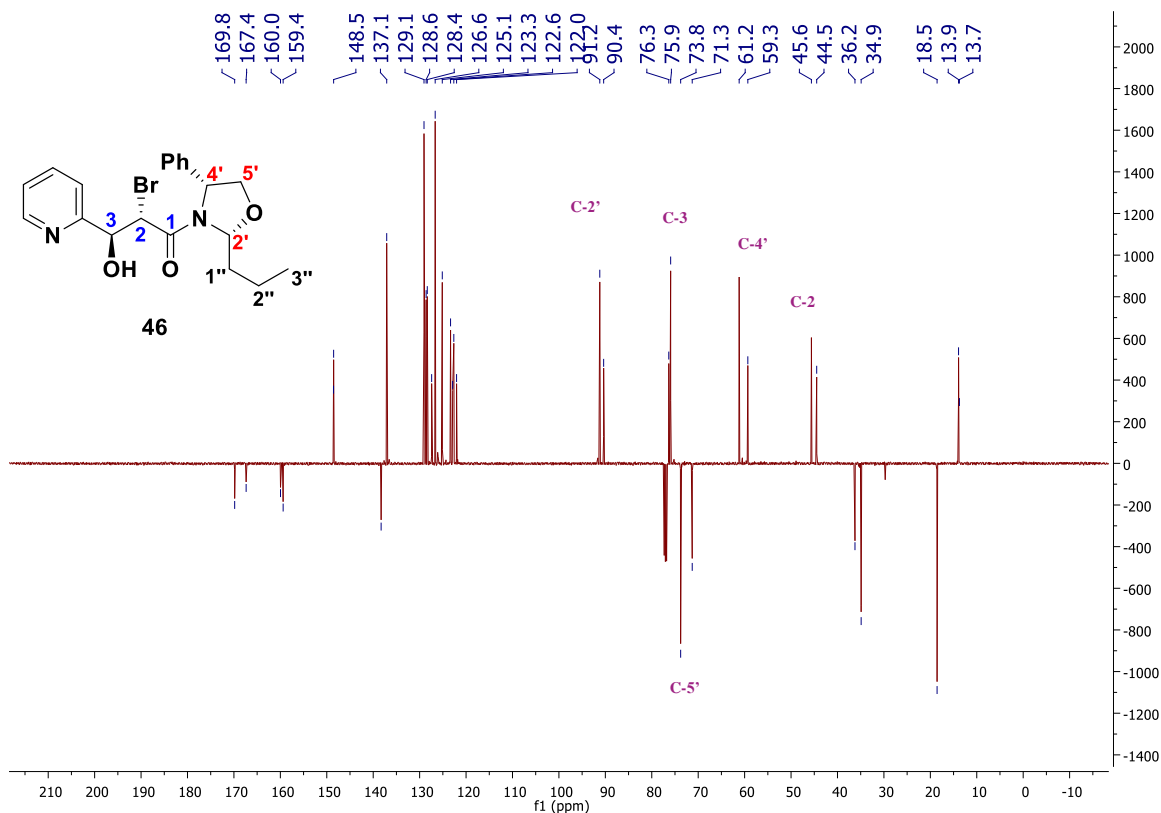
<sup>35</sup> American Chemical Society, **2009**, chapter 10, vol. 1003, ACS Symposium, 211.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **46**, las señales del rotámero mayoritario son las que aparecen en 5.28 ppm una señal doble de doble con  $J= 9.0, 2.5$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a el hidrógeno hemiaminal H-2', entre 5.11-5.06 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-4', en 4.99ppm una señal doble con  $J=5.5$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 4.73 ppm una señal doble con una  $J=5.5\text{Hz}$  que integra para un hidrógeno asignada al H-2, en 4.14 una señal doble de doble con  $J= 8.9, 6.7$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a uno de los hidrógenos H-5', en 3.98ppm una señal doble de doble con  $J=8.9, 4.6$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al otro hidrógeno H-5'. El resto de las señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 6).



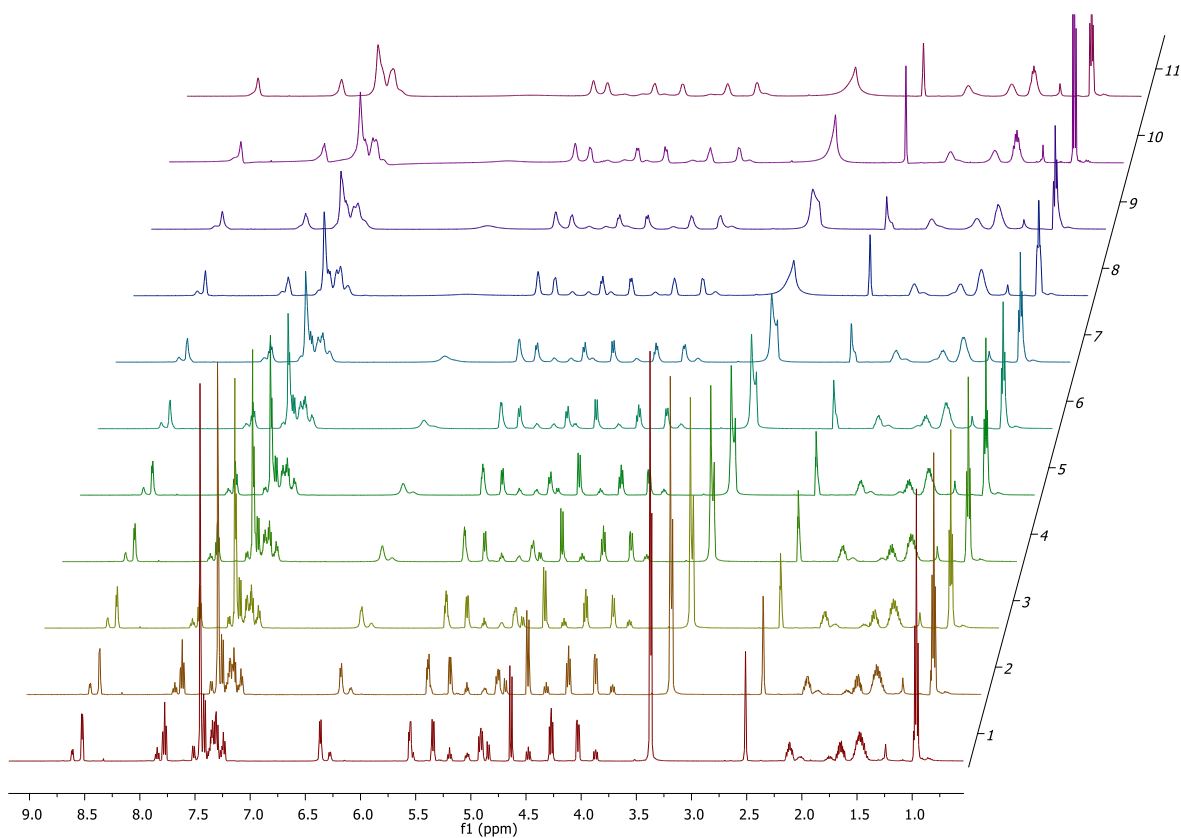
Espectro 6. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de la bromohidrina **46**.

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C las señales que nos afirman la obtención del producto de apertura **46** son las observadas en: 91.2 ppm una señal asignada al carbono hemiaminal C-2', en 75.9ppm una señal asignada a C-3, en 73.82 signada al carbono C-5', en 61.28ppm una señal asignada a C-4', en 45.67 ppm una señal asignada al C-2, el resto de las señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 7).



Espectro 7. RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) del compuesto **46**.

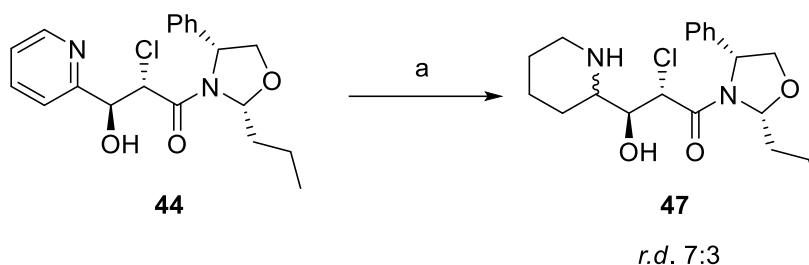
Es importante mencionar que este producto de apertura también presenta equilibrio rotámerico en solución esto se comprobó con los experimentos de temperatura de variable, en donde podemos concluir que la temperatura de coalescencia se presenta aproximadamente a 80°C (Espectro 8).



*Espectro 8. RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{D}_6$ , 500 MHz) a temperatura variable del compuesto 46.*

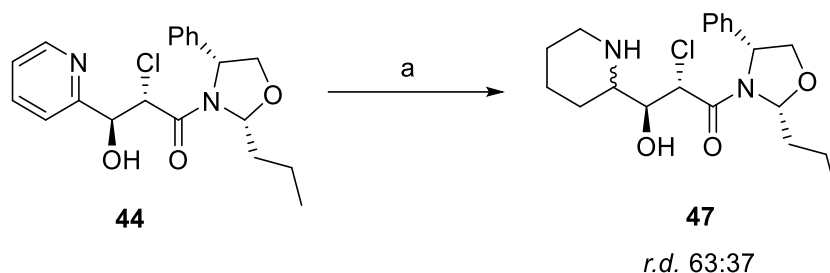
### 4.3 Estudio de la reactividad de la clorohidrina **44** hacia la síntesis de la lentiginosina.

Una vez obtenida la clorohidrina **44** con excelente rendimiento químico y de manera regio- y diastereoespecífica, se decidió utilizar como sustrato de partida hacia la síntesis de la lentiginosina. La primera prueba realizada fue una reacción de hidrogenación catalítica empleando como catalizador  $\text{PtO}_2$ , como disolvente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente. Después de 18 h de reacción se confirmó por CCF el consumo total de la materia prima. El análisis de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción revelaron la presencia de dos hidrógenos hemiaminales en una proporción 7:3 misma proporción que se observó en el crudo de reacción de la materia prima, por lo que en este momento no fue posible confirmar que se tratara de una mezcla diastereomérica o rotámerica, como fue en el caso de la clorohidrina **44**, y hasta no hacer el experimento de temperatura variable, durante este trabajo hablaremos de mezcla diastereomérica (Esquema 24).



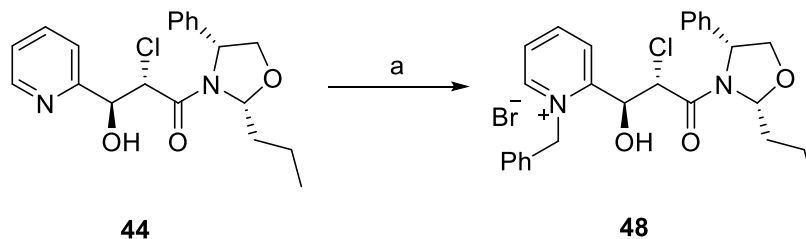
**Esquema 24.** Hidrogenación de clorohidrina **44** con óxido de platino. Reactivos y condiciones: a)  $\text{H}_2$ ,  $\text{PtO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a., 18h, 91%.

Con la finalidad de mejorar la diastereoselectividad en la reacción de hidrogenación catalítica, se realizó una prueba más, que consistió en disolver la materia prima en AcOEt y adicionar 30 mL de  $\text{HCl(g)}$ . Posteriormente se agregó  $\text{Pt}_2\text{O}$  (10% mol) y la mezcla resultante se dejó a temperatura ambiente por 21h. Una vez confirmado el consumo total de la materia prima por CCF, el crudo de reacción se analizó por RMN. Se observan 2 señales para los hidrógenos y carbonos hemiaminales en una relación de 63:37, al comparar los resultados obtenidos en las dos pruebas de hidrogenación no vemos un cambio significativo (Esquema 25)



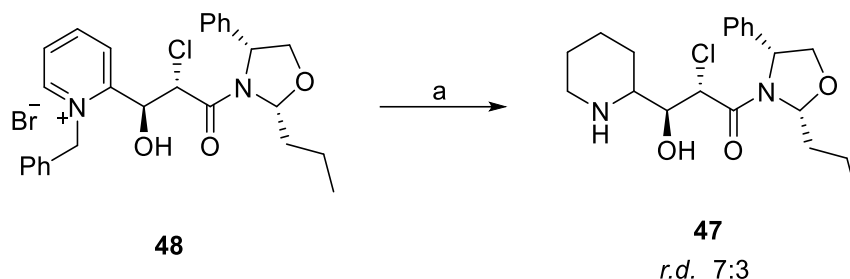
**Esquema 25.** Hidrogenación de la clorohidrina **44** con óxido de platino en medio ácido. Reactivos y condiciones:  
 a) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, HCl(g) 30 mL, AcOEt, t.a., 21 h. 94.6%.

Debido a que no se observó cambio significativo en la relación diastereomérica, se optó por preparar la correspondiente sal de piridinio **48** y luego llevar a cabo la hidrogenación catalítica, posiblemente de esta manera mejoraría la diastereoselectividad. Para este fin se hizo reaccionar a la clorohidrina **44** con bromuro de bencilo en diclorometano empleando ultrasonido como fuente de energía y al cabo de 24h se obtuvo la correspondiente sal de piridinio **48** con un rendimiento de 96% (Esquema 26).



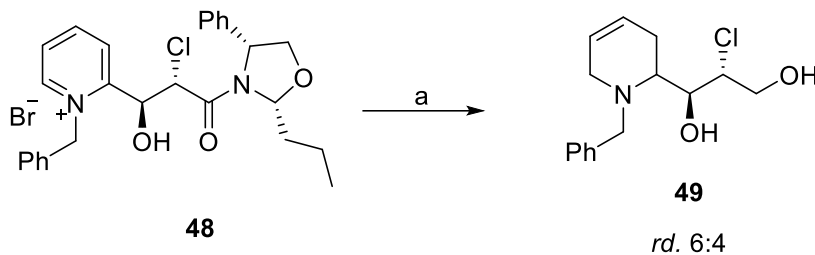
**Esquema 26.** Síntesis de la sal de piridinio **48**. Reactivos y condiciones: a) 2 equiv. BnBr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ultrasonido, 25h, 96%.

Luego, la sal de piridinio **48** se trató bajo las condiciones de hidrogenación catalítica antes utilizadas obteniendo la piperidina **47** en una *rd* 7:3 y un rendimiento de 77% luego de ser purificada por cromatografía en columna (Esquema 27).



**Esquema 27.** Hidrogenación catalítica del compuesto **48**. Reactivos y condiciones: a) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, CHCl<sub>2</sub>, 18h. 77%.

A pesar de realizar ensayos de hidrogenación catalítica, no accedimos al compuesto hidrogenado con buena relación diastereomérica, fue por ello por lo que se realizó una búsqueda bibliográfica y a partir de los antecedentes bibliográficos encontrados, se decidió reducir el anillo de la sal de piridinio empleando como agente reductor el NaBH<sub>4</sub>, siguiendo las condiciones de reacción reportadas por Arlow y colaboradores<sup>36</sup> donde se emplean 15 equivalentes de NaBH<sub>4</sub> en etanol a reflujo. Bajo estas condiciones, se obtuvo el producto piperidínico **49**, después de 1h 16 min. Estas condiciones de reacción permitieron, además, promover la remoción del auxiliar quiral generando el alcohol **49** con un rendimiento moderado y una relación diastereomérica de 6:4 (Esquema 28).

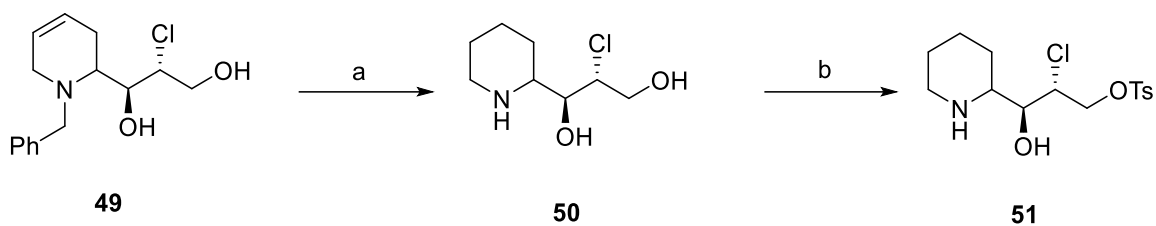


**Esquema 28.** Reducción con NaBH<sub>4</sub>. reactivos y condiciones: a) 15 equiv. NaBH<sub>4</sub>, EtOH, reflujo, 1h 16 minutos, 71%.

Debido a que este producto resulta ser un intermediario útil hacia la síntesis de la lentiginosina, se decidió hidrogenarlo empleando como catalizador Pd/C accediendo así al compuesto piperidínico **50** en un rendimiento del 88%, después de purificarlo por cromatografía en columna. Posteriormente, se realizó una prueba para tosilar el alcohol primario, sin embargo,

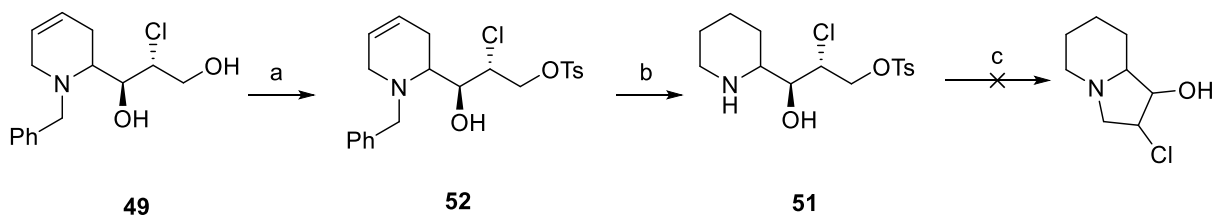
<sup>36</sup> Arlow, S.I.; Hartwig, F.J. *Angew. Chem.int.Ed.*, **2016**, 55, 4567.

a pesar de haber obtenido el compuesto mono-tosilado **51**, este pudo ser aislado tan solo con un rendimiento del 15% (Esquema 29).



**Esquema 29.** Síntesis del compuesto **51**. Reactivos y condiciones: a) H<sub>2</sub>, Pd/C (10%), EtOH, t.a., 18h., 88%; b) 1.5 equiv. TsCl, 9 equiv. Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2.5 h. 15%.

El bajo rendimiento en la reacción de mono-tosilación, fue atribuido a la presencia del grupo amino secundario, quien posiblemente, y una vez formado el alcohol tosilado, pudiera promover reacciones de sustitución nucleofílica intermolecular, generando una mezcla de productos de sustitución. En consecuencia, nos dimos a la tarea de llevar a cabo la tosilación en el compuesto *N*-bencilado **49**, empleando las mismas condiciones de reacción. Sin embargo, pudimos acceder al compuesto tosilado **52** tan solo en un rendimiento del 37%. A pesar de esto, el compuesto **52** fue tratado bajo condiciones de hidrogenación catalítica para así acceder a la piperidina deseada **51** con excelente rendimiento químico. Con el intermediario **51** intentamos llevar a cabo una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular que nos permitiera acceder a la indolizidina deseada. Se realizaron pruebas empleando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (así como el uso de otras bases que no se muestran por no arrojar ningún resultado relevante), pese a las pruebas realizadas en ninguno de los casos se observó el compuesto bicíclico deseado (Esquema 30).



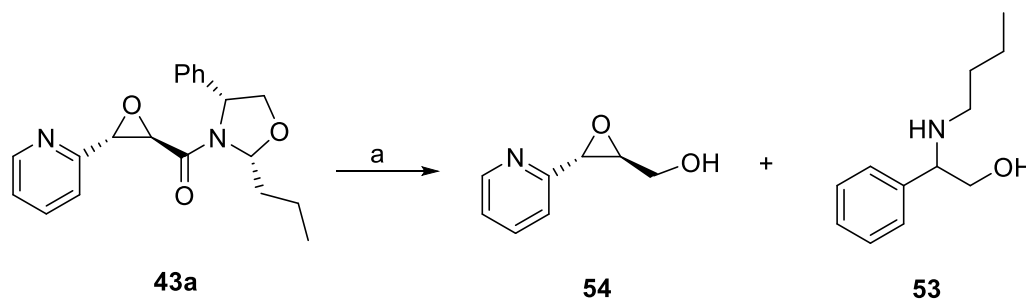
**Esquema 30.** Reactivos y condiciones: a) TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 3h., 37%; b) H<sub>2</sub>, Pd/C (10%), EtOH, 12h, 95%. c) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 24h.

Estos resultados nos llevaron a plantear otra estrategia sintética que arrojara mejores rendimientos químicos y estereoquímicos, además que permitiera acceder al núcleo

indolizidínico. Es por ello que centramos nuestra atención en primero remover el auxiliar quiral de la epoxiamida oxazolidínica. A continuación, se discuten los resultados obtenidos.

#### 4.4 Estudio de la remoción reductiva del auxiliar quiral de la epoxiamida **43a**.

La siguiente etapa de nuestra investigación consistió en encontrar las condiciones de reacción que nos permitieran llevar a cabo la remoción del auxiliar quiral de la epoxiamida **43a** y para ello se emplearon las condiciones reportadas por nuestro grupo de investigación,<sup>37</sup> tomando como materia de partida en un principio a la epoxiamida **43a**. En todas las pruebas realizadas se observaba por CCF el consumo total de la materia prima y en todos los casos se recuperó únicamente el compuesto **23** que corresponde al fragmento del auxiliar quiral. Esto nos indicaba que la reacción se estaba llevando a cabo, pero no era posible extraer del medio de reacción el epoxialcohol **24**. Proponemos que este resultado se atribuye a que en este tipo de reacciones el átomo de boro forma complejos organoborados muy estables, los cuales en nuestro caso no eran posibles de degradar fácilmente, y de esta manera el epoxialcohol **24** quedaba como organoboronato (Esquema 31).



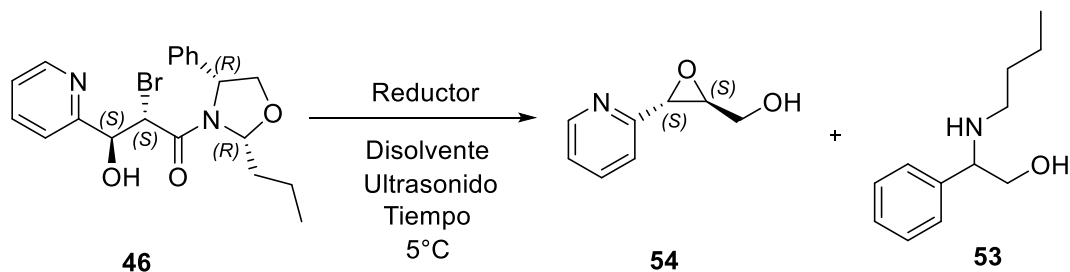
**Esquema 31.** Remoción del auxiliar quiral de la epoxiamida **43a**. Reactivos y condiciones: a) 5 equiv.  $\text{LiBH}_4$ , THF anhidro,  $5^\circ\text{C}$ , ultrasonido.

Debido a que hasta este punto no se logró aislar el epoxialcohol **54**, se optó por intentar llevar a cabo la remoción del auxiliar quiral empleando la bromohidrina **46**. Se realizaron cambios en las condiciones de reacción y también se probaron otros agentes reductores, sin embargo, en la mayoría de los experimentos se recuperó nuevamente la epoxiamida **43a**.

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

Es importante mencionar que cuando utilizamos agentes reductores con átomos de boro, y tenemos heteroátomos como nitrógeno y oxígeno en nuestra materia prima, normalmente tienden a formar organoboronatos, es por ello que es muy importante que cuando se termina la reacción agregar reactivos que rompan esos organoboronatos y se liberen los productos reducidos esperados. Debido a lo anterior se realizó una búsqueda bibliográfica con la finalidad de encontrar nuevas condiciones que nos permitieran romper dichos organoboronatos, uno de los experimentos realizados fue empleando las condiciones reportadas por Poulie y colaboradores<sup>38</sup> (tabla 4, experimento 6) las cuales consisten en agregar al crudo de reacción 2 equivalentes de TBAF en THF a temperatura ambiente después de 24 horas no se observó algún cambio por cromatografía en capa fina y en el espectro de RMN <sup>1</sup>H del crudo de reacción no se observaron las señales características del epoxialcohol **54**. Otro experimento realizado fue el reportado por Barluenga y colaboradores<sup>39</sup> que consistió en agregar una vez que confirmamos el consumo total de la materia prima 1 mL de una solución de NaOH (3N) seguido de la adición de 1 mL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%) (Tabla 4, experimento 7) dichas condiciones permitieron acceder al epoxialcohol **54** con un rendimiento del 73% luego de purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna. En la siguiente tabla se resumen los resultados obtenidos (Tabla 4)

Tabla 4. Experimentos realizados para la remoción del auxiliar quiral.



| Exp. | Reductor<br>(5 equiv.) | Disolvente | Tiempo        | Condiciones para<br>término de la reacción. | Producto    |
|------|------------------------|------------|---------------|---|-------------|
| 1    | LiAlH <sub>4</sub>     | THF        | 2 h           | Salmuera                                    | <b>53</b>   |
| 2    | Super Hidruro          | THF        | 10 min        | MeOH  | degradación |
| 3    | LiBH <sub>4</sub>      | THF        | 4h 45 minutos | MeOH  | <b>53</b>   |

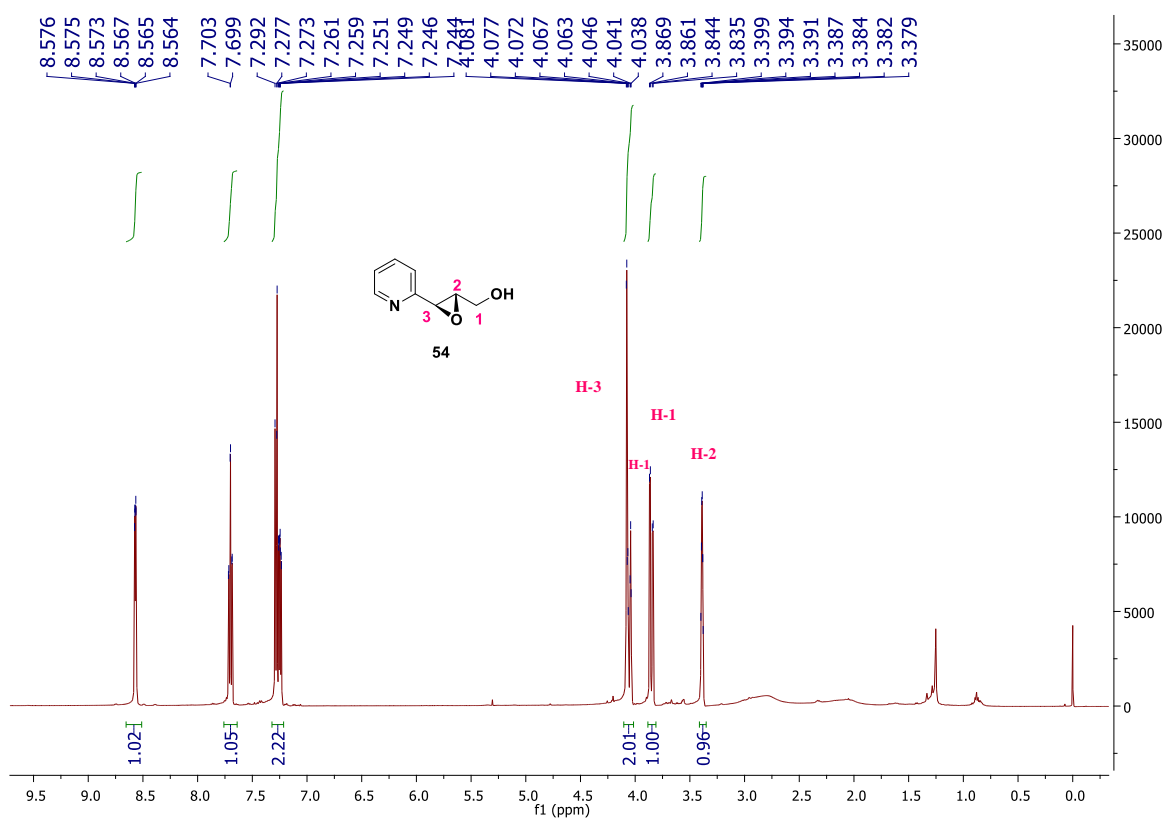
<sup>38</sup> Poulie, B. M; Bunch, L.; *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1475.

<sup>39</sup> Barluenga, J.; Rodríguez, F.; Vadecard, J.; Bendix, M.; Fañanas, F.; Lopez, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 25, 6090.

|   |                   |     |               |  |                        |
|---|-------------------|-----|---------------|--|------------------------|
| 4 | LiBH <sub>4</sub> | THF | 4h 30 minutos | NH <sub>4</sub> Cl                               | <b>53</b>              |
| 5 | LiBH <sub>4</sub> | DCM | 8h (t.a. 12h) | Salmuera   | <b>53</b>              |
| 6 | LiBH <sub>4</sub> | THF | 6h            | TBAF (2 equiv)                                   | <b>53</b>              |
| 7 | LiBH <sub>4</sub> | THF | 2h            | NaOH (3N)<br>H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (30%) | <b>54</b><br>Rdto.73 % |

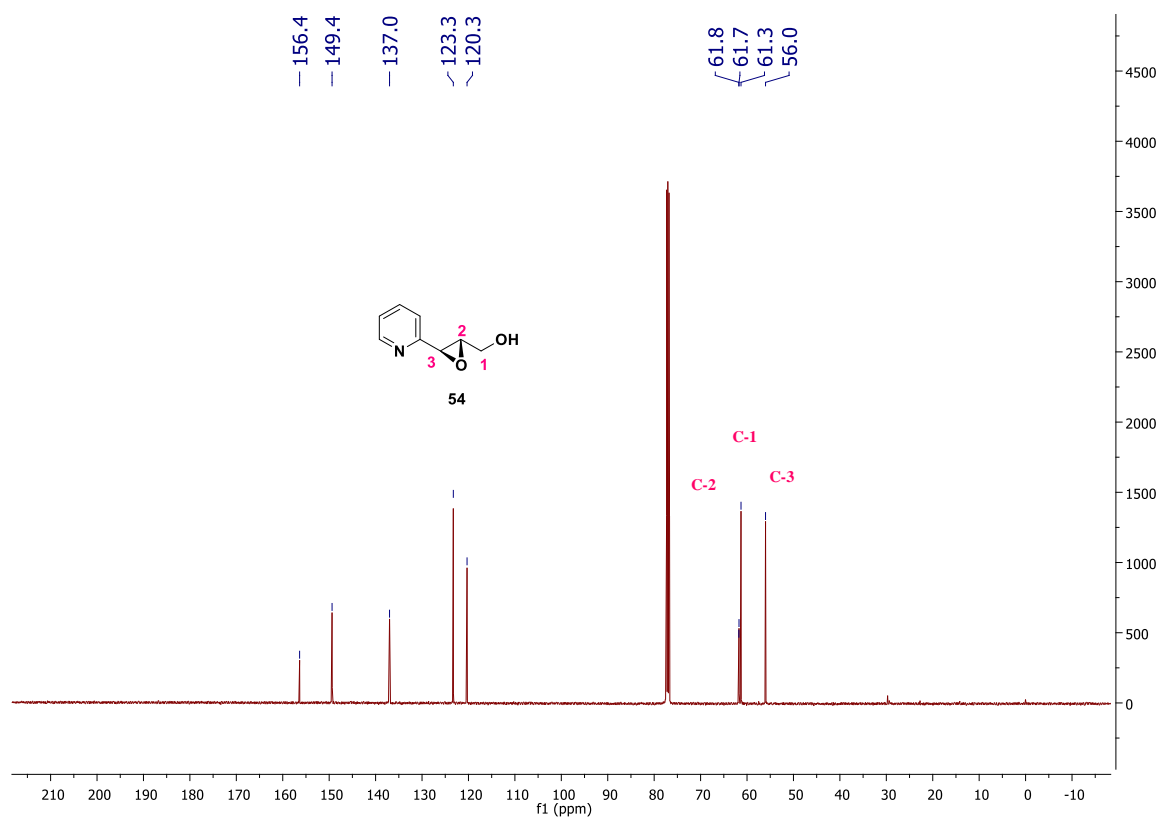
A continuación, se describen los datos espectroscópicos más sobresalientes del epoxialcohol **54**.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales que nos confirman la obtención del producto son: en 4.08 ppm se observa una señal doble con  $J = 2.1$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-3 de la función epóxídica, en 4.05 ppm una señal doble de doble con  $J = 12.8$ , 2.9 Hz que integra para un hidrógeno asignada a uno de los hidrógenos H-1, en 3.39 ppm una señal doble de dobles con  $J = 12.8$ , 4.0 Hz que integra para un hidrógeno asignada a otro hidrógeno H-1 y finalmente en 3.39 ppm se observa una señal doble de quintuple (dq) con  $J = 4.3$ , 2.0 Hz que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-2 (Espectro 9).



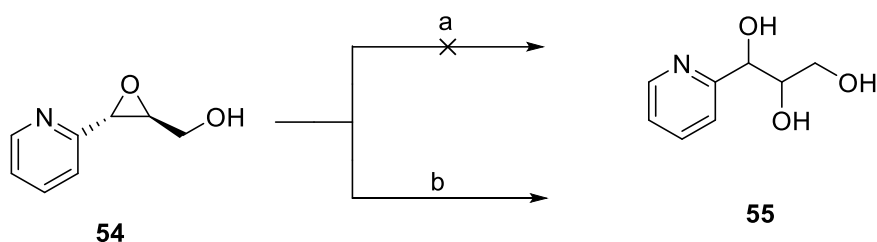
Espectro 9. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del epoxialcohol **54**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , las señales que nos confirman la obtención del epoxialcohol **54** son las siguientes: en 61.8 ppm una señal asignada al C2, en 61.3 ppm una señal asignada al carbono del metileno C1 y finalmente en 56.0 ppm una señal asignada al C3, el resto de las señales corresponden a la estructura propuesta (Espectro 10).



Espectro 10. RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto **54**.

Continuando con nuestra investigación, se dispuso a llevar a cabo la apertura del epoxialcohol **54** con la finalidad de acceder al producto trihidroxilado **55**, para ello se realizaron dos pruebas: En la primera prueba se empleó H<sub>2</sub>O a una temperatura de 60 °C<sup>40</sup> y únicamente se recuperó materia prima a pesar de que en la bibliografía existen varios reportes en donde realizan la apertura de diferentes epóxidos con H<sub>2</sub>O. En la segunda prueba, se empleó una solución de NaOH en una mezcla agua:*tert*-butanol<sup>41</sup> a una temperatura de 70°C. Al cabo de 3.5h se comprobó el consumo de la materia prima por CCF obteniéndose el compuesto trihidroxilado **55** con un rendimiento de 33%. Probablemente, el bajo rendimiento podemos atribuirlo a que este producto es muy soluble en agua y al hacer extracciones no logramos recuperar mayor cantidad del compuesto deseado aun cuando la fase acuosa ha sido sobre saturada (Esquema 32).

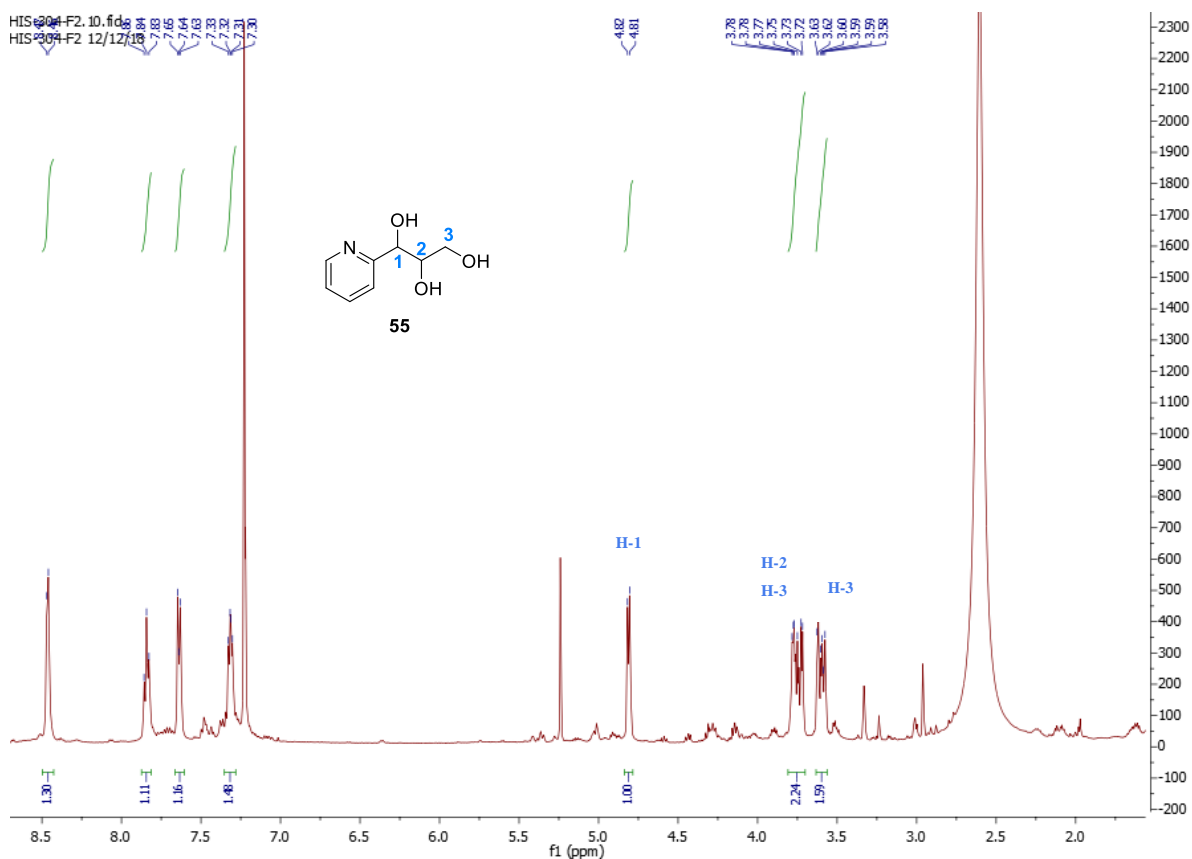


**Esquema 32.** Experimentos para la apertura del epoxialcohol **54**. Reactivos y condiciones: a) H<sub>2</sub>O, 60°C, 4h.; b) 0.5N NaOH (H<sub>2</sub>O:Me<sub>3</sub>COH, 5:1), 70°C, 3.5h., 33%.

<sup>40</sup> Wang, Z.; Cui, Y.T.; Xu, Z.B.; Qu, J. *J.Org.Chem* **2018**, *73*, 2270.

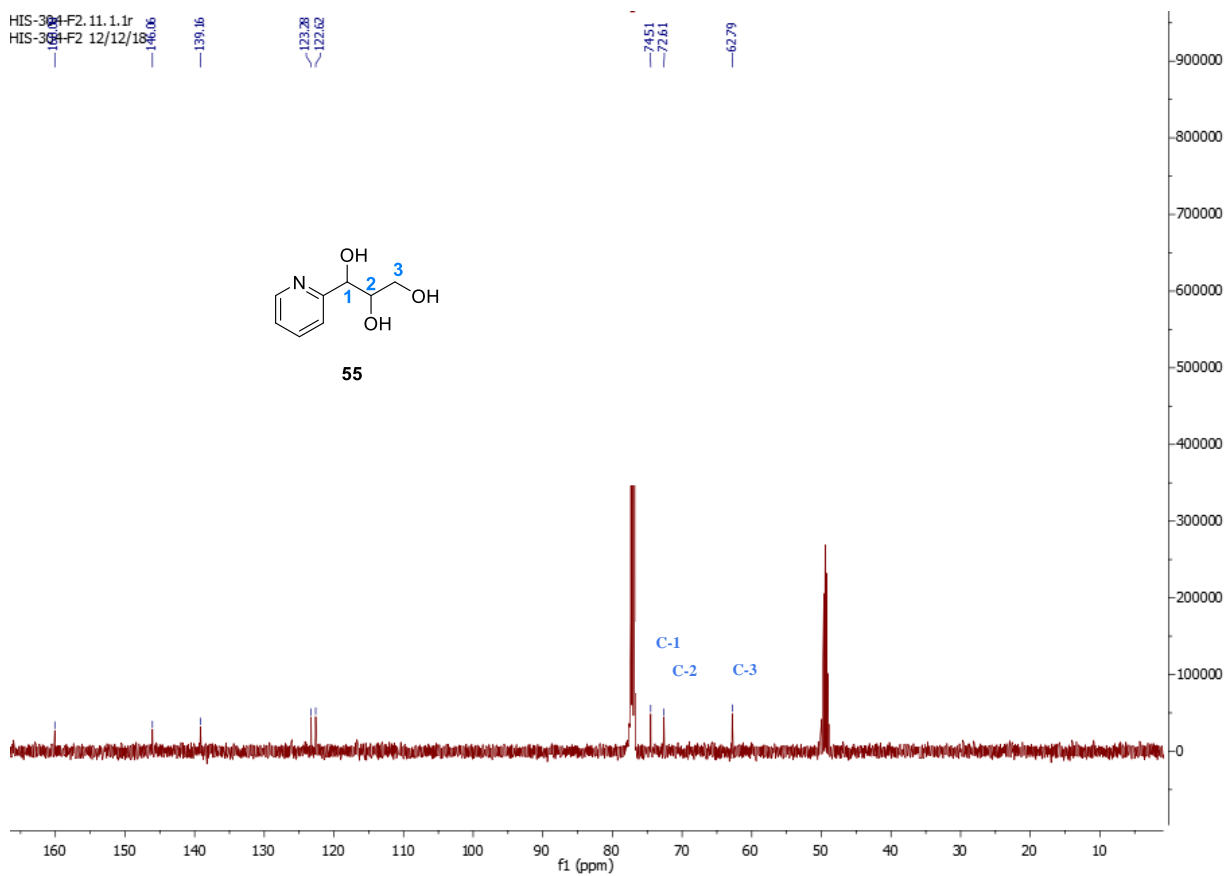
<sup>41</sup> Roush, W.R.; Brown, R.J. *J.Org.Chem* **1982**, *47*, 1373.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  las señales que nos confirman la obtención del triol **55** son: las que se observan en 4.81ppm como una señal doble con  $J= 6.4$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al H-1 y cuya magnitud de constante de acoplamiento nos indica que se trata de un producto abierto. Entre 3.80-3.70 ppm observamos una señal múltiple que integra para 2 hidrógenos asignados a los hidrógenos H-2 y H-3. Finalmente, en 3.67-3.56 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-3 (Espectro 11).



Espectro 11. RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto trihidroxilado **55**.

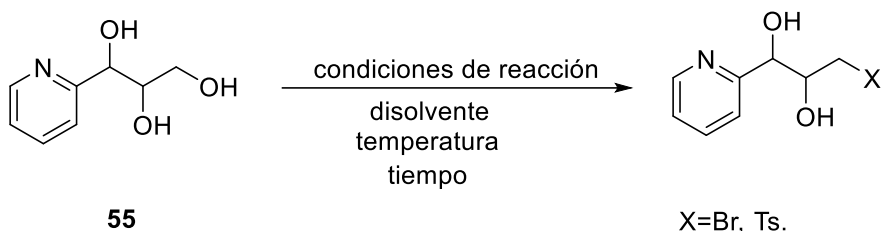
En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C, las señales del compuesto **55** son las que observamos en 74.5 ppm una señal asignada al C-1, en 72.6 ppm una señal asignada al C-2, y 62.7 ppm una señal asignada a C-3. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 12).



Espectro 12. RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) del compuesto trihidroxilado **55**.

Con el compuesto **55** en mano, la siguiente etapa en nuestra ruta sintética consistió en transformar el alcohol primario en un buen grupo saliente, con la finalidad de favorecer la ciclación intramolecular. Los dos intentos se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 5. Experimentos realizados.



| Exp.                   | Condiciones de reacción                               | Disolvente                      | Temperatura | Tiempo      | Resultado     |
|------------------------|---|---------------------------------|-------------|-------------|---------------|
| <b>1</b> <sup>42</sup> | CBr <sub>4</sub> , PPh <sub>3</sub><br>(2 equiv.)     | Piridina                        | 60°C        | 4h<br>10min | Materia prima |
| <b>2</b> <sup>43</sup> | TsCl, Et <sub>3</sub> N,<br>Bu <sub>2</sub> SnO (20%) | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | t.a.        | 17.5h       | degradación   |

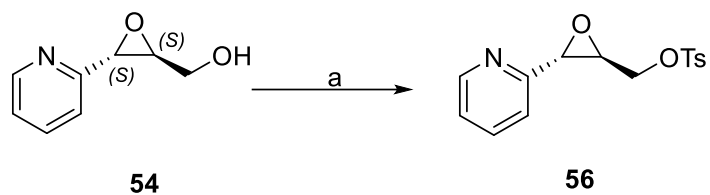
En la primera prueba, se utilizaron las condiciones reportadas por Kang y colaboradores<sup>42</sup> en donde se hizo reaccionar al compuesto **55** con CBr<sub>4</sub>, piridina como disolvente a 60°C. En esta prueba el monitoreo de la reacción fue complicada ya que la piridina y la materia prima poseen factor de retención similares, sin embargo, el análisis por RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción confirmó la presencia de la mezcla mecánica. Por otra parte, se probaron las condiciones reportadas por Kumar y colaboradores<sup>43</sup> en donde llevan a cabo la tosilación selectiva de un alcohol primario en un sustrato muy similar al nuestro. Es importante mencionar que el consumo de la materia prima se comprobó por CCF después de 7.5 h, sin embargo, a pesar de que la prueba se realizó varias veces no logramos identificar el producto deseado.

A pesar de los esfuerzos realizados, no se logró mejorar el rendimiento para la obtención del triol **55**, por lo que centramos nuestra atención en la tosilación del epoxialcohol **54**, con el fin de evitar la presencia de tres grupos hidroxilo.

<sup>42</sup> Kang, S.H.; Hang, C.Y. *TL* **1987**, 28, 675.

<sup>43</sup> Kumar, P.; Dubey, A.; Harbindu, A. *Org. Biomol. Chem* **2012**, 10, 6987.

La primera reacción consistió en la tosilación del alcohol del epoxialcohol **54** y para ello se emplearon las condiciones reportadas por Patel y colaboradores,<sup>44</sup> lo cual permitió acceder al producto tosilado **56** en un rendimiento químico del 94% (Esquema 33).

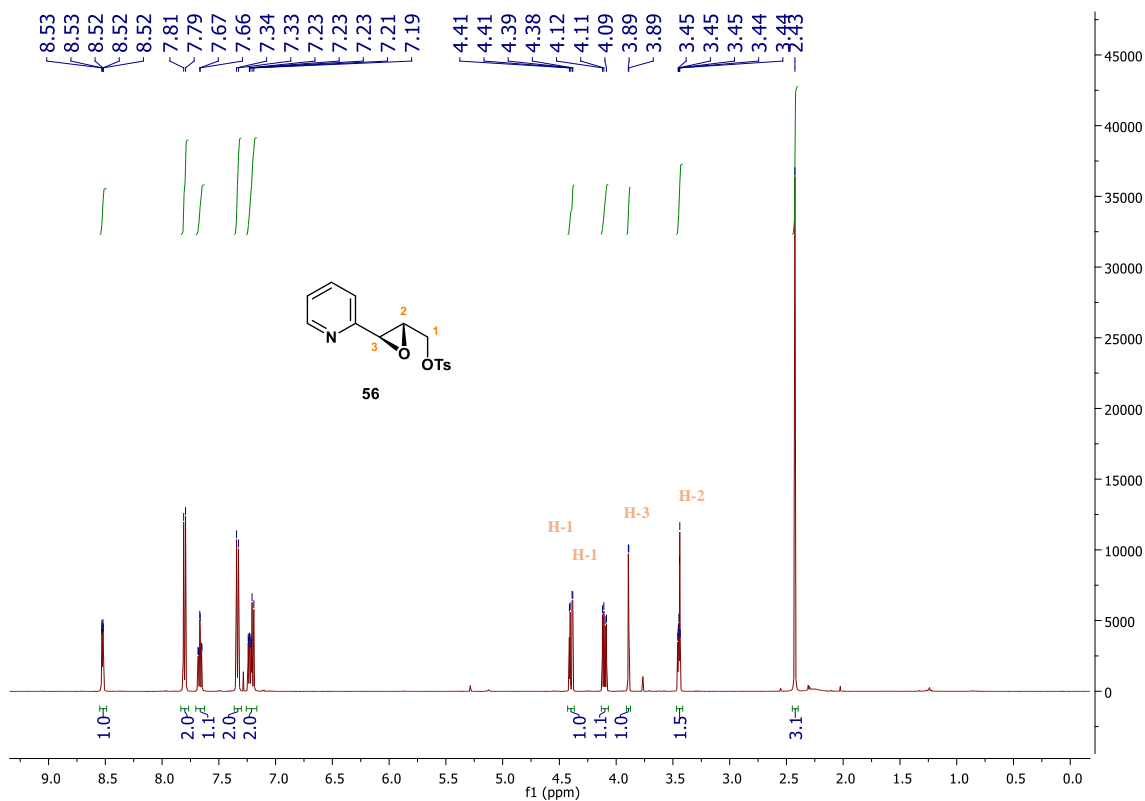


**Esquema 33.** Tosilación del epoxialcohol **54**. Reactivos y condiciones: a) 1.2 equiv. TsCl, 1.2 equiv. Et<sub>3</sub>N, 0.1 equiv. DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C a t.a., 1h, 94%.

---

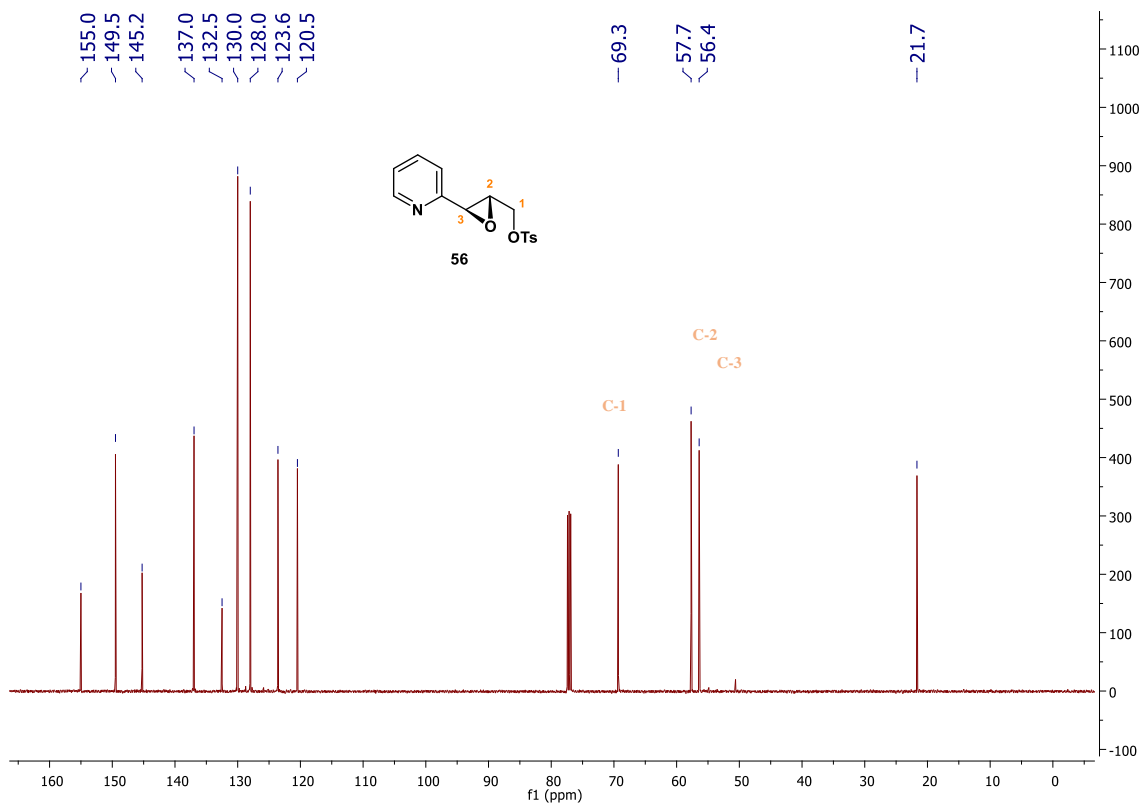
<sup>44</sup> Patel, A.R.; Hu, X.; Lawer, A. *Tetrahedron* **2016**, 72, 3305.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales que nos confirman la obtención del compuesto **56** son las que se observan en 4.33 ppm una señal doble de doble con  $J= 11.6, 3.2$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-1, en 4.10 ppm una señal doble de doble con  $J= 11.5, 5.8$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-1, en 3.84 ppm una señal doble con  $J=2.0$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 3.38 ppm una señal doble de doble de doble con  $J=5.9, 3.1, 1.9$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-2, en 2.36 ppm una señal simple que integra para tres hidrógenos asignada a los hidrógenos del metilo del grupo *p*-toluenosulfonilo (Espectro 13).



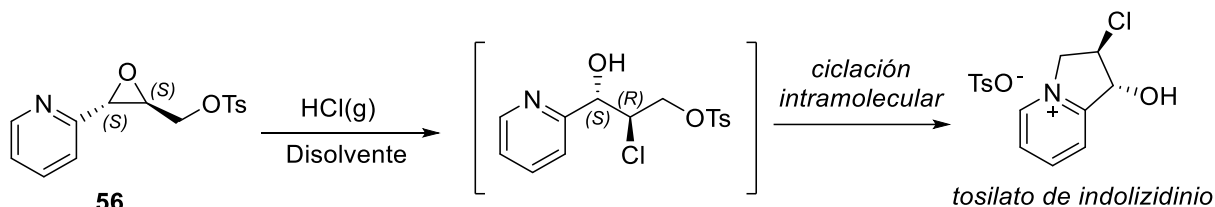
Espectro 13. RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto tosilado **56**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , las señales que nos confirman la obtención del producto **26** son: en 69.3 ppm la señal asignada al C-1, en 57.7 ppm una señal asignada a C-2, en 56.4 ppm una señal asignada a C-3 y finalmente en 21.7 ppm una señal asignada al carbono del metilo del grupo *p*-toluenosulfonilo, el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta. (Espectro 14).



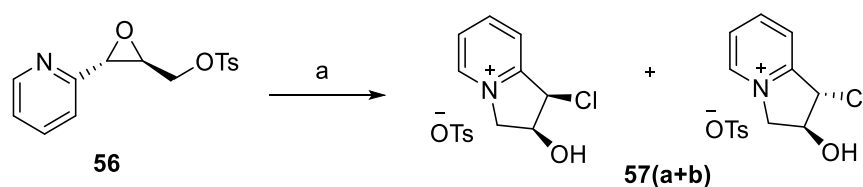
Espectro 14. RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto tosilado **56**.

En la siguiente etapa, decidimos generar la correspondiente clorohidrina a partir del epoxialcohol tosilado **56**, con la hipótesis de que una vez realizada la apertura del epóxido anticipábamos que se llevaría a cabo una reacción de ciclación intramolecular *in situ* y así acceder a la correspondiente sal de indolizidinio (Esquema 34).



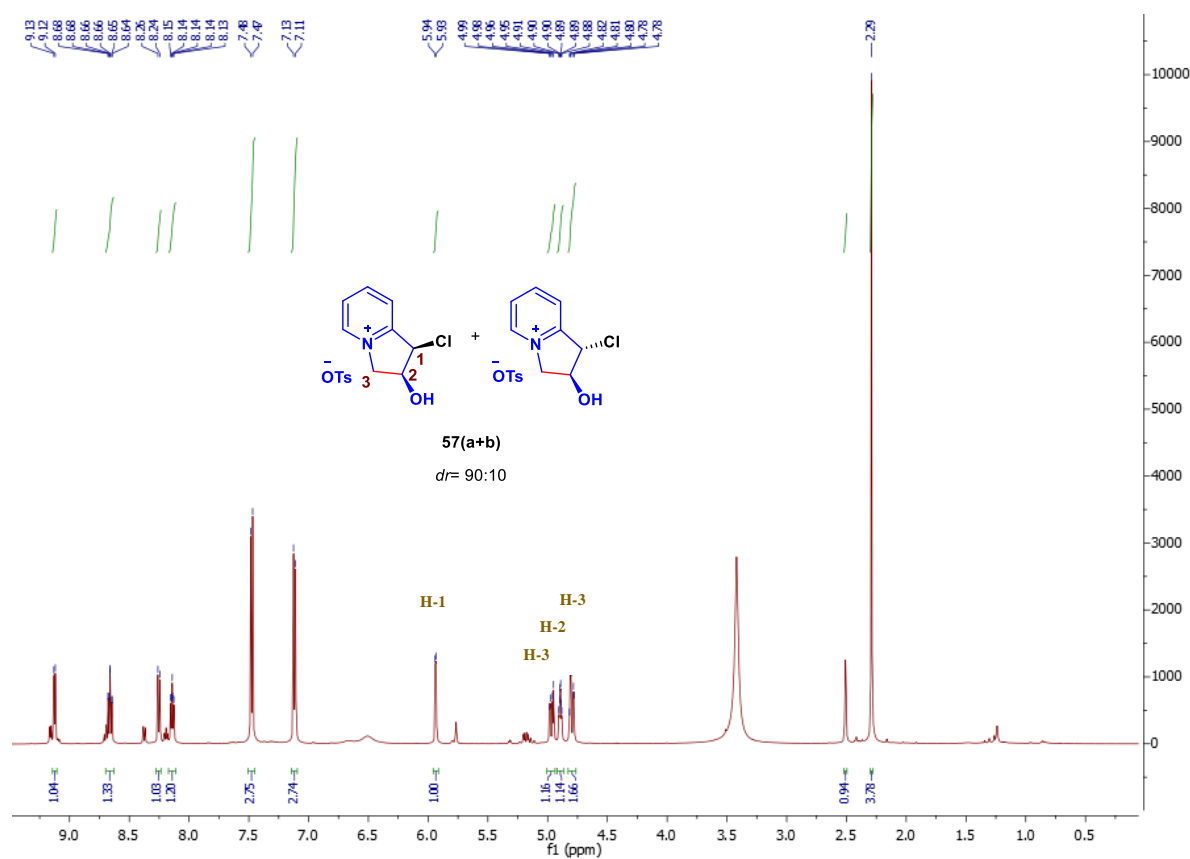
**Esquema 34.** Plan sintético para la formación de la sal de indolizidinio.

Para ello a una solución del compuesto **56** en  $\text{CHCl}_3$  a temperatura ambiente, se le adicionaron con vapores de HCl. La mezcla resultante se mantuvo en agitación por 3 horas, tiempo en que se comprobó por CCF el consumo de la materia prima y la formación de 2 productos, los cuales posiblemente correspondían a la clorohidrina y a la sal de indolizidinio. Finalmente, la mezcla de reacción se neutralizó agregando  $\text{NaHCO}_3$ , esto último permitió acceder exclusivamente a la sal de indolizidinio deseada **57(a+b)**. Esta sal es un producto muy viscoso, de color oscuro, insoluble en disolventes poco polares, el cual se empleó para la siguiente reacción sin purificar debido a su polaridad y baja solubilidad (Esquema 35).



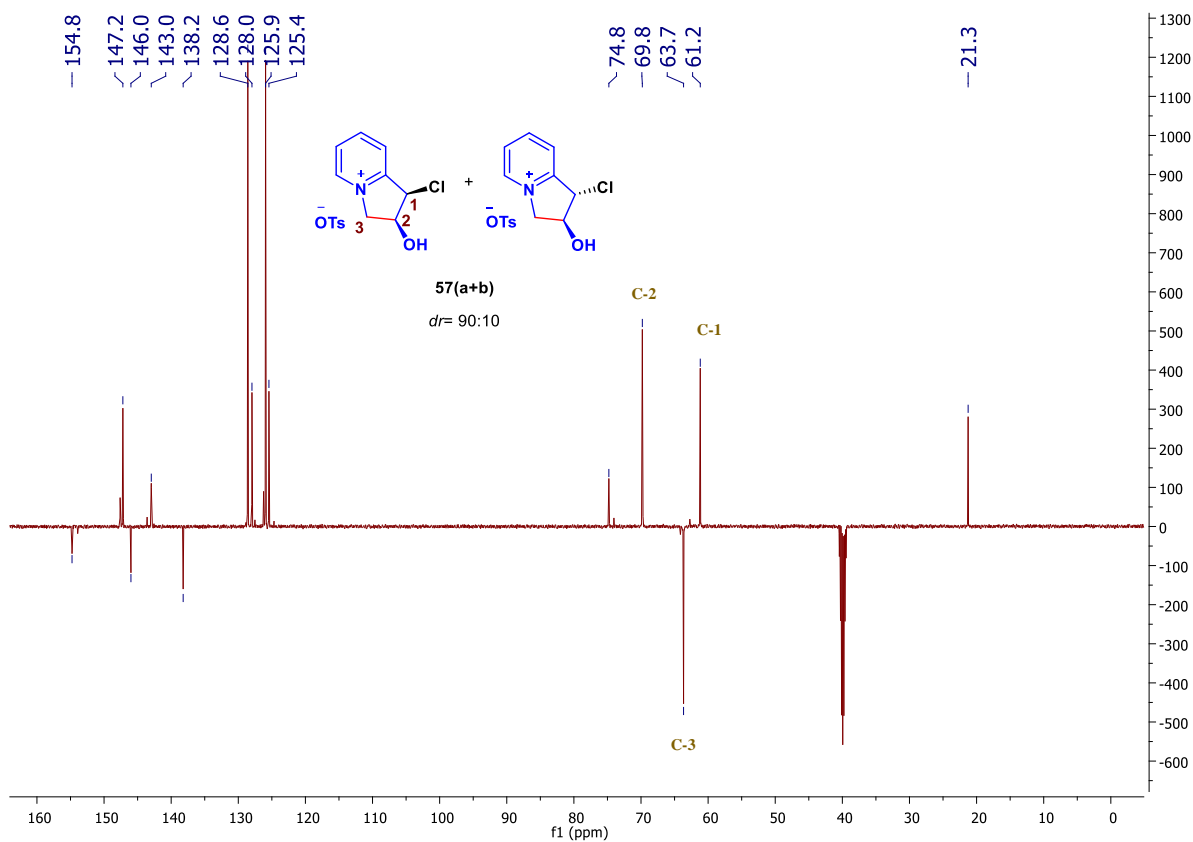
**Esquema 35.** Apertura del epoxialcohol tosilado con HCl. Reactivos y condiciones: a) HCl,  $\text{CHCl}_3$ , t.a., 3h, cuantitativo.

Analizando el espectro de RMN-<sup>1</sup>H es posible calcular la relación diastereomérica como 90:10. Además, las señales para el diastereoisómero mayoritario **57a** son las siguientes: en 5.94 ppm una señal doble con  $J=4.8$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-1, en 4.97 ppm una señal doble de doble con  $J=13.3, 4.6$  Hz asignada a uno de los hidrógenos H-3, en 4.89 ppm una señal triple de doble con  $J=4.7, 2.7$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al H-2, en 4.79 ppm una señal doble de doble con  $J=13.4, 2.9$  Hz que integra para un hidrógeno asignado al otro hidrógeno H-3. En 2.29ppm se observa una señal simple que integra para tres hidrógenos asignada a los hidrógenos del metilo del grupo *p*-toluensulfonilo, el resto de las señales concuerdan con la estructura propuesta (Espectro 15).



Espectro 15. RMN-<sup>1</sup>H (DMSO, 500 MHz) de la sal de indolizidinio **57(a+b)**.

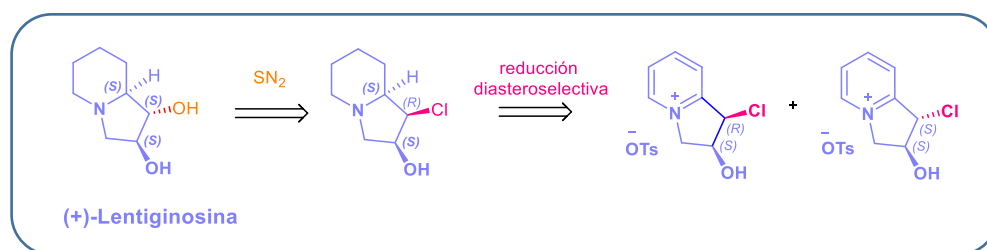
En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  las señales del diastereoisómero mayoritario **57a** son las que se observan en 69.8 ppm asignada al C-2, en 63.7 ppm una señal asignada a C-3, en 61.2 ppm una señal asignada al carbono C-1. Finalmente, en 21.3 ppm una señal asignada al metilo del grupo *p*-toluensulfonilo. El resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 16).



Espectro 16. RMN- $^{13}\text{C}$  (DMSO, 125 MHz) del compuesto **57(a+b)**.

#### 4.5 Hacia la síntesis de la (+)-lentiginosina a partir de (1*R*,2*S*)-1-cloro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indolizín-4-ín 4-metilbensulfonato **57(a+b)**.

Con la mezcla diastereomérica **57(a+b)** y a través del siguiente análisis retrosintético pudimos proponer la obtención de la lentiginosina deseada. La (+)-lentiginosina podría ser obtenida a partir de la sustitución nucleofílica bimolecular del átomo de Cl por un grupo hidroxilo. Mientras que, el compuesto indolizídínico clorado puede ser sintetizado a partir de la reducción de la mezcla diastereomérica de la sal de indolizínio **57 (a+b)** (Esquema 36).



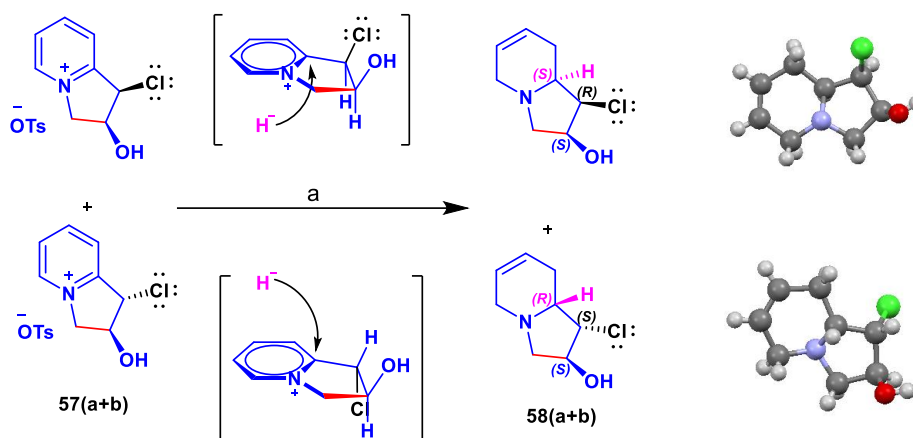
**Esquema 36.** Plan retrosintético para la obtención de la (+)-Lentiginosina a partir de la mezcla diastereomérica **57(a+b)**.

Una vez obtenida la sal de indolizínio **57 (a+b)**, se decidió realizar la reducción del anillo de piridinio empleando NaBH<sub>4</sub> en MeOH, de 0°C a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones de reacción, al cabo de 10 minutos pudimos comprobar el consumo total de la materia prima por cromatografía en capa fina.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H del crudo de reacción no solo reveló que habíamos obtenido la mezcla diastereomérica de los productos reducidos **58(a+b)**, también pudimos calcular la relación diastereomérica la cual fue de 92:8.

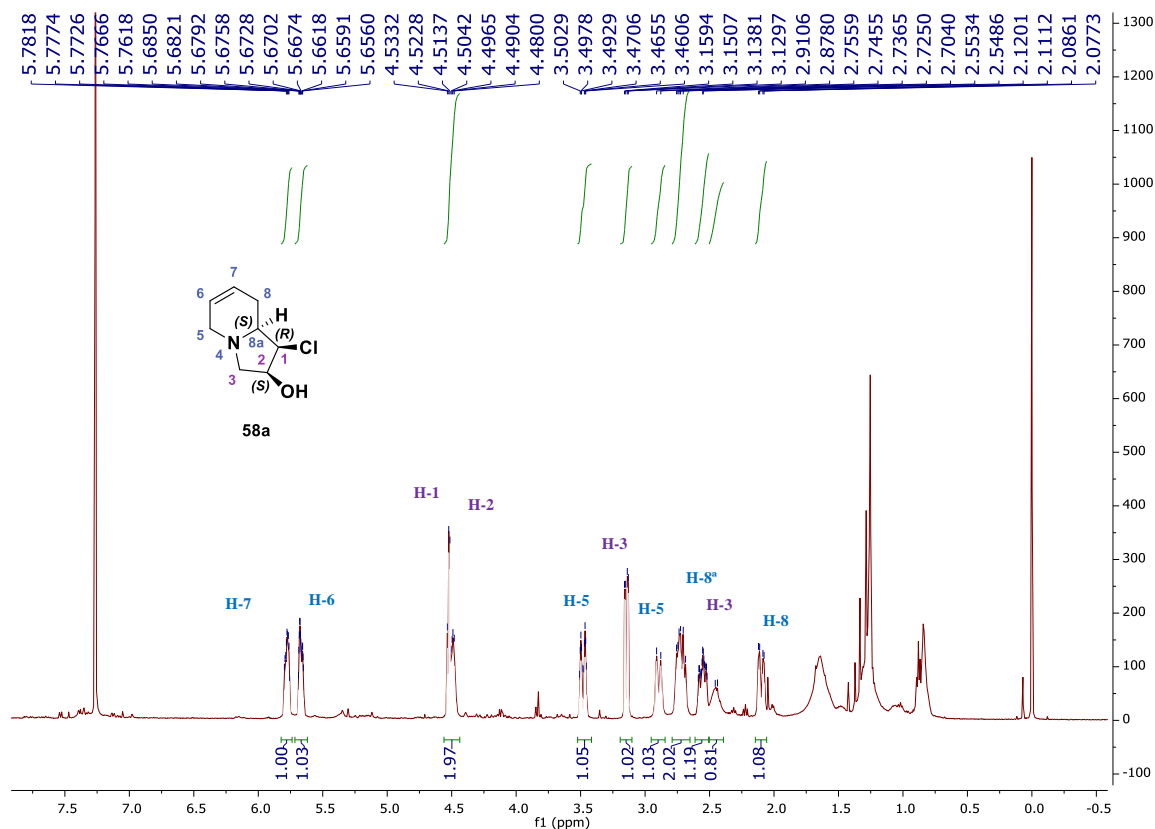
Esta mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna lo cual permitió aislar los diastereoisómeros correspondientes **58a** y **58b**. Afortunadamente, estos productos cristalizaron y a través de su análisis por difracción de rayos X pudimos determinar la configuración absoluta de los nuevos centros estereogénicos formados los cuales corresponden; para el diastereoisomero mayoritario a (*S*, *R*, *S*) y para el diastereoisomero minoritario (*R*, *S*, *S*).

A partir de este análisis podemos asegurar que, durante el proceso de reducción del anillo de piridinio, la adición del hidruro ocurre de manera diastereoespecífica por la cara menos impedida, contraria al átomo de cloro, de la sal de indolizidinio bicíclica (Esquema 37).



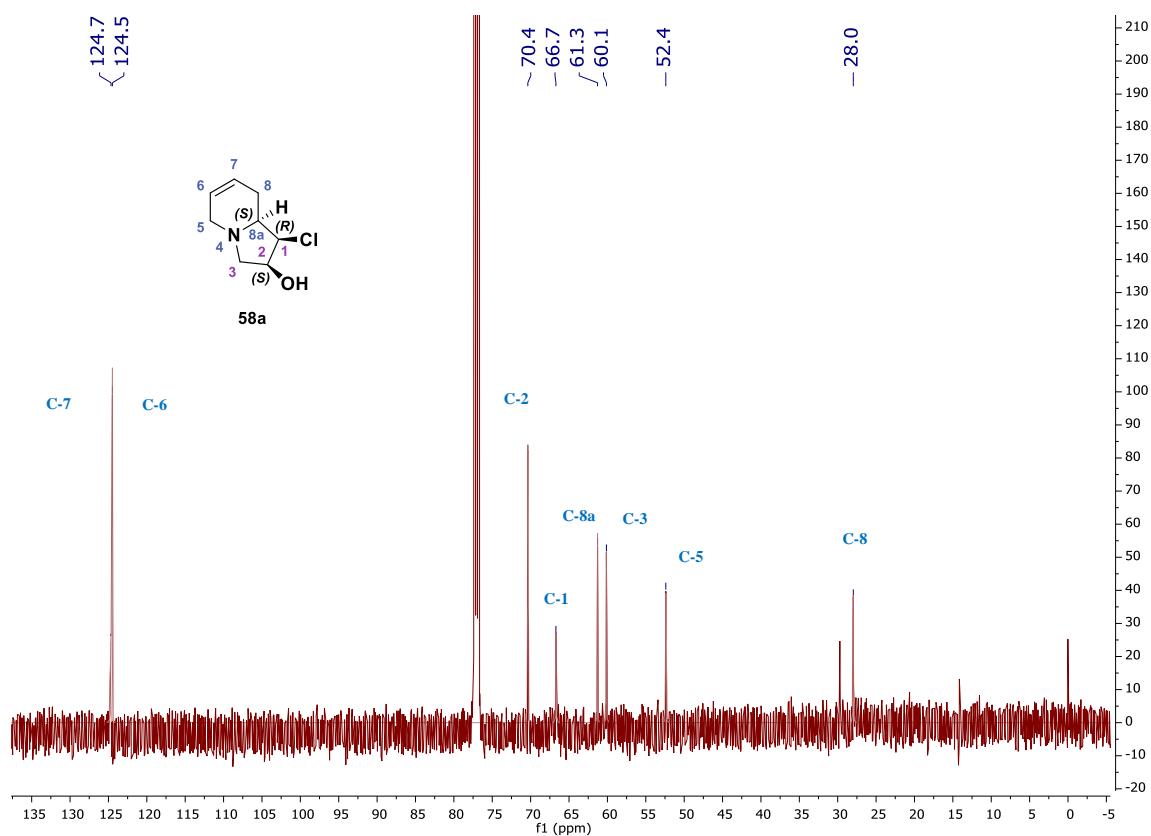
**Esquema 37.** Reducción diastereoespecífica de la sal de indolizidinio **57(a+b)** con  $\text{NaBH}_4$ . Reactivos y condiciones: a) 3.1 equiv.  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$  a t.a., 10 minutos, 74%, r.d.92:8.

En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del diastereoisómero mayoritario **58a**, destacan las siguientes señales en 5.78 ppm se observó una señal doble de doble de doble con  $J= 10.0, 5.3, 2.4$  Hz asignada al H-7, en 5.67ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada al H-6, en 4.51 ppm una señal doble de triple con  $J = 16.9, 5.2$  Hz que integra para dos hidrógenos asignados a H-1 y H-2, en 3.48 ppm una señal doble de triple  $J = 16.1, 2.5$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al H-5, en 3.14 ppm una señal doble de doble con  $J = 10.6, 4.3$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 2.89 ppm una señal doble con  $J=16.3$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-5, en 2.73 ppm una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignadas a H-8a y H-3, en 2.55 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-8, en 2.10 ppm una señal doble de dobles con  $J=17.0, 4.4$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-8, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 17).



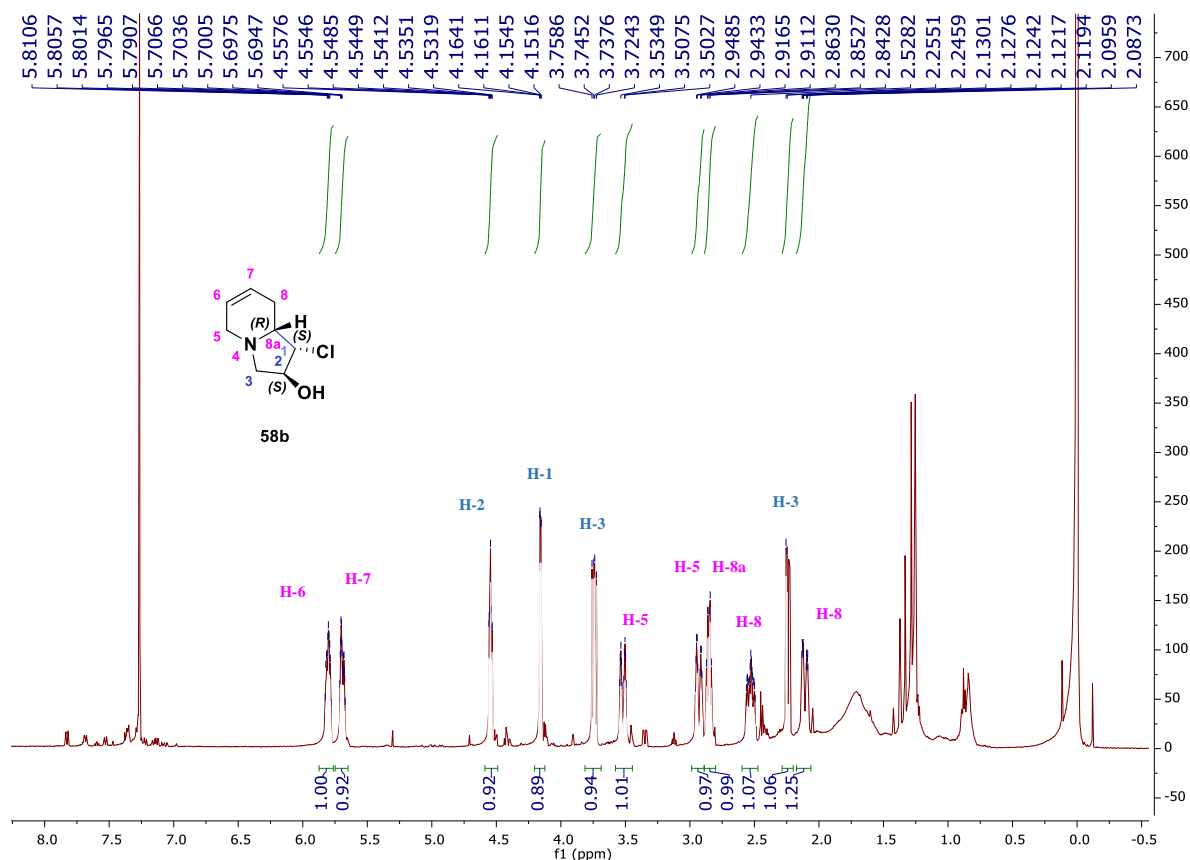
Espectro 17. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del diastereoisomero **58a**

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  las señales del diastereoisómero mayoritario **58a** que nos confirman la obtención del producto deseado son las siguientes: en 124.8 ppm una señal asignada a C-6, en 124.6 ppm una señal asignada a C-7, en 60.2 ppm una señal asignada al C-3, en 52.4 ppm una señal asignada al C-5, en 28.0 ppm una señal asignada a C-8, en 70.4 ppm una señal asignada a C-2, en 66.7 ppm una señal asignada a C-1, en 61.3 ppm una señal asignada a C-8a (Espectro 18).



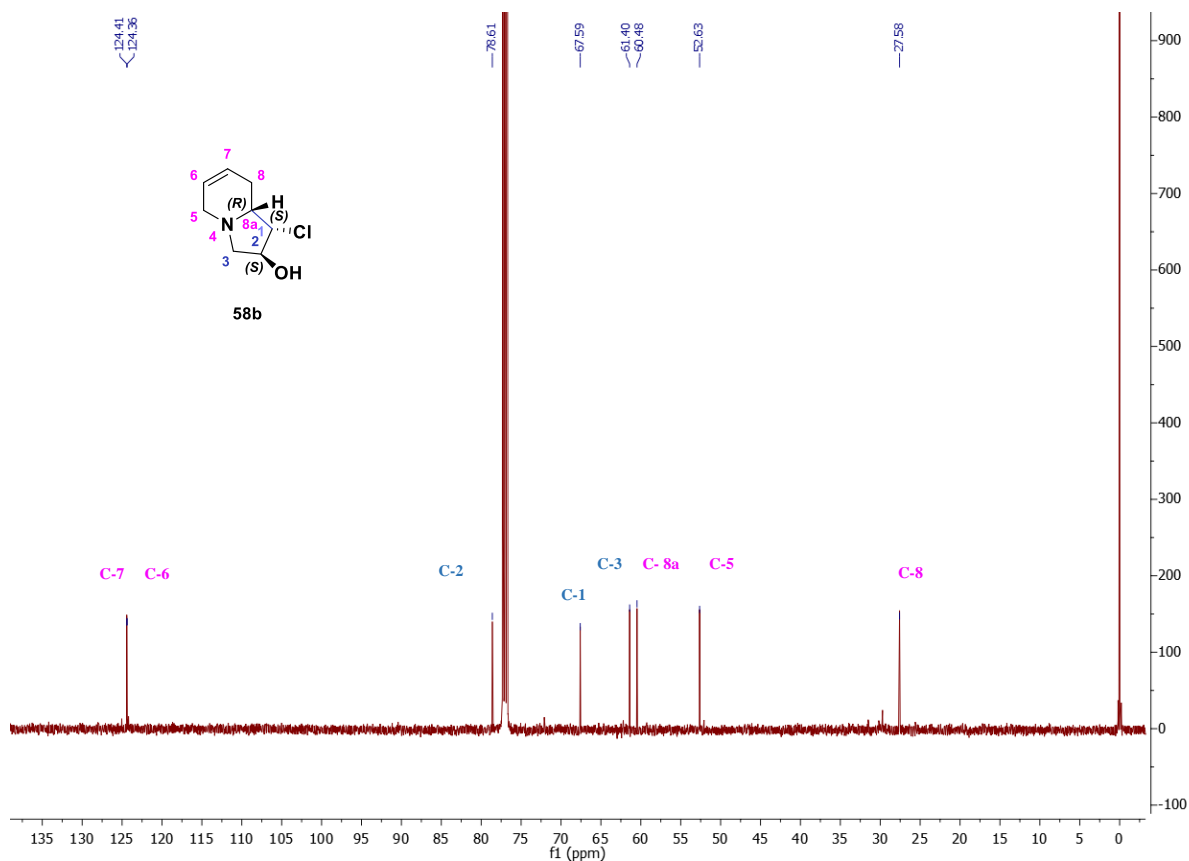
Espectro 18. RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto **58a**.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H las señales del diastereoisomero minoritario **58b** son las siguientes: en 5.80 ppm una señal doble de doble con  $J = 9.9, 5.3, 2.5$  Hz que integra para un hidrógeno asignada H-6, entre 5.72-5.67 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-7, en 4.54 ppm una señal doble de doble de doble con  $J = 6.5, 4.7, 1.2$  Hz que integra para un hidrógeno asignado a H-2, en 4.16 ppm una señal doble de dobles con  $J = 4.8, 1.5$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-1, en 3.74 ppm una señal doble de dobles con  $J = 10.5, 6.7$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 3.52 ppm una señal doble de triple con  $J = 16.1, 2.5$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-5, en 2.93 ppm una señal doble de dobles con  $J = 16.1, 2.4$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-5, en 2.84 ppm una señal doble de dobles con  $J = 9.8, 4.9$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-8a, en 2.53 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-8, en 2.25 ppm una señal doble de doble con  $J = 10.5, 4.6$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 2.11 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-8 (Espectro 19).



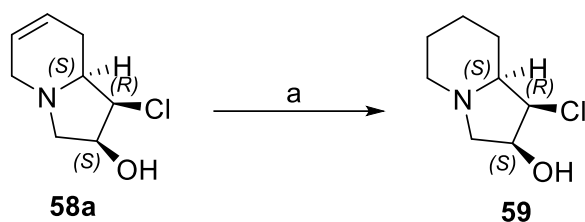
Espectro 19. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto **58b**

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  las señales que nos confirman la obtención del producto **58b** son las que se encuentran en: 124.4 ppm una señal asignada a C-7, en 124.3ppm una señal asignada a C-6, en 78.6 ppm una señal asignada a C-2, en 67.5ppm una señal asignada a C-1, en 61.4ppm una señal asignada a C-3, en 60.4ppm una señal asignada a C-8a, en 52.6ppm una señal asignada a C-5, en 27.5ppm una señal asignada a C8 (Espectro 20).



Espectro 20. RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto **58b**.

Posteriormente, el diastereoisómero mayoritario se sometió a condiciones de hidrogenación catalítica, para ello se utilizó como catalizador Pd/C 10% en MeOH en medio ácido (HCl). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, se neutralizó y se filtró. El crudo de reacción se analizó por RMN tanto de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  y se pudo confirmar la obtención de la hexahidroindolizina-2-ol **59** con un solo producto (Esquema 38).



**Esquema 38.** Reactivos y condiciones: a)  $\text{H}_2$ , Pd/C 10%, MeOH, HCl, 24h., cuantitativo.

Este diastereoisómero se recuperó como un sólido blanco con un punto de fusión de  $148^\circ\text{C}$ . Además, el compuesto pudo ser cristalizado en una mezcla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH, lo que permitió su análisis por difracción de rayos X, gracias a este resultado se confirmó la configuración absoluta del compuesto indolizidínico **59** como (*S*, *R*, *S*) (Figura 9).

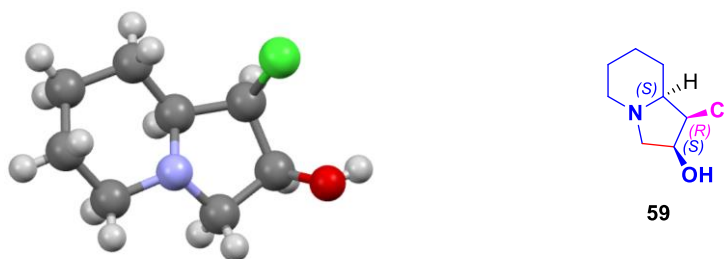
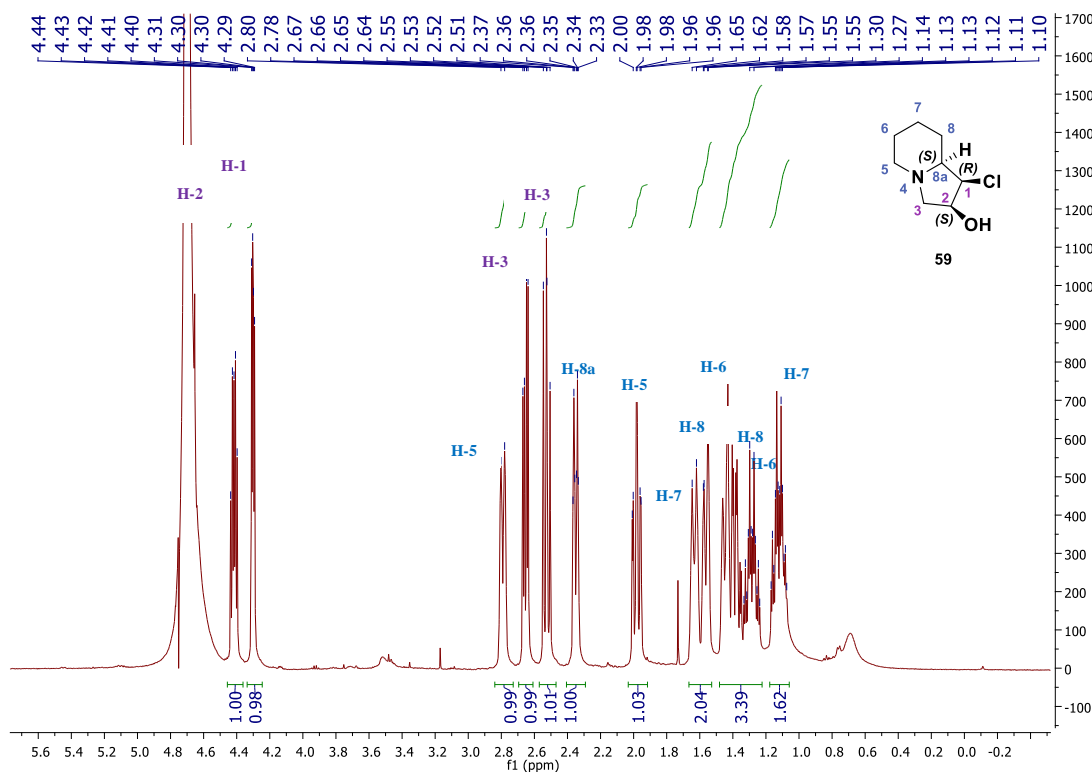


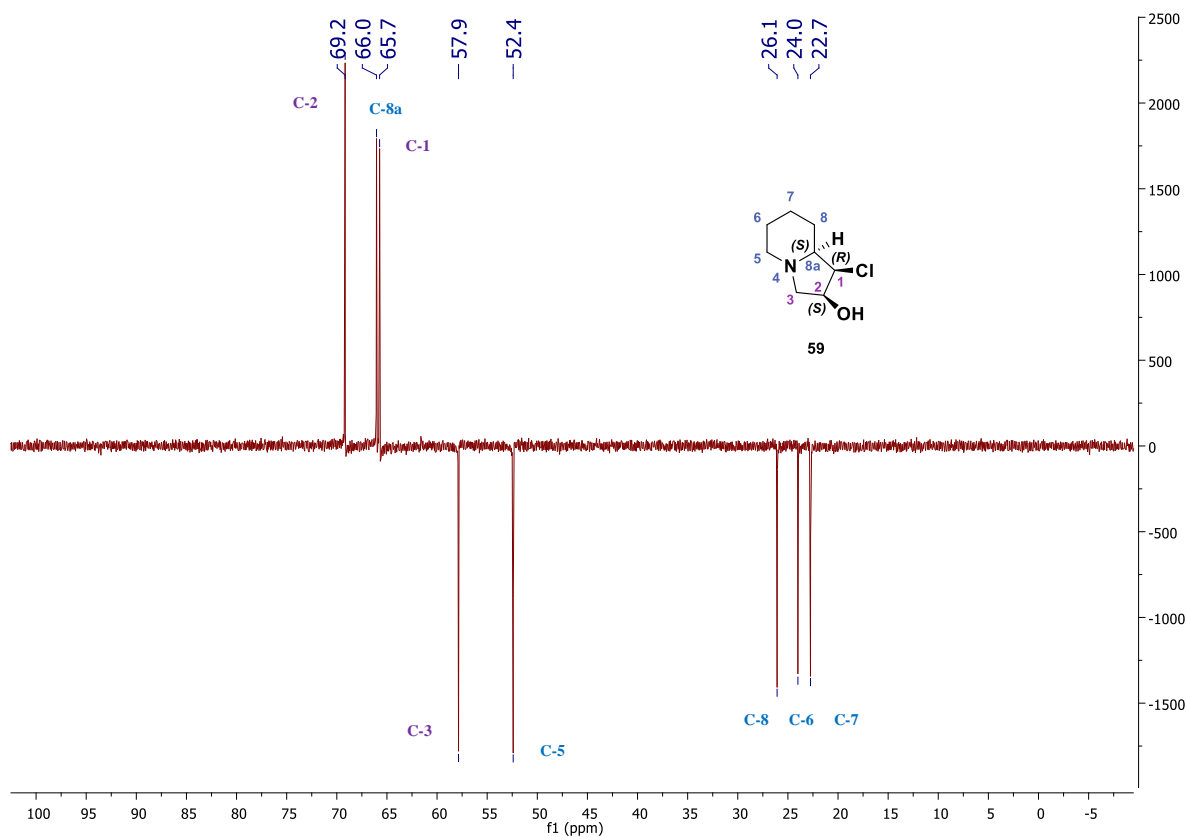
Figura 9. ORTEP del compuesto **59**.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **59** se observa en 4.42ppm una señal doble de triple con  $J = 9.3, 5.2$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-2, en 4.30 ppm una señal doble de doble con  $J = 5.7, 3.3$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-1, en 2.79 ppm una señal doble de triple con  $J = 11.3, 3.4$  Hz que integra para un hidrógeno asignado a H-5, en 2.65 ppm una señal doble de doble con  $J = 11.0, 4.7$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 2.53 ppm una señal doble de doble con  $J = 11.0, 9.2$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 2.35ppm una señal doble de triple con  $J = 10.8, 3.0$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-8a, en 1.98 ppm una señal triple de doble con  $J = 11.9, 3.0$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-5, entre 1.66-1.60ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-7, entre 1.59-1.53 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-8, entre 1.48-1.42ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-6, entre 1.41-1.37ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-8, entre 1.33-1.25 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada al H-6 y en 1.12 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada al H-7 (Espectro 21).



Espectro 21. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz) del compuesto **59**.

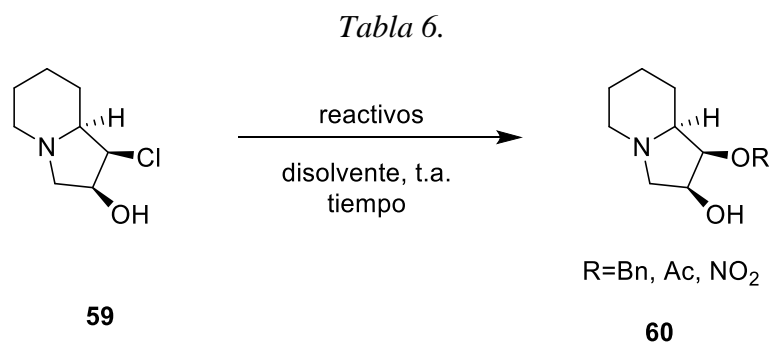
En el espectro de RMN-APT del compuesto **59** se observa una señal en 69.2 ppm asignada a C-2, en 66.0 ppm una señal asignada a C-8a, en 65.7 ppm una señal asignada a C-1, en 57.9 ppm una señal asignada a C-3, en 52.4 ppm una señal asignada a C-5, en 26.1 ppm una señal asignada a C-8, en 24.0 ppm una señal asignada a C-6, en 22.7 ppm una señal asignada a C-7 (Espectro 22).



Espectro 22. RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz) del compuesto **59**.

Siguiendo con nuestra ruta sintética, la siguiente etapa consistió en determinar las condiciones de reacción que permitieran llevar a cabo la sustitución del átomo de cloro por hidroxilo (-OH), con el objetivo de acceder a la (+)-lentiginosina. Para ello se realizó una búsqueda bibliográfica con la finalidad de encontrar condiciones de reacción en donde se llevará a cabo dicha sustitución con sustratos parecidos al nuestro.

Nuestra búsqueda arrojó un reporte hecho por You y colaboradores<sup>45</sup> en el 2013, dicho grupo de investigación realizaron la sustitución de un átomo de cloro en compuestos indólicos con nitrato de plata y una posterior hidrógenación catalítica con Pd/C para acceder al alcohol correspondiente; es por ello que se decidió poner a prueba estas condiciones de reacción, pero ahora en nuestro sustrato **59** (Tabla 6, experimento 2) sin embargo únicamente observamos degradación de la materia prima (Tabla 6).

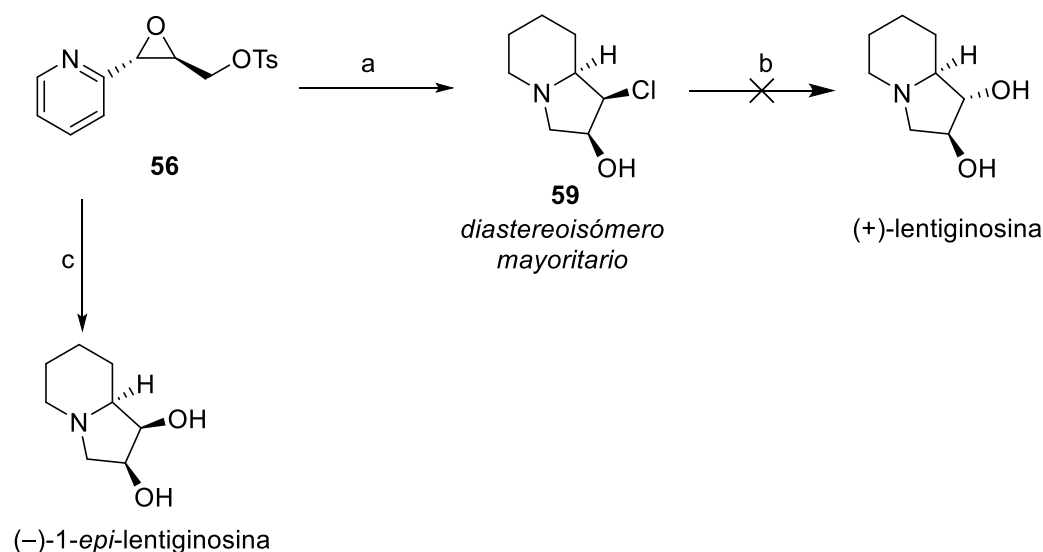


| EXPERIMENTO | REACTIVOS  | DISOLVENTE                       | TIEMPO | RESULTADOS       |
|-------------|--|----------------------------------|--------|------------------|
| 1           | BnOH (4 equiv.)  | -                                | 24 h   | No hubo reacción |
| 2           | AgNO <sub>3</sub> (50 equiv.)<br>Et <sub>3</sub> N (3 equiv.)    | Acetona: H <sub>2</sub> O<br>3:1 | 30 h   | Degradación      |
| 3           | AgNO <sub>3</sub> (3 equiv.)<br>Et <sub>3</sub> N (3 equiv.)     | Acetona: H <sub>2</sub> O<br>3:1 | 30 h   | No hubo reacción |
| 5           | KOH (2 equiv.)   | H <sub>2</sub> O: THF            | 72h    | No hubo reacción |
| 6           | KOH (2 equiv.)<br>Éter corona 18-6                               | CH <sub>3</sub> CN               | 48h    | No hubo reacción |
| 7           | CH <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> K (3 equiv.)<br>Éter corona 18-6 | CH <sub>3</sub> CN               | 24 h   | No hubo reacción |

<sup>45</sup> Yin, Q.; You, S.L. *Organic letters*, **2013**, *15*, 4266.

Pese a varios intentos y probando diferentes condiciones de reacción no se logró la sustitución del átomo de cloro, en la mayoría de las pruebas se recuperó únicamente materia prima aún con los prolongados tiempos de reacción y variación en las condiciones de reacción.

Debido a estos resultados se planteó realizar la síntesis de nuevas sales de indolizidinio a través de la apertura del epoxialcohol tosilado **56** con diferentes nucleófilos oxigenados, todo esto con la finalidad de evitar la reacción de sustitución nucleofílica sobre el intermediario indolizidínico derivado de la clorohidrina **59** y como alternativa, obtener análogos de la lentiginosina (Esquema 39).



**Esquema 39.** Alternativa para la obtención de análogos de la (+)-lentiginosina. Reactivos y condiciones: a. i) HCl, t.a., 3h; ii) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; iii) H<sub>2</sub>, Pd/C; b) -OH; c) i) ROH (R=OH, Bn), ácido de Lewis; ii) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; H<sub>2</sub>, Pd/C.

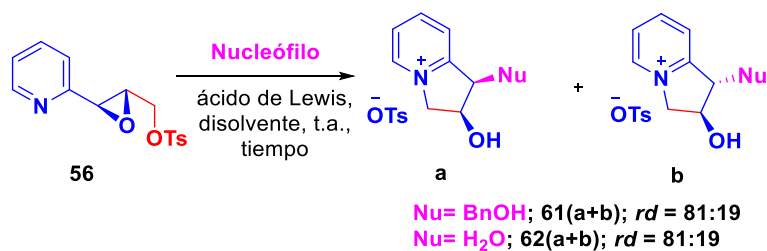
#### 4.6 Síntesis de nuevas sales de indolizidinio a partir de la reacción de apertura y ciclación regioespecífica de **56** empleando H<sub>2</sub>O o BnOH como nucleófilo.

Para ello se realizaron diferentes pruebas utilizando como catalizador diferentes ácidos de Lewis y disolventes, obteniéndose los mejores rendimientos cuando se empleó Yb(OTf)<sub>3</sub> al 10% como catalizador en 1,4 dioxano como disolvente<sup>46</sup>. Es importante recalcar que en todos los casos se

<sup>46</sup> Zapata, E.; Castellán, T.; Baudoin, C.; Génisson, Y. *Synthetic communications*, **2015**, *45*, 645.

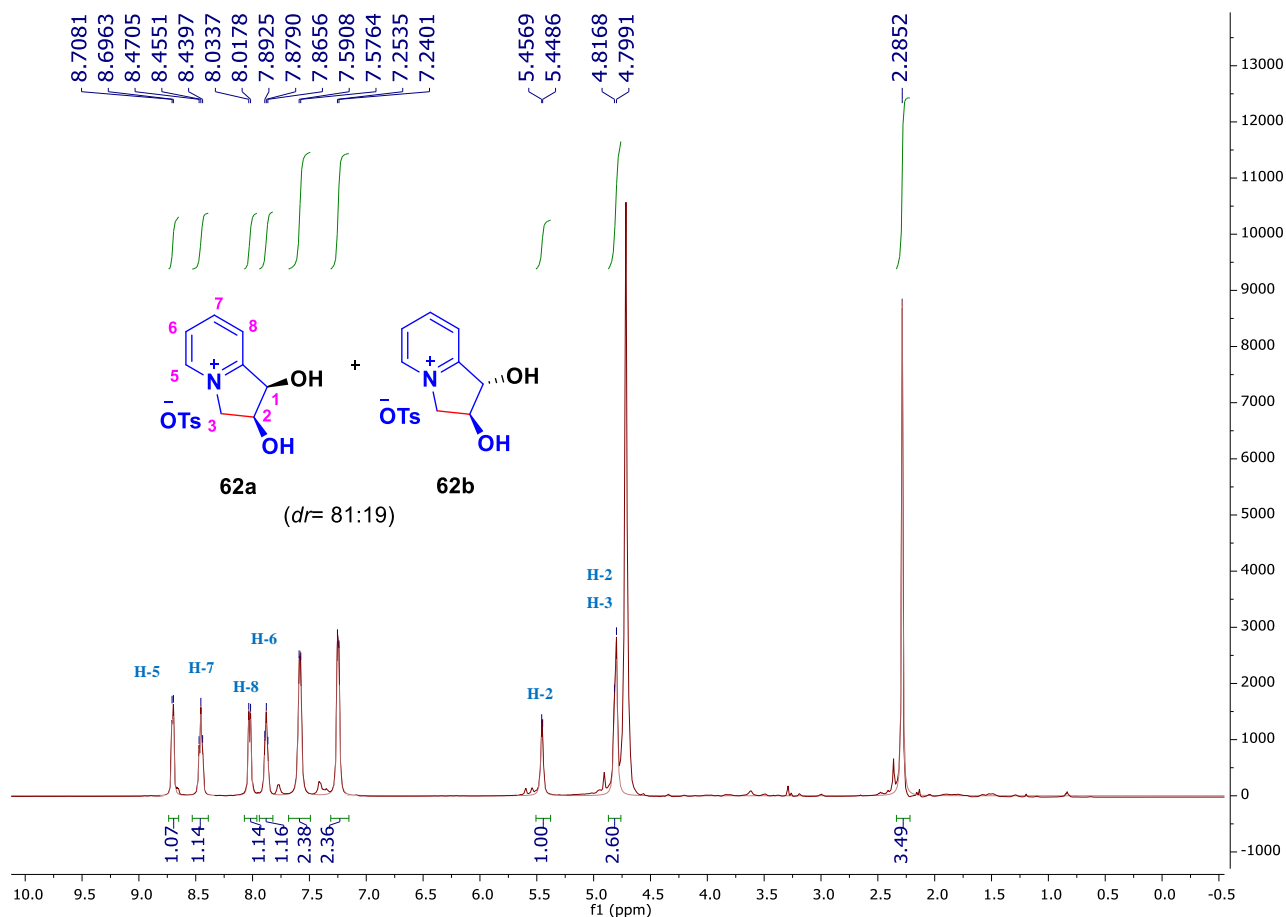
obtuvieron las sales correspondientes, sin embargo, en los casos con rendimientos menores se observaban tanto en cromatografía en capa fina como en RMN la formación de subproductos, obteniéndose los mejores resultados cuando se empleó H<sub>2</sub>O como nucleófilo (tabla 7).

Tabla 7.



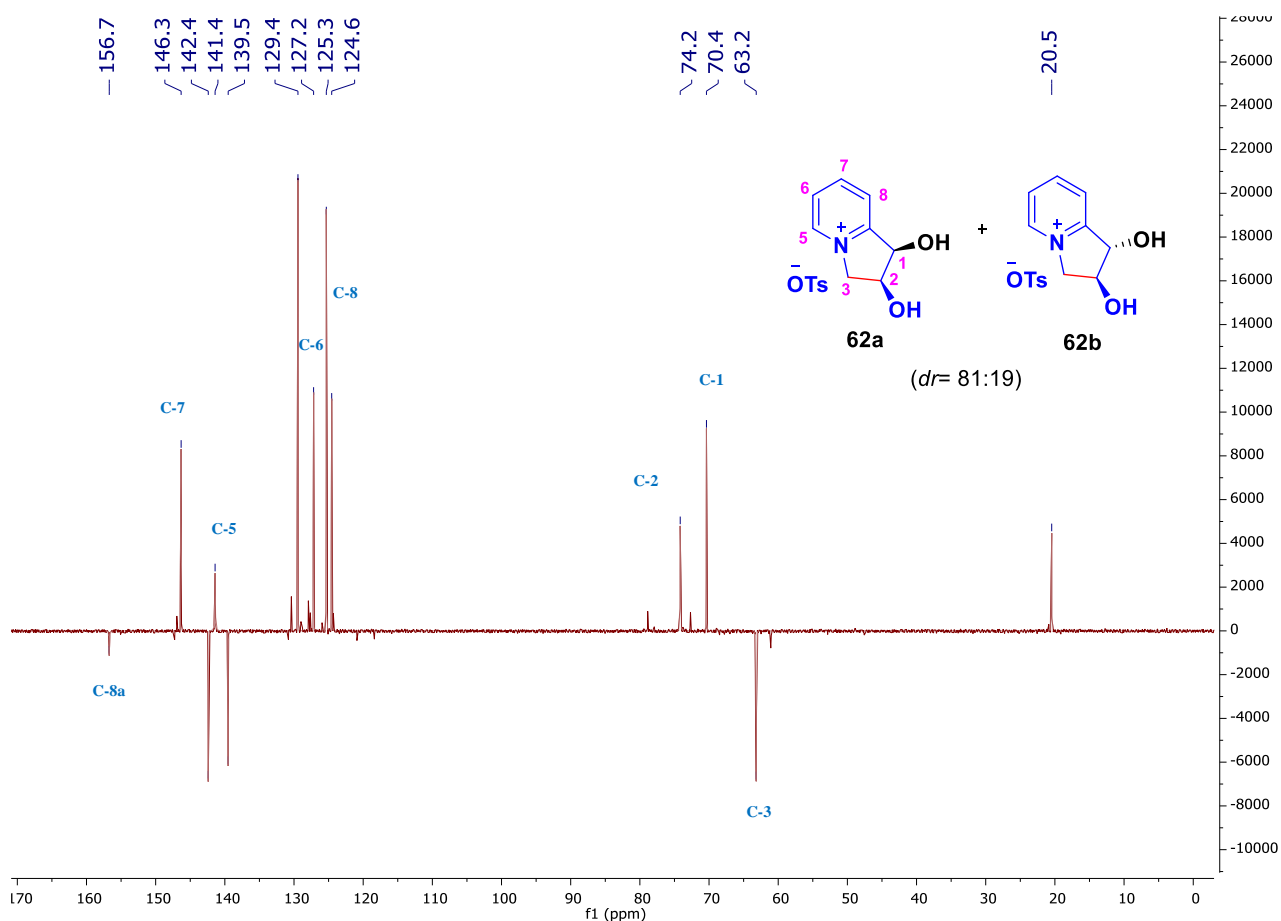
| Experimento | Nucleófilo       | Ácido de Lewis       | Disolvente  | Tiempo | Rendimiento  |
|-------------|------------------|----------------------|-------------|--------|--------------|
| 1           | BnOH             | Yb(OTf) <sub>3</sub> | 1,4 dioxano | 24h    | 96%          |
| 2           |                  | Yb(OTf) <sub>3</sub> | THF         | 72h    | 81%          |
| 3           |                  | Cu(OTf) <sub>2</sub> | 1,4 dioxano | 84h    | 89%          |
| 4           |                  | Cu(OTf) <sub>2</sub> | THF         | 72h    | 80%          |
| 5           | H <sub>2</sub> O | Yb(OTf) <sub>3</sub> | 1,4 dioxano | 24h    | Cuantitativo |
| 6           |                  | Yb(OTf) <sub>3</sub> | THF         | 48h    | 94%          |
| 7           |                  | Cu(OTf) <sub>2</sub> | 1,4 dioxano | 72h    | 91%          |
| 8           |                  | Cu(OTf) <sub>2</sub> | THF         | 48h    | 90%          |

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del diastereoisomero mayoritario **62a** las señales que confirman la obtención del compuesto son las que se observan en: de 5.65-5.36 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-2, en 4.8 ppm una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados a los hidrógenos de H-1 y a uno de los hidrógenos H-3, cabe mencionar que el otro hidrógeno H-3 se encuentra dentro de la señal del agua en 4.72ppm esto se comprobó en el experimento 2D de HSQC. El resto de las señales corresponden con la estructura propuesta (Espectro 23).



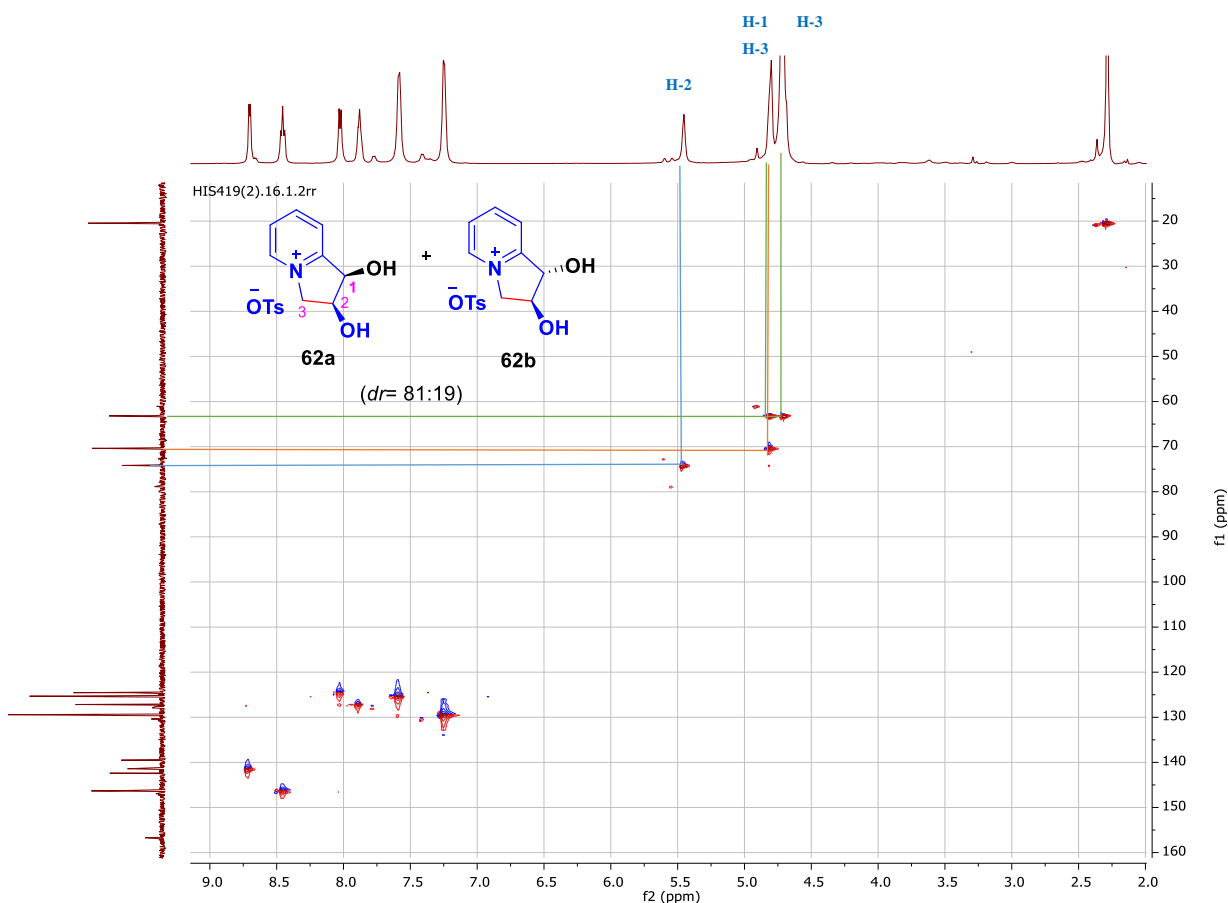
Espectro 23. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz) del compuesto **62(a+b)**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , las señales que confirman la obtención del diastereoisómero **62a** son: en 156.7 ppm una señal asignada a C-8a, en 146.3 ppm una señal asignada a C-7, en 141.4 ppm una señal asignada a C-5, en 127.2 ppm una señal asignada a C-6, en 124.6 ppm una señal asignada a C-8, en 74.2 ppm una señal asignada a C-2, en 70.4 ppm una señal asignada a C-1, en 63.2 ppm una señal asignada a C-3, el resto de las señales confirman la obtención del compuesto deseado (Espectro 24).



Espectro 24. RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz) del compuesto **62(a+b)**.

A través del experimento HSQC, también fue posible estimar en que desplazamiento químico se encontraban los hidrógenos H-1 Y H-3 del diastereoisómero mayoritario **62a**, además de corroborar que uno de los hidrógenos H-3 cae dentro de la señal del agua en 4.72 ppm, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 25).



Espectro 1. HSQC de la sal de indolizidinio **62(a+b)**.

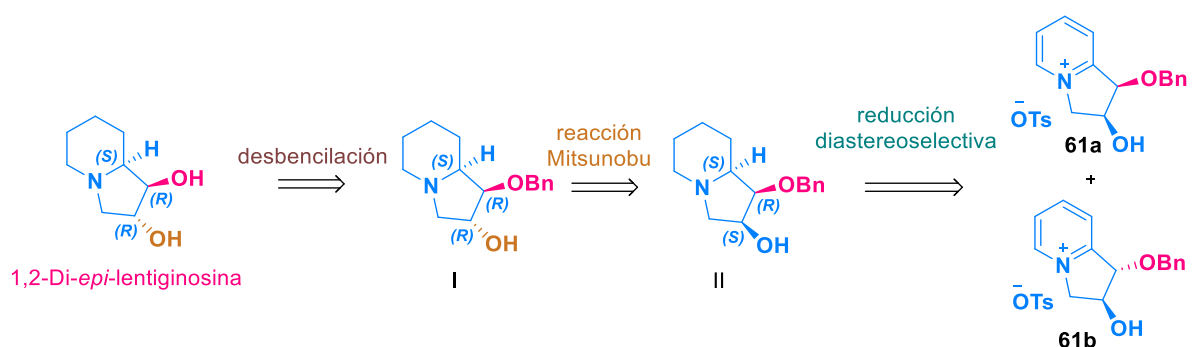
Es importante mencionar que la mezcla diastereomérica de las sales de indolizidinio no fueron posibles de separar por cromatografía en columna, así que únicamente se precipitaron en una mezcla de AcOEt/éter de petróleo y se utilizaron como mezclas diastereoméricas para la siguiente etapa de reacción que corresponde a la reducción del anillo piridínico.

En el caso de la sal de indolizidinio **61(a+b)** derivada del alcohol bencílico, no fue posible caracterizarse por resonancia magnética nuclear ya que las señales en todos los intentos se observan muy anchas.

#### 4.7 Hacia la síntesis de la 1,2-di-*epi*-lentiginosina a partir de (1*R*, 2*S*, 8*aS*)-1-(benzyloxy)-1,2,3,5,8,8a-hexahydroindolizín-2-ol **61(a+b)**.

Aprovechando que con nuestra metodología se logró sintetizar la sal de indolizidinio O-bencilada **61(a+b)** y que uno de los grupos alcoholes está protegido y el otro no, se propone hacer una reacción de inversión Mitsunobu para acceder a la 1,2 di-*epi*-lentiginosina

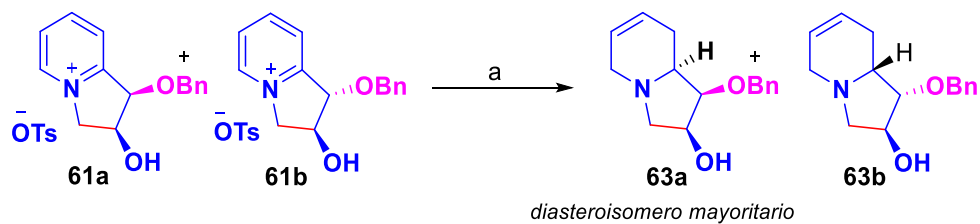
Nuestro plan retrosintético es el siguiente: la 1,2 di-*epi*-lentiginosina puede ser obtenida a partir de la desbencilación del compuesto indolizidínico O-bencilado (I), el cual puede ser sintetizado a partir de una reacción de Mitsunobu, el compuesto II puede ser obtenida a partir de la reducción diastereoselectiva de la mezcla diastereomérica **61(a+b)** (Esquema 40).



**Esquema 40.** Plan retrosintético para la obtención de la 1,2-Di-*epi*-lentiginosina a partir de la mezcla diastereomérica **61(a+b)**.

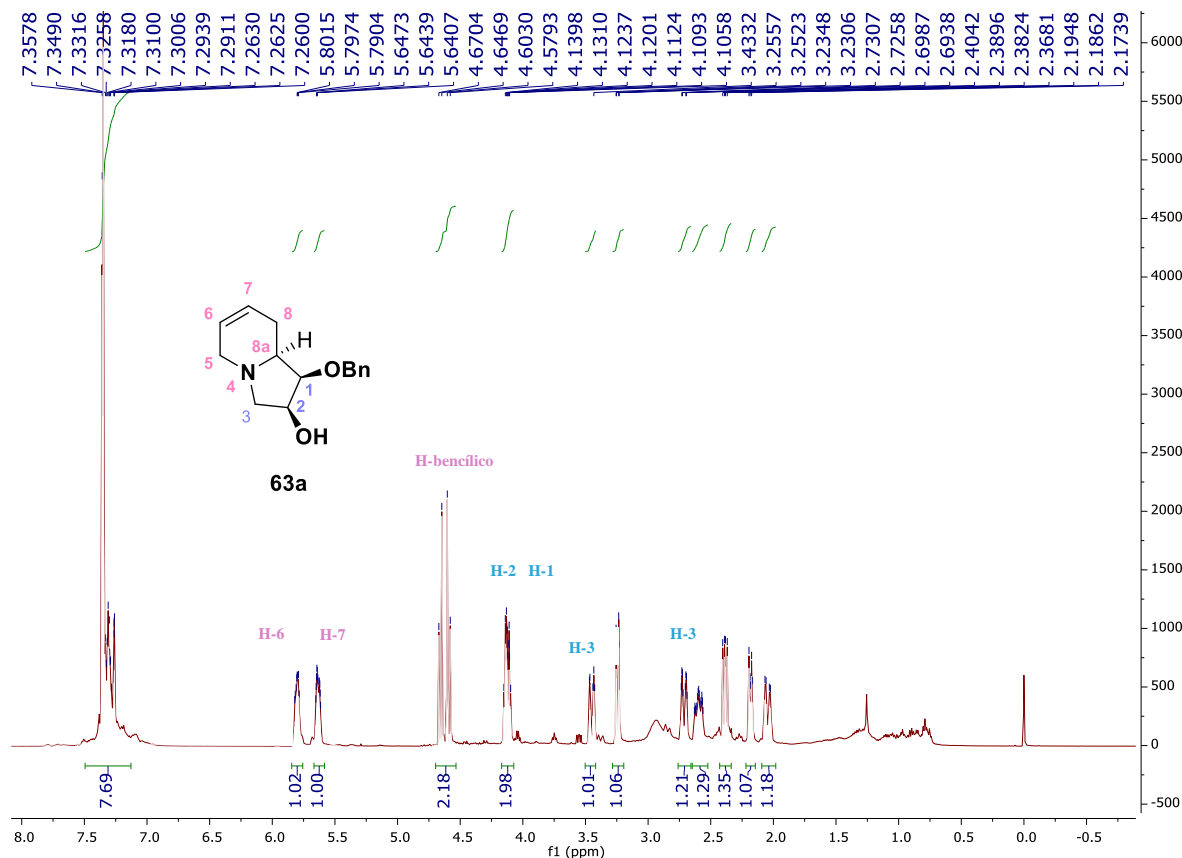
Posteriormente se dispuso a realizar la reducción diastereoselectiva de la mezcla **61(a+b)** empleando la metodología antes establecida en la que utilizamos como agente reductor  $\text{NaBH}_4$ , para ello se disolvió la mezcla de la sal **61(a+b)** en MeOH a una temperatura de  $0^\circ\text{C}$ , finalmente se agregó en porciones 3 equivalentes del agente reductor, al cabo de 10 minutos se confirmó el consumo de materia prima por cromatografía en capa fina. Luego de purificar el crudo de

reacción por cromatografía en columna se logró acceder al compuesto **63(a+b)** con rendimientos del 80%, el diastereoisómero mayoritario **63a** se caracterizó por RMN  $^1\text{H}$  (Esquema 41).



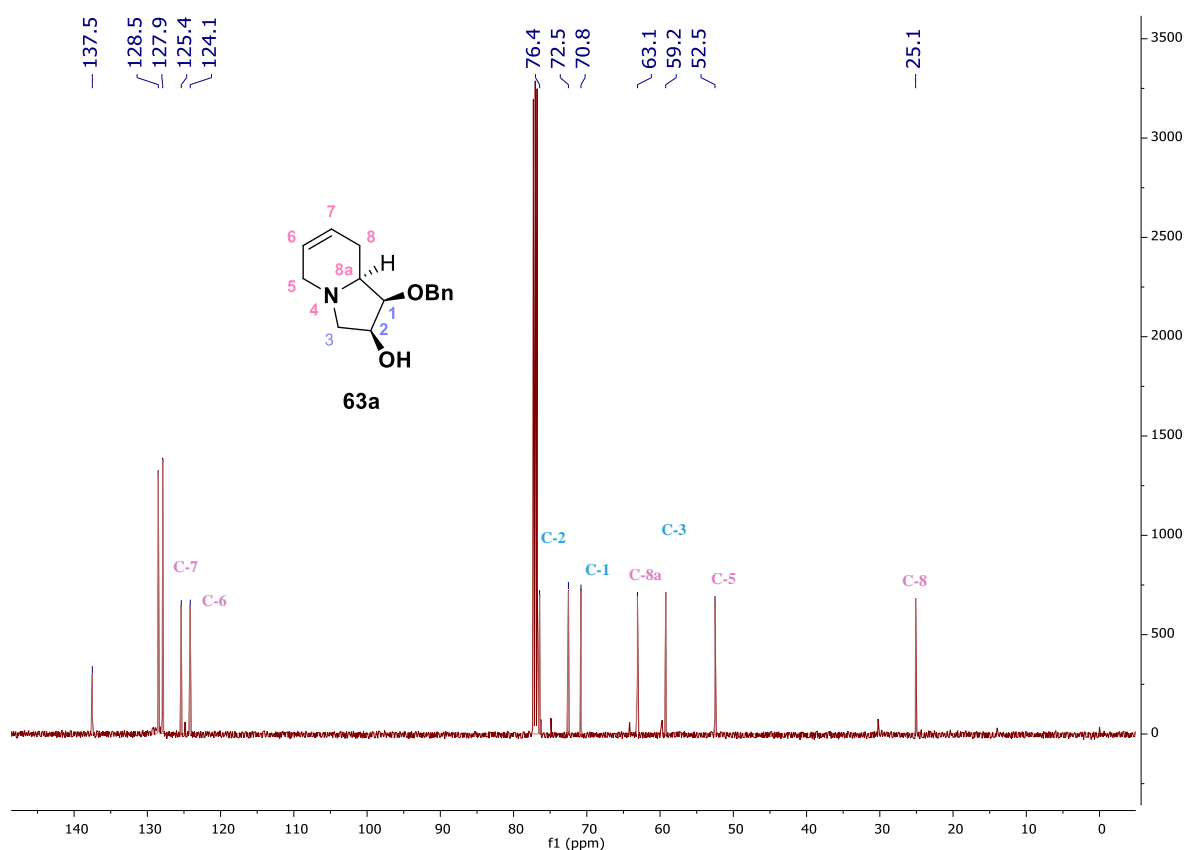
**Esquema 41.** Reducción diastereoselectiva de la mezcla diastereomérica **61(a+b)**. Reactivos y condiciones: a) 3 equiv.  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$ , 10 minutos, 80%.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  las señales de diastereoisómero mayoritario **63a** son las que aparecen entre 5.88-5.72 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno vinílico H-6, en 5.69-5.50 una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada al hidrógeno H-7, en 4.66 ppm una señal doble con  $J = 11.8$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a uno de los hidrógenos bencílicos, en 4.59 ppm una señal doble con  $J = 11.8$  Hz que integra para un hidrógeno asignada al segundo hidrógeno bencílico, en 4.13 ppm una señal doble de doble con  $J = 9.3, 5.6$  Hz que integra para dos hidrógenos asignada a H-2 y H-1, en 3.45 ppm una señal doble con  $J = 16.0$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a uno de los hidrógenos H-3, en 2.71 ppm una señal doble con  $J = 16.0$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 26).



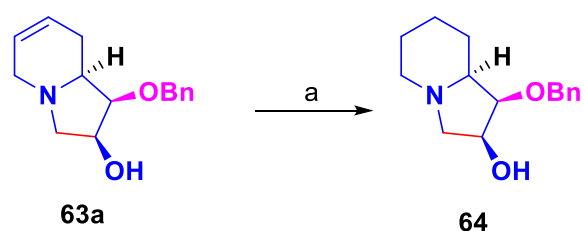
Espectro 26. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **63a**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  las señales que nos confirman la obtención del diastereoisómero mayoritario **63a** son las que observamos en 125.4 ppm asignada al carbono vinílico C-7, en 124.1 ppm una señal asigna a C-6, en 76.4 ppm una señal asignada al C-2, en 72.5 ppm una señal asignada al carbono bencílico, en 70.8 ppm una señal asignada a C-1, en 63.1 ppm una señal asignada a C-8<sup>a</sup>, en 59.2 ppm una señal asignada a C-3, en 52.5 ppm una señal asignada al metileno C-5 finalmente en 25.1 ppm una señal asignada al metileno C-8, el resto de las señales confirman la obtención del compuesto deseado (espectro 27).



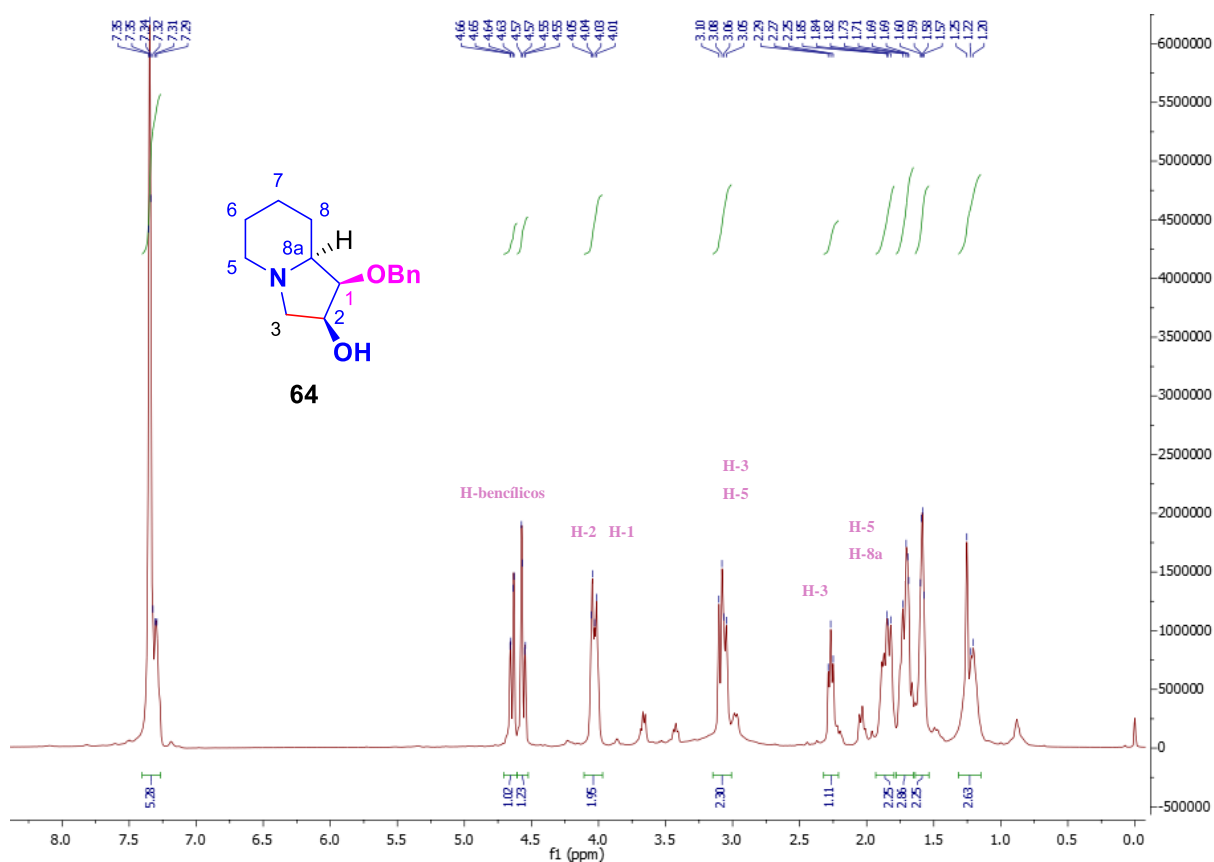
Espectro 27. RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto **63a**.

Una vez obtenido el compuesto **63a**, se llevó a cabo la reducción del doble enlace, empleando las siguientes condiciones de reacción: como catalizador el Pd/C 10% mol, como disolvente metanol en atmosferas de hidrógeno a temperatura ambiente, después de 12 horas de reacción se comprobó el consumo de la materia prima por cromatografía en capa fina, el rendimiento de esta reacción fue del 96% luego de purificar el crudo de reacción. En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H ya no se observan las señales correspondientes a los hidrógenos vinílicos cuyo desplazamiento químico eran de 5.88 ppm y 5.69 ppm, mientras que en RMN-<sup>13</sup>C aparecían en 125.4 ppm y 124.1 ppm confirmando la reducción del doble enlace (Esquema 42).



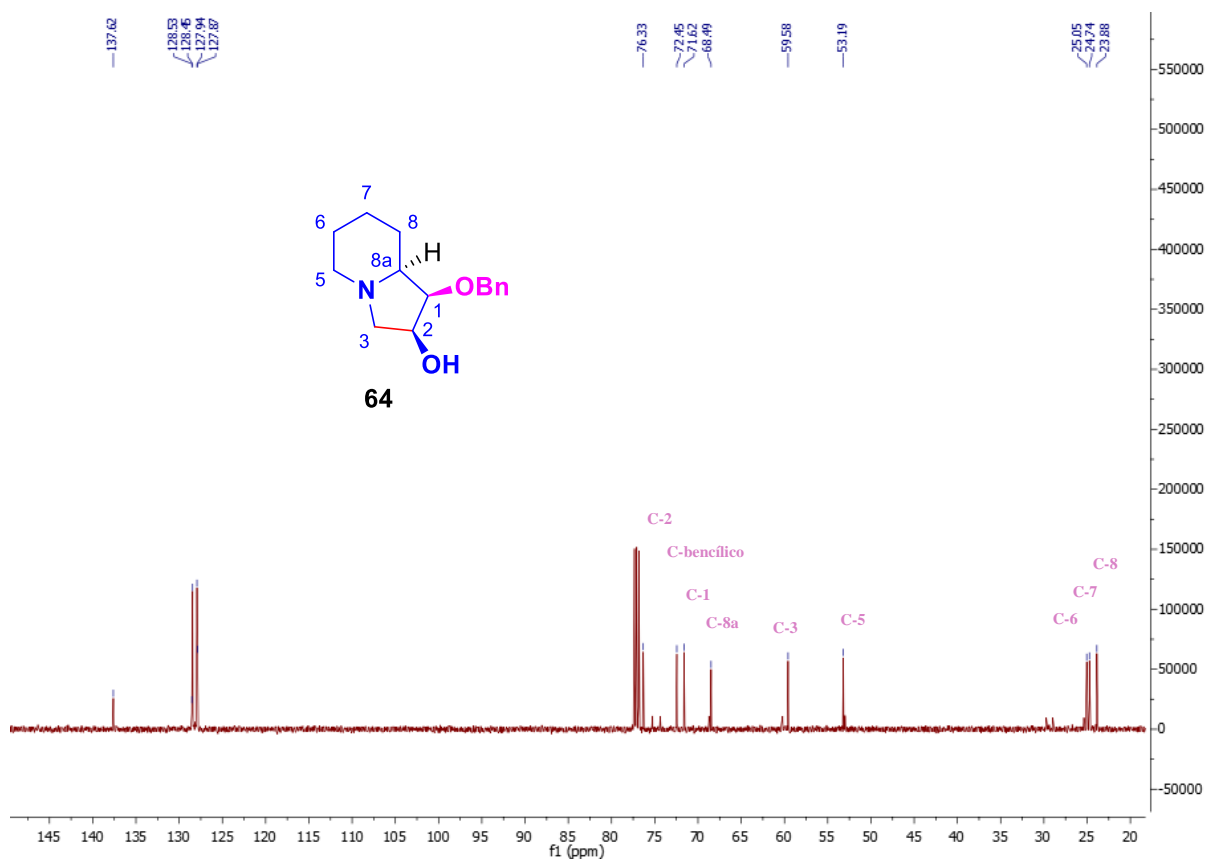
**Esquema 42.** Reducción del doble enlace del compuesto **63a**. Reactivos y condiciones: a) H<sub>2</sub>, Pd/C (10%), Metanol, 12h 96%.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  las señales que nos indican que se obtuvo el producto indolizidínico reducido **64** son las que se observan en: 7.35 ppm que integra para cinco hidrógenos asignados a los hidrógenos del anillo aromático, en 4.64 ppm y en 4.6 ppm podemos observar dos señales múltiples que integran para un hidrógeno cada uno asignados a los hidrógenos bencílicos, 4.04 ppm una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados a H-2 y H-1, en 3.08 ppm una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados a H-3 y H-5, en 2.29 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada al H-3, en 1.84 ppm una señal múltiple que integra para dos hidrógenos asignados a H-5 y H-8a, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 28).



Espectro 28. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto **64**.

En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  podemos observar las señales que nos confirman la obtención del producto. En 76.3 ppm una señal asignada al carbono C-2, en 72.4 ppm una señal asignada al carbono bencílico, en 71.6 ppm una señal asignada a C-1, en 68.4 ppm una señal asignada a C-8a, en 59.5 ppm una señal asignada a C-3, en 53.1 ppm una señal asignada a C-5, en 25.0 ppm una señal asignada a C-6, en 24.7 ppm una señal asignada a C-7 finalmente en 23.8 ppm una señal asignada a C-8, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 29).

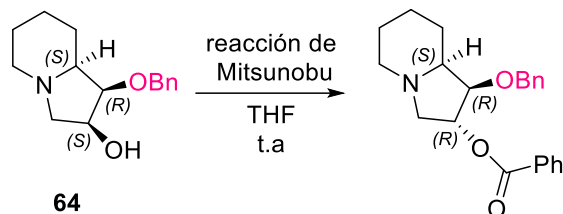


Espectro 29. RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto **64**.

Con el compuesto **64** en mano se dispuso a encontrar las condiciones de reacción que nos permitiera llevar a cabo una reacción de Mitsunobu, con la finalidad de invertir el centro estereogénico de C-2 y de esta manera acceder a la 1,2-Di-*epi*-lentiginosina para ello se realizaron varias pruebas. La primera prueba consistió en emplear las condiciones reportadas

por Zhao y colaboradores<sup>47</sup> en donde se utilizaron 2 equivalentes de DIAD, 0.2 equivalente de PPh<sub>3</sub> y 2 equivalentes de BzOH en THF, sin embargo, a pesar de varios intentos no se logró aislar el producto octahidroindolizina-2-il benzoato invertido. Posteriormente, se realizaron más pruebas variando las condiciones de reacción antes mencionadas sin lograr nuestro objetivo (Tabla 8).

Tabla 8.



| Experimento | DIAD.      | PPh <sub>3</sub> | BzOH       | Tiempo | Resultados  |
|-------------|------------|------------------|------------|--------|-------------|
| 1           | 2 equiv    | 0.2 equiv.       | 2 equiv.   | 12h    | degradación |
| 2           | 1.1 equiv. | 1 equiv.         | 1.1 equiv. | 24h    |             |
| 3           | 1.1 equiv. | 0.2 equiv.       | 1.1 equiv. | 24h    |             |

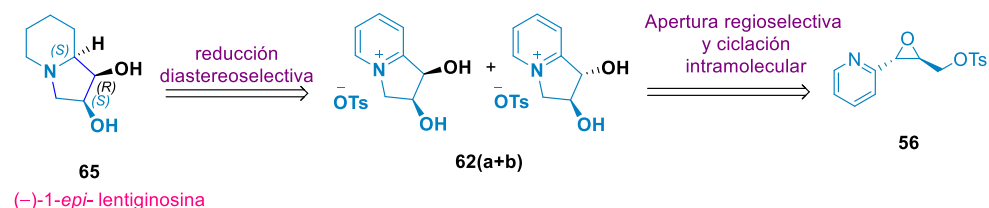
A pesar de que se obtuvieron los compuestos indolizidínicos **63(a+b)** con buenos rendimientos químicos y estereoquímicos desafortunadamente la reacción de Mitsunobu no nos permitió acceder al compuesto de inversión requerido para la síntesis de la 1, 2-di-*epi*-lentiginosina.

Por eso es por lo que nos planteamos que con la sal de indolizinio **62(a+b)** obtenida mediante la apertura del epoxialcohol tosilado **56** con agua utilizar la en la síntesis de la (-)-1-*epi*-lentiginosina.

#### 4.8 Síntesis de la (-)-1-*epi*-lentiginosina a partir de (1*R*,2*S*)-1,2-dihydroxy-2,3-dihydro-1*H*-indolizina-4-ium 4-methylbenzenesulfonate **62(a+b)**.

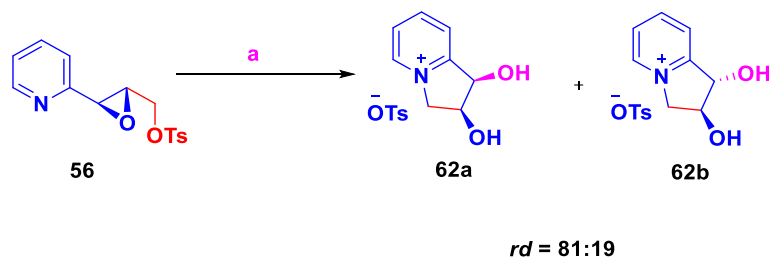
El plan retrosintético sería el siguiente: la (-)-1-*epi*-lentiginosina podría ser obtenida a partir de la reducción diastereoselectiva de la correspondiente sal de indolizinio **62(a+b)**, dicha sal puede ser sintetizada a partir de la apertura regioselectiva y la ciclación intramolecular del epoxialcohol **46** empleando como nucleófilo al agua (Esquema 43).

<sup>47</sup> Zhao, Z.; Song, L.; Mariano, P.S. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8888.



**Esquema 43.** Plan retrosintético para la obtención de la (-)-1-*epi*-lentiginosina a partir de la mezcla diastereomérica **62(a+b)**.

Como se mencionó anteriormente para la obtención de la sal de indolizinio **62(a+b)**, se hizo reaccionar al epoxialcohol tosilado **56**, con agua como nucleófilo, 10% mol de  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , en 1,4 dioxano anhidro, accediéndose a dicha sal como una mezcla diastereomérica 81:9, y un rendimiento cuantitativo. (Esquema 44).

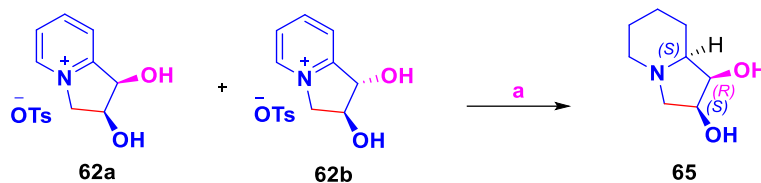


**Esquema 44.** Apertura regioespecífica del epoxialcohol **56** y ciclación intramolecular. Reactivos y condiciones:  
a)  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ , 1-4 dioxano anhidro, t.a, cuantitativo.

Una vez obtenida la mezcla diastereomérica **62(a+b)** se decidió realizar una reacción de hidrogenación catalítica empleando  $\text{PtO}_2$  10% mol, en metanol como disolvente, se colocó un globo de hidrógeno y se dejó en agitación por toda la noche, al analizar el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observaba la indolizidina que esperábamos, pero permanecían las señales del grupo tosilato en la región de aromáticos dos señales dobles característicos del *p*-toluensulfonylo y en 2.32 ppm una señal simple que integra para 3 hidrógenos del metilo del tosilato, por lo que se trató el crudo de reacción con una solución concentrada de  $\text{KOH}$  y al cabo de 12 horas se realizaron extracciones con  $\text{AcOEt}$ , se concentró y se purificó en columna en un sistema  $\text{AcOEt}$ /bencina obteniéndose el compuesto **65** con un rendimiento cuantitativo y un valor de  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.5$  (c 0.3,  $\text{MeOH}$ ), es importante recalcar que esta es la primera síntesis diastereoselectiva

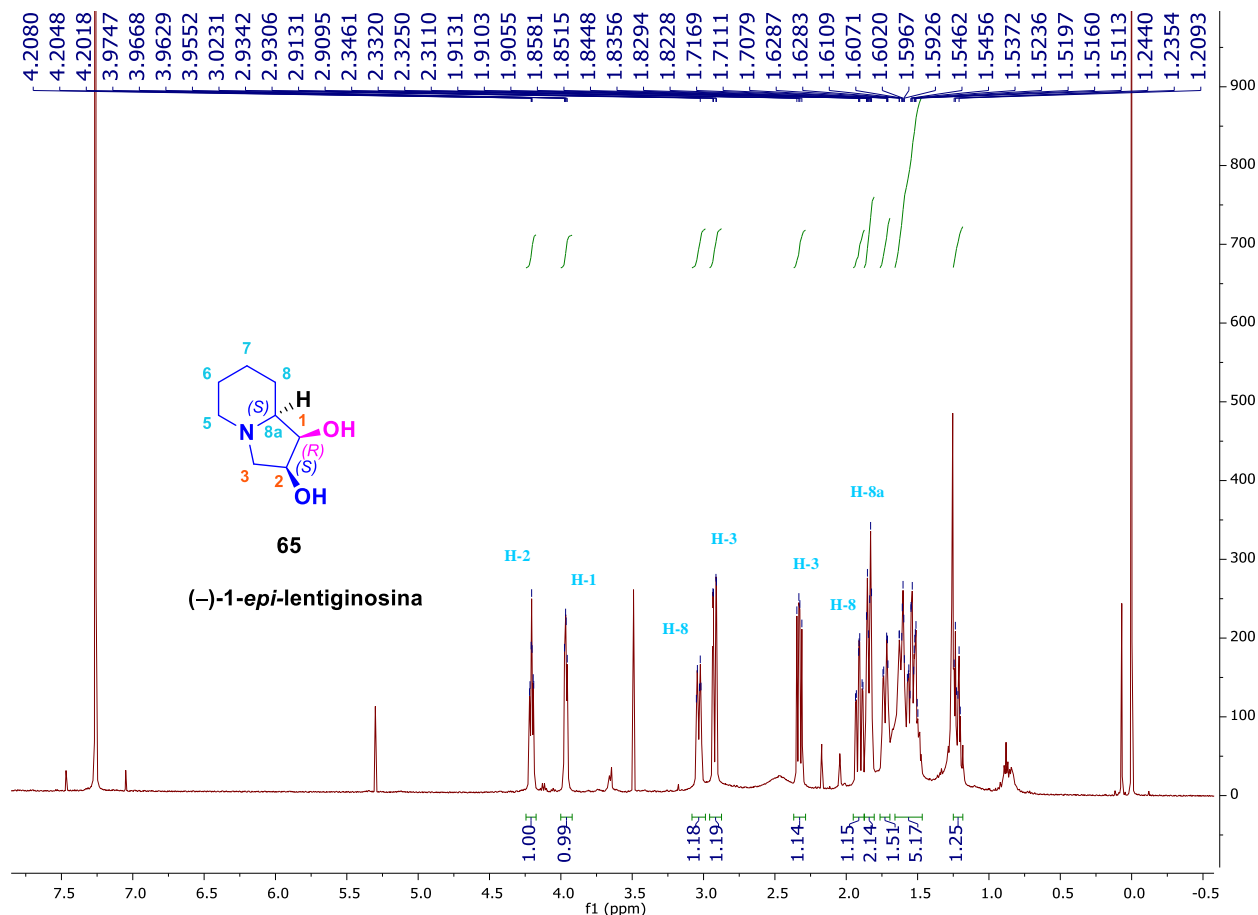
de la (-)-1-*epi*-lentiginosina, a partir de una *trans*-epoxiamida quiral derivada del 2-piridincarbaldéido.

La (-)-1-*epi*-lentiginosina se obtuvo como un aceite incoloro con un 87% de rendimiento (Esquema 45).



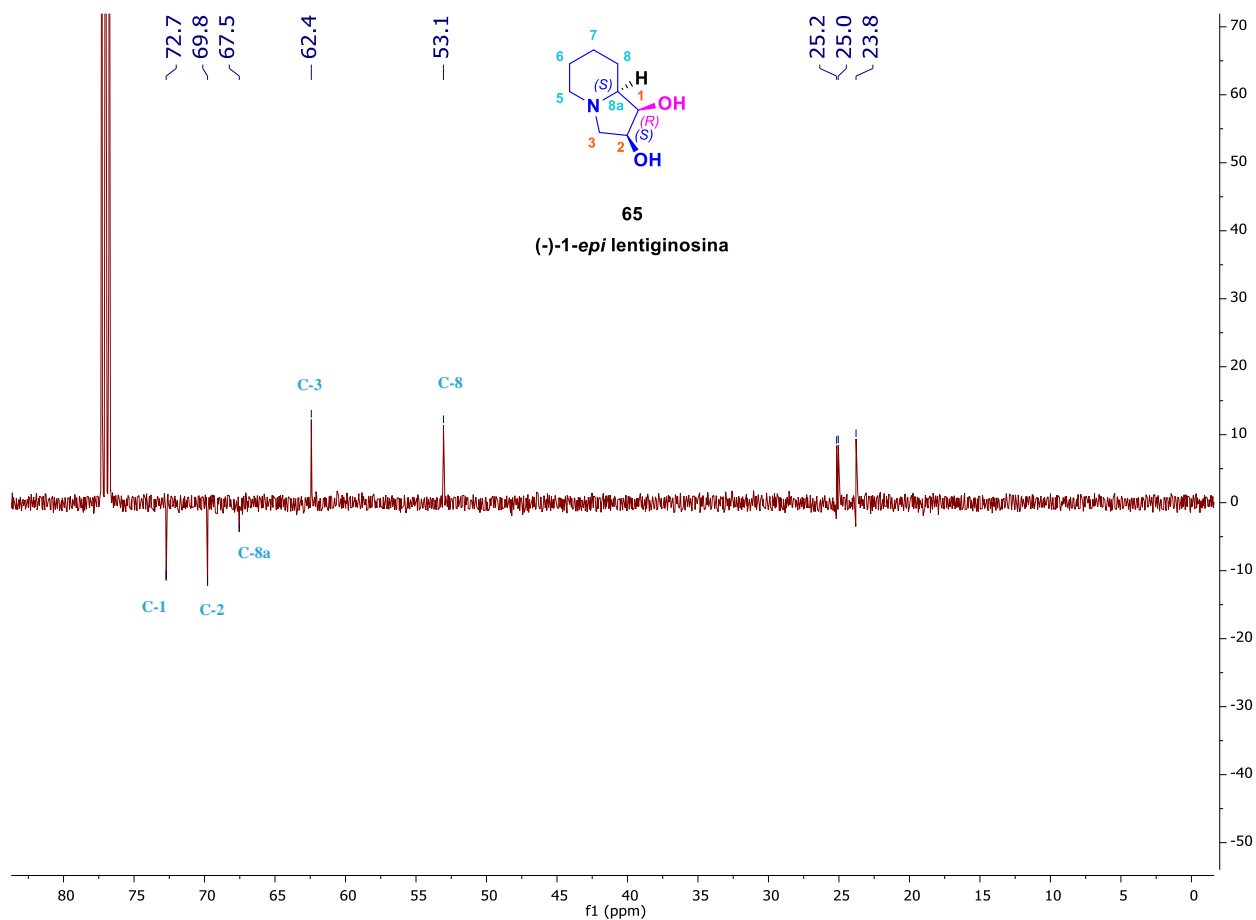
**Esquema 45.** Síntesis de la (-)-1-*epi*-lentiginosina. Reactivos y condiciones: a) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, MeOH, t.a., 24h, 87%.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$  las señales que nos indican que se obtuvo el producto **65** en 4.22 ppm una señal doble de doble de doble con  $J = 7.4, 5.9, 1.8$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-2, en 3.98 ppm una señal doble de doble con  $J = 6.0, 4.0$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-1, en 3.09 – 3.00 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-8, 2.92 ppm una señal doble de doble con  $J=10.6, 1.8$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 2.33 ppm una señal doble de doble con  $J=10.5, 7.0$  Hz que integra para un hidrógeno asignada a H-3, en 1.95-1.87 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-8, finalmente en 1.84 ppm una señal múltiple que integra para un hidrógeno asignada a H-8a, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 30)|



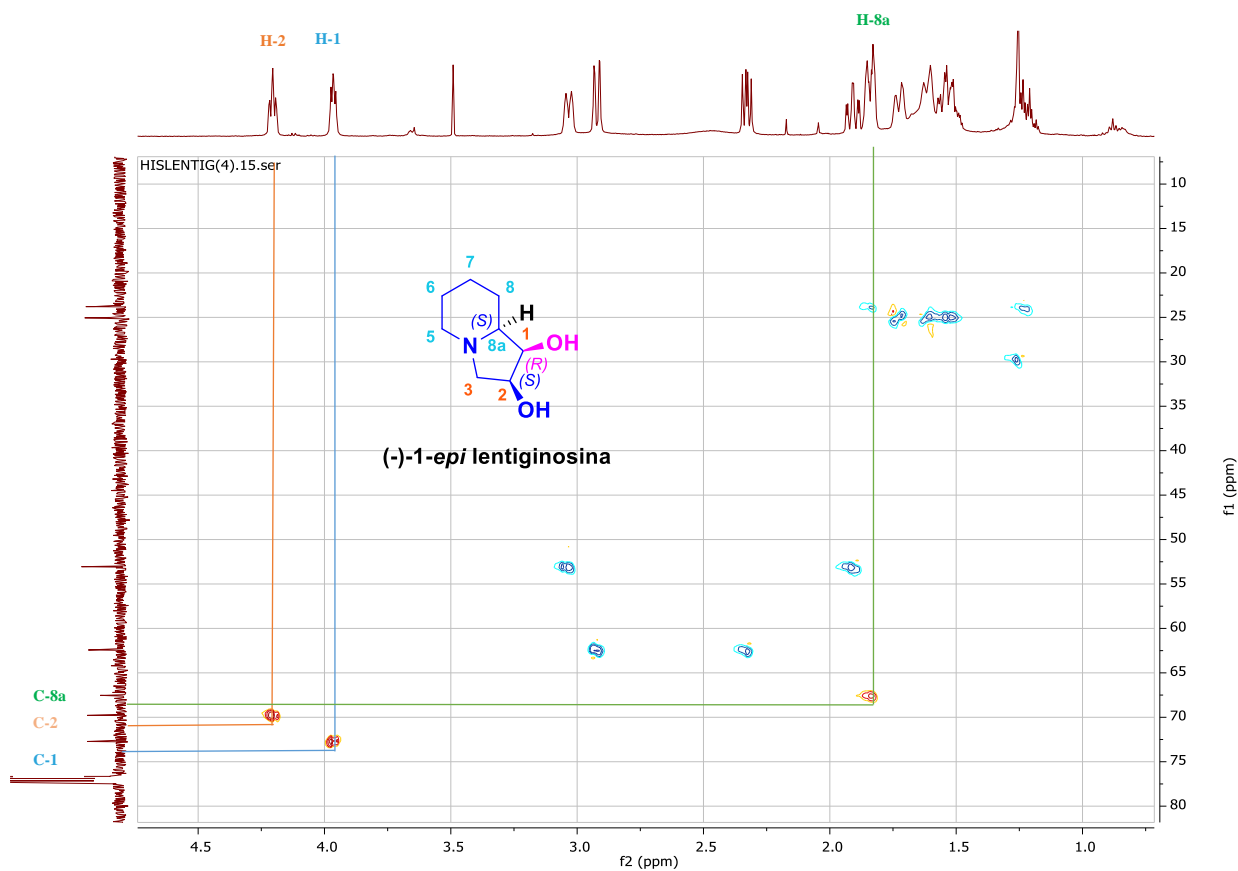
Espectro 30. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de la *(-)-1-epi-lentiginosina* **65**.

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ , las señales que nos confirman la obtención de la (-)-1-*epi* lentiginosina, son las que se observan en: 72.7 ppm una señal asignada a C-1, en 69.8 ppm una señal asignada a C-2, en 67.5 ppm una señal asignada a C-8a, en 62.4 ppm una señal asignada al C-3, finalmente en 53.1 ppm una señal asignada a C-8, el resto de las señales confirman la estructura propuesta (Espectro 31).



Espectro 31. RMN de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) de la (-)-1-*epi*-lentiginosina **65**.

A continuación, se presenta el espectro de HSQC del compuesto **65**, en donde podemos apreciar la correlación de carbono-hidrógeno la cual nos permite determinar los CH y CH<sub>2</sub> del compuesto confirmando la obtención de la (-)-1-epi-lentiginosina (Espectro 32).



Espectro 32. HSQC de la (-)-1-epi-lentiginosina **65**.

## 5. Conclusiones.

A pesar de que anteriormente había sido demostrado que la sal de sulfonio derivada del (*R*)-(-)-2-fenilglicinol **42**, es un excelente sustrato para la preparación de epoxiamidas alifáticas y aromáticas obteniendo exclusivamente epóxidos *trans*. No había sido demostrado que cuando el aldehído contenía un heteroátomo era posible la epoxidación con excelentes excesos diastereoméricos. Se comprobó que con el 2-piridincarbaldéhído que contiene un heteroátomo también es posible llevar la reacción de epoxidación con alto stereocontrol.

Se demostró por diversos métodos espectroscópicos que la reacción de apertura de la epoxiamida **43a** es regio- y diastereoespecífica, lo cual permitió la obtención de la clorohidrina **44** y la bromohidrina **46**, que se obtuvieron en rendimientos elevados. Además, hemos demostrado que este tipo de compuestos halogenados presentan en solución un equilibrio rotamérico que puede ser observado a través de resonancia magnética nuclear.

Por otra parte se logró llevar a cabo la remoción del auxiliar quiral de la bromohidrina **46** lo cual permitió la síntesis de sales de indolizidinio a través de la apertura regioespecífica y ciclación intramolecular del epoxialcohol tosilado **56**, esto fue de gran importancia ya que dichas sales de indolizidinio son excelentes intermediarios versátiles para la síntesis de compuestos indolizidínicos que como se ha descrito en los antecedentes, son unidades estructurales contenidas en gran cantidad de compuestos de interés farmacológico y sintético. Esta estrategia versátil y escalable, se presenta como una excelente alternativa sintética para el diseño y obtención de nuevos análogos con posible actividad biológica.

Se logró sintetizar tres sales de indolizidinio quirales a partir de la apertura regioespecífica y ciclación intramolecular del epoxialcohol tosilado **56** con rendimientos elevados y relaciones diastereoisoméricas muy buenas. Además, se llevaron a cabo las reducciones de las sales de indolizidinio sintetizadas de manera diastereoespecífica con excesos elevados a comparación de otros grupos de investigación que ya habían reportado reducciones por hidrogenación, pero los excesos eran muy pobres.

Finalmente, la sal de indolizidinio derivada de la apertura con agua nos permitió llevar a cabo la primera síntesis diastereoselectiva de (-)-1-*epi*-lentiginosina **65** en 6 etapas de reacción con un rendimiento global de 39.7% empleando como materia de partida a la *trans*-epoxiamida **43a**.