

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA**

---

---

---



**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**

Laboratorio de Síntesis Orgánica

*“Síntesis de la (+) y (-)-Tadanalactama y  
primera síntesis total de la Piplaroxide”*

**TESIS**

Para obtener el título de  
LICENCIATURA EN QUÍMICA

**PRESENTA:**  
JULIO ROMERO IBÁÑEZ

**DIRECCIÓN DE TESIS**

Dr. Fernando Sartillo Piscil      Dra. Leticia Quintero Cortés

**ASESOR DE TESIS**

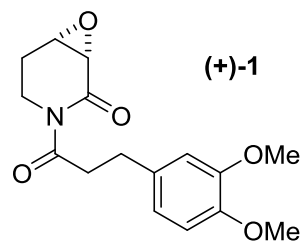
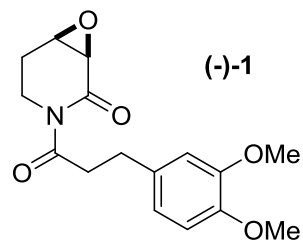
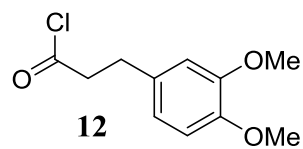
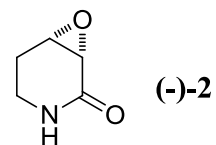
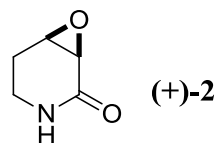
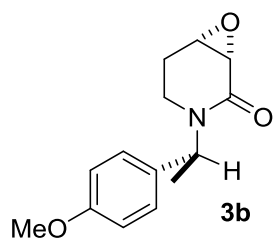
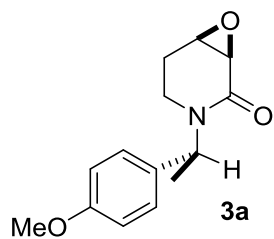
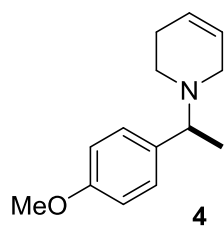
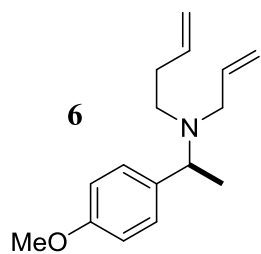
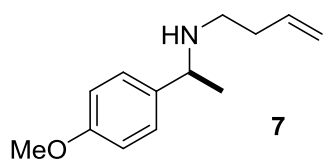
M.C. Lilia Fuentes Morales

**H. Puebla de Zaragoza; Abril 2015**

# ÍNDICE

ÍNDICE DE COMPUESTOS.....	2
ABREVIATURAS.....	3
ESTRUCTURAS.....	6
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. ANTECEDENTES.....	9
1. Obtención de 2,3-epoxiamidas.....	9
1.1. Condensación de Darzens.....	10
1.2. Epoxidación de amidas $\alpha,\beta$ -insaturadas.....	12
1.3. Oxidación de nitrilos $\alpha,\beta$ -insaturados.....	12
1.4. Síntesis directa de $\alpha,\beta$ -epoxiamidas empleando clorito de sodio.....	14
2. Importancia de los alcaloides piperidínicos que contienen epoxi $\delta$ -lactamas....	20
3. Síntesis total de la Tadanalactama.....	23
III. OBJETIVOS.....	30
1. Objetivo general.....	30
2. Objetivos particulares.....	30
IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	31
V. CONCLUSIONES.....	42
VI. SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	43
VII. ESPECTROS.....	55
VIII. REFERENCIAS.....	62

## ÍNDICE DE COMPUESTOS



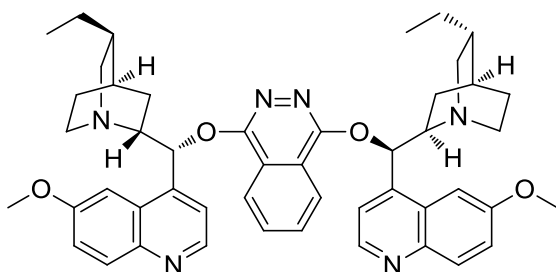
## ABREVIATURAS

<b>(DHQ)<sub>2</sub>PHAL</b>	Diéter hidroquinina 1,4-ftalazinadiil
<b>(DHQD)<sub>2</sub>PHAL</b>	Diéter hidroquinidina 1,4-ftalazinadiil
<b>(S)-<i>p</i>-MFEA</b>	(S)- <i>p</i> -Metoxifeniletilamina
<b>[α]<sub>D</sub><sup>20</sup></b>	Rotación óptica
<b><sup>18</sup>O</b>	Isótopo de oxígeno con número másico 18
<b>9-BBN</b>	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
<b>AD-mix α</b>	Mezcla de osmiato potásico (K <sub>2</sub> OsO <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> ), ferrocianuro potásico K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> , carbonato potásico y el ligando (DHQ) <sub>2</sub> PHAL
<b>AD-mix β</b>	Mezcla de osmiato potásico (K <sub>2</sub> OsO <sub>2</sub> (OH) <sub>4</sub> ), ferrocianuro potásico K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub> , carbonato potásico y el ligando (DHQD) <sub>2</sub> PHAL
<b>Bn</b>	Bencil
<b>BnBr</b>	Bromuro de bencilo
<b>Boc</b>	<i>t</i> -butoxicarbonil
<b>CAN</b>	Nitrato cérico de amonio
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano
<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	Acetonitrilo
<b>Cy</b>	Ciclohexil
<b>DBU</b>	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<b><i>Dt</i>BDC</b>	Di- <i>t</i> -butildicarbonato
<b>ee</b>	Exceso enantiomérico
<b>equiv</b>	Equivalentes

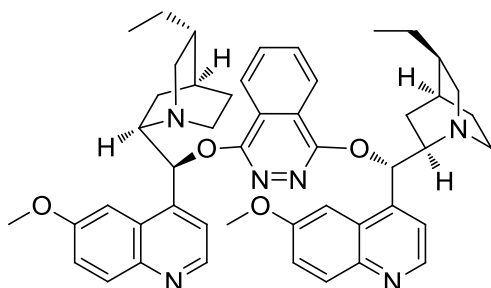
<b>Et<sub>3</sub>N</b>	Trietilamina
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Agua
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peróxido de hidrógeno
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Ácido sulfúrico
<b>HCl</b>	Ácido clorhídrico
<b>HG-I</b>	Hoveyda-Grubbs de primera generación
<b>HG-II</b>	Hoveyda-Grubbs de segunda generación
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Carbonato de potasio
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>ml</b>	Mililitros
<b>mmol</b>	Milimol
<b>MP</b>	Materia prima
<b>N</b>	Normalidad
<b>NaClO<sub>2</sub></b>	Clorito de sodio
<b>NaH</b>	Hidruro de sodio
<b>NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O</b>	Fosfato diácido de sodio monohidratado
<b>NaIO<sub>4</sub></b>	Periodato de sodio
<b>NaN<sub>3</sub></b>	Azida de sodio
<b>NaOAc</b>	Acetato de sodio
<b>NaOH</b>	Hidróxido de sodio
<b><i>n</i>-BuLi</b>	<i>n</i> -Butil-litio
<b>NMO</b>	Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina

<b><i>O-</i></b>	Oxígeno
<b>OsO<sub>4</sub></b>	Tetraóxido de osmio
<b><i>p-</i></b>	Para
<b>PCC</b>	Clorocromato de piridinio
<b>Pd (OH)<sub>2</sub></b>	Hidróxido de paladio (II)
<b>pH</b>	Potencial de hidrógeno
<b>Ph</b>	Fenil
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenil fosfina
<b>Py</b>	Piridina
<b><i>rac-</i></b>	Racémico
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia magnética nuclear de carbono
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
<b>S<sub>N</sub>2</b>	Sustitución nucleofílica bimolecular
<b>SOCl<sub>2</sub></b>	Cloruro de tionilo
<b>ta.</b>	Temperatura ambiente
<b><i>t</i>-BuOH</b>	<i>t</i> -Butanol
<b><i>t</i>-BuOK</b>	<i>t</i> -Butóxido de potasio
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>Ts</b>	<i>p</i> -toluensulfonil
<b>TsCl</b>	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
<b><math>\pi^*</math></b>	Pi de antienlace

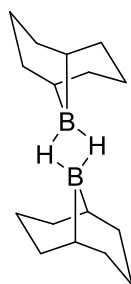
## ESTRUCTURAS



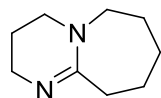
**(DQH)<sub>2</sub>PHAL**



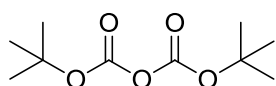
**(DQHD)<sub>2</sub>PHAL**



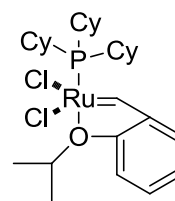
**9-BBN**



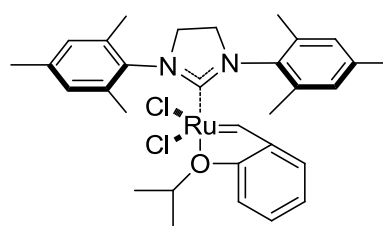
**DBU**



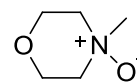
**DtBDC**



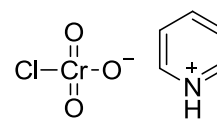
**Catalizador HG-I**



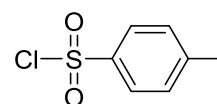
**Catalizador HG-II**



**NMO**



**PCC**



**TsCl**

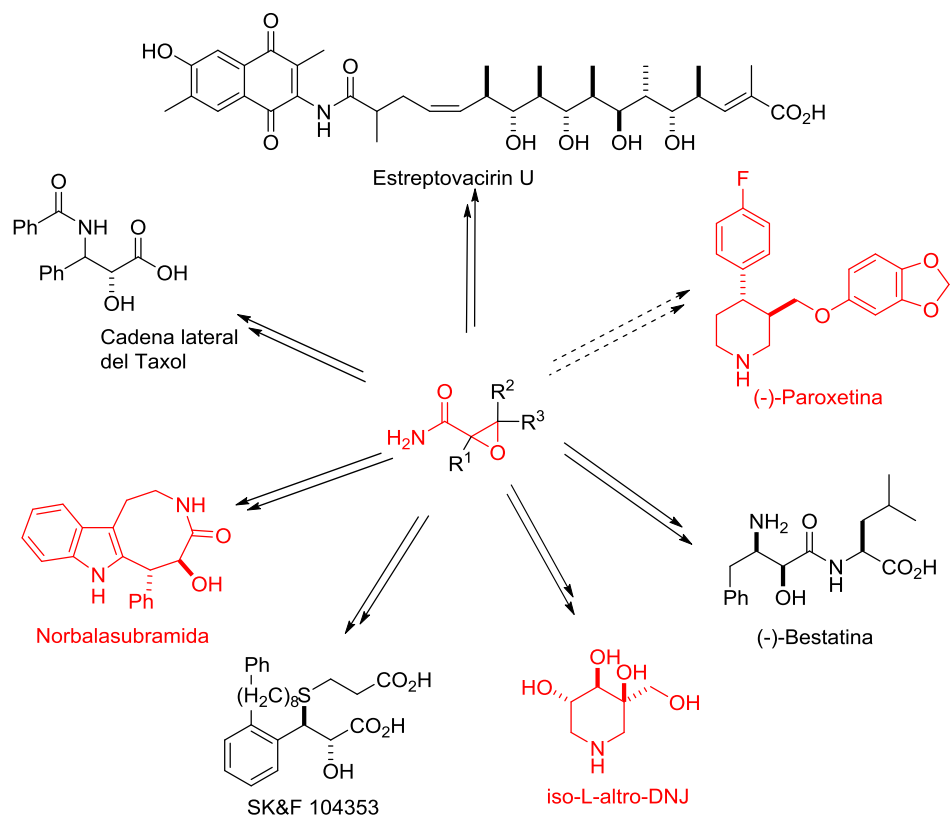
## I. INTRODUCCIÓN

El clorito de sodio ( $\text{NaClO}_2$ ) es una sal inorgánica, barata y no tóxica que, debido a su capacidad oxidante, ha encontrado más aplicaciones industriales y domésticas (se usa en la industria textil y del papel como blanqueador) que sintéticas. Su principal uso en síntesis orgánica ha sido el de agente oxidante para convertir aldehídos en ácidos carboxílicos conocida como oxidación de Pinnick.<sup>1</sup>

En virtud de su poder oxidante y de su naturaleza inocua, recientemente se han desarrollado nuevas metodologías sintéticas con  $\text{NaClO}_2$  que incluyen: la oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos,<sup>2</sup> la epoxidación de olefinas,<sup>3</sup> la oxidación de las posiciones alílicas y bencílicas a los correspondientes compuestos carbonílicos,<sup>4</sup> la oxidación de sulfuros a sulfóxidos,<sup>5</sup> y la oxidación de aminas alílicas terciarias a 2,3-epoxiamidas;<sup>6</sup> este último método, desarrollado por nuestro grupo de investigación, representa el primer método directo para la preparación de amidas glicídicas.

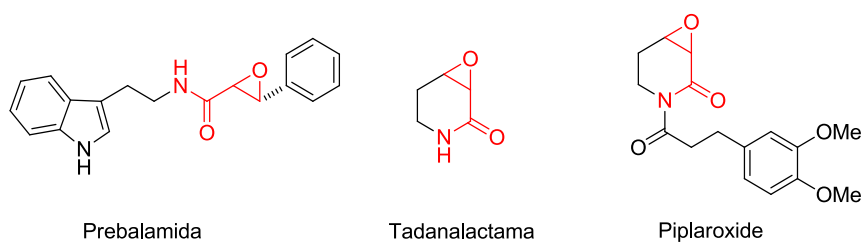
Las amidas glicídicas o  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas, constituyen sistemas altamente funcionalizados y si se les encuentra ópticamente activos resultan intermediarios útiles en la preparación de diversas moléculas objetivo (*Figura 1*).





**Figura 1.** Amidas glicídicas como intermediarios sintéticos.

Asimismo, varias amidas glicídicas están presentes en productos naturales tales como la prebalamida,<sup>7</sup> la tadanalactama<sup>8</sup> y la pipilaroxide<sup>9</sup> (**Figura 2**).



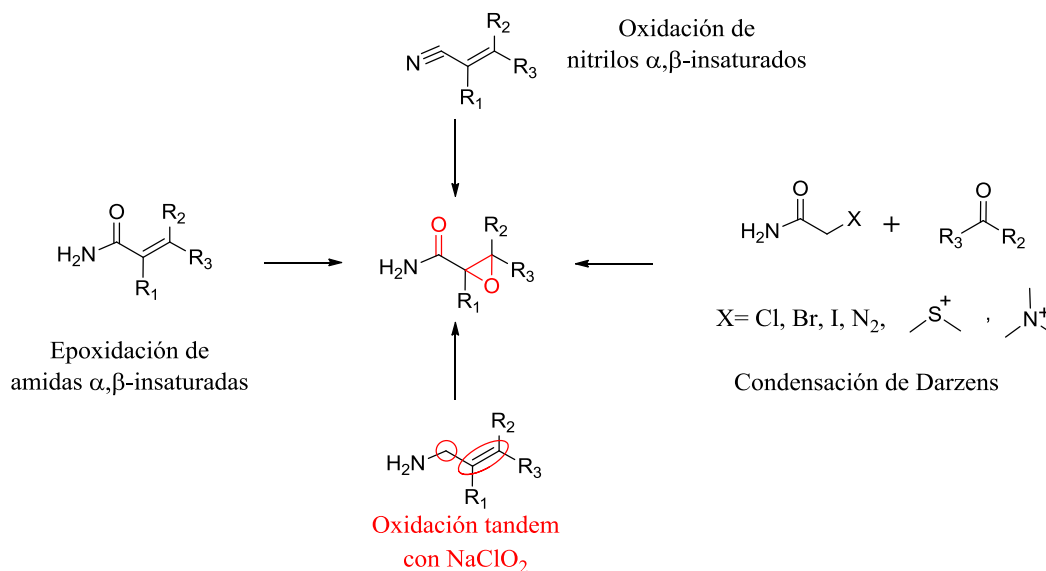
**Figura 2.** Productos naturales que contienen  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas.

## II. ANTECEDENTES

En la síntesis orgánica la aplicación de una o más reacciones en la preparación de una molécula objetivo involucra realizar un juicio acerca de la posibilidad de emplear una reacción o serie de reacciones que brinden los mejores resultados en la obtención de tal molécula objetivo. Una determinada ruta sintética no siempre es la única forma “correcta” de sintetizar un determinado compuesto, aunque pueden existir factores, como el costo de los compuestos de partida así como los aspectos relacionados con la seguridad personal y ambiental, que recomienden una ruta en particular.<sup>10</sup>

### 1. Obtención de 2,3-epoxiamidas

Actualmente se sabe de cuatro métodos de preparación de  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas; esto es, (a) mediante la epoxidación de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, (b) a través de la condensación de Darzens, (c) vía la oxidación de nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados,<sup>11</sup> y (d) mediante la oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con clorito de sodio (*Esquema 1*).<sup>6</sup>

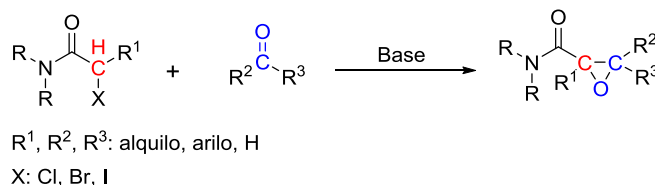


*Esquema 1. Métodos para preparar  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas.*

## 1.1 Condensación de Darzens

La condensación de Darzens representa una de las metodologías más empleadas para la preparación de compuestos  $\alpha,\beta$ -epoxycarbonílicos, entre ellos las  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas.<sup>12</sup> La condensación se lleva cabo entre un compuesto carbonílico y un  $\alpha$ -halocarbonílico (o especies relacionadas).

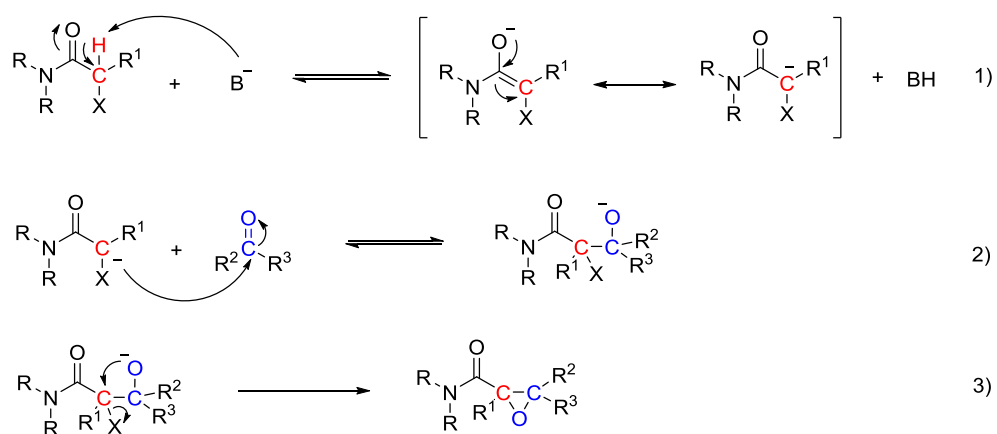
En la actualidad, se acepta una definición bastante general de la condensación Darzens, que incluye a todas las condensaciones, catalizadas por una base, de compuestos carbonílicos con  $\alpha$ -halogenuros de alquilo o arilo, produciendo un compuesto que contiene al anillo de oxirano formado a partir del grupo carbonilo y el átomo de carbono enlazado al halógeno (*Esquema 2*).



*Esquema 2. Condensación de Darzens para sintetizar  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas.*

La base empleada se consume durante la reacción, actuando por lo tanto como un tercer reactivo, sin embargo; es también el catalizador de la misma. Las condiciones bajo las cuales esta condensación ha sido efectuada varían considerablemente. Las temperaturas seleccionadas han sido de muchos grados bajo cero hasta el punto de ebullición del disolvente empleado, dependiendo de la naturaleza de los reactantes y el catalizador. En la mayoría de los casos el disolvente empleado ha sido no polar, como el benceno o éter (anhídros), pero disolventes polares como el etanol, o incluso el dioxano acuoso, también se han utilizado.<sup>13</sup>

El primer paso de la reacción de Darzens es esencialmente una adición aldólica. Para que pueda ocurrir la condensación, el compuesto carbonílico  $\alpha$ -halogenado debe tener un átomo de hidrógeno unido al carbono  $\alpha$  al grupo carbonilo, el cual, favorecido por las características estructurales del compuesto, posee un carácter ácido y puede ser removido por una base en forma de protón dando lugar a la formación de un enolato. Este anión resultante está provisto de un fuerte carácter nucleofílico y por lo tanto es mucho más reactivo hacia el grupo carbonilo del otro compuesto. El intermediario resultante es una halohidrina que, mediante una sustitución nucleofílica intramolecular, conduce a la formación del epóxido (*Esquema 3*).



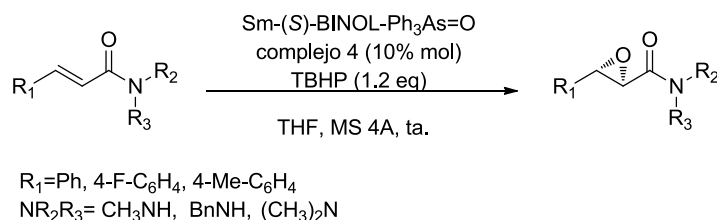
**Esquema 3.** Mecanismo de la condensación de Darzens: 1) Formación del enolato. 2) Ataque nucleofílico al grupo carbonilo. 3) Sustitución nucleofílica intramolecular.

Este método es muy útil para la preparación de moléculas funcionalizadas por lo que ha encontrado aplicación en un gran número de síntesis, sin embargo; sólo recientemente se ha progresado en el desarrollo de variantes asimétricas de esta síntesis de epóxidos. Estas variantes, incluyen el uso de  $\alpha$ -haloacetamidas,<sup>14</sup>  $\alpha$ -sulfonioacetamidas,<sup>15</sup>  $\alpha$ -diazacetamidas<sup>16</sup> y amonioacetamidas.<sup>17</sup>

## 1.2 Epoxidación de amidas $\alpha,\beta$ -insaturadas

En 2002 Shibasaki y colaboradores<sup>18</sup> reportaron la oxidación altamente enantioselectiva de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas promovida por un catalizador quiral de lantánido; para sintetizar  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas y posteriormente convertirlas a  $\beta$ -aril- $\alpha$ -hidroxilamidas mediante la apertura del epóxido catalizado con paladio; siendo éste el primer ejemplo de epoxidación asimétrica catalítica de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

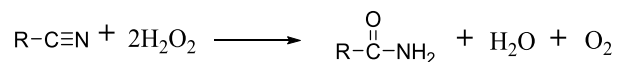
El catalizador quiral de lantánido utilizado fue el Sm-(S)-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O (complejo 4), generado a partir de Sm(O-*i*-Pr)<sub>3</sub>, (S)-BINOL, y -Ph<sub>3</sub>As=O, en una relación 1:1:1, el cual se examinó en la reacción con diferentes amidas, empleando 1.2 equivalentes de *t*-butil hidroperóxido (TBHP) (*Esquema 4*).<sup>25</sup>



*Esquema 4. Epoxidación catalítica asimétrica de amidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.*

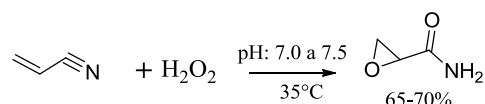
## 1.3 Oxidación de nitrilos $\alpha,\beta$ -insaturados

En 1885 Radziszewski<sup>19</sup> describió un método de preparación de amidas a partir de nitrilos empleando peróxido de hidrógeno en un medio ligeramente alcalino (*Esquema 5*).



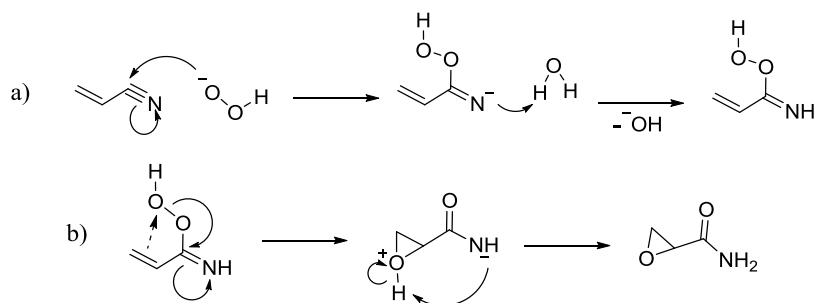
*Esquema 5. Reacción general de Radziszewski.*

Pero fue hasta 1960 que Payne<sup>20</sup> y colaboradores desarrollaron un método de epoxidación y oxidación de acrilonitrilos, iniciado por Murray y Cloke,<sup>21</sup> en el que un nitrilo  $\alpha,\beta$ -insaturado (acrilonitrilo), juntamente con peróxido de hidrógeno, son tratados en una solución acuosa a un pH entre 7.0 y 7.5 a 35 °C produciendo la amida glicídica en un 70% de rendimiento (*Esquema 6*).



*Esquema 6. Reacción modificada de Radziszewski por Payne.*

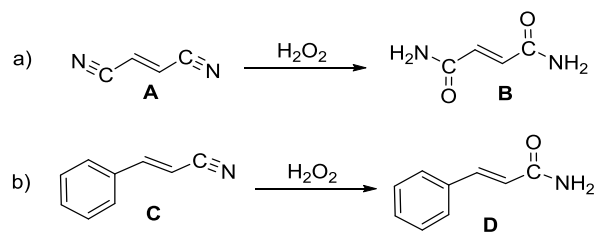
Estudios iniciados por Wiberg,<sup>22</sup> dieron origen al mecanismo en dos etapas, propuesto por Payne, donde la primera corresponde a la reacción entre el átomo de carbono del grupo nitrilo con el peróxido de hidrógeno para la formación de un ácido intermediario peroxicarboximídico, el cual puede oxidar más fácilmente un doble enlace etilénico que el peróxido de hidrógeno mismo. El doble enlace del intermediario formado resulta no estar muy polarizado por el grupo electroatractor ciano, lo que produce que sea más receptivo a ataques electrofílicos, lo que a su vez conduce al ataque intramolecular por el grupo peroxicarboximídico formado en la primera etapa originando la epoxiamida (*Esquema 7*).



*Esquema 7. Mecanismo de oxidación-epoxidación con peróxido de hidrógeno.*

a) Formación del ácido peroxicarboximídico, b) Epoxidación intramolecular.

A pesar de ser un método directo de preparación de epoxiamidas, no todos los nitrilos  $\alpha,\beta$ -insaturados dan amidas glicídicas cuando son sometidas bajo las condiciones de reacción de Radziszewski. Cuando el fumaronitrilo **A** se hace reaccionar con peróxido de hidrógeno en solución alcalina produce únicamente fumaramida **B**, mientras que cuando se trata en estas mismas condiciones al cinnamonitrilo **C** sólo origina la correspondiente amida **D** (*Esquema 8*).<sup>21</sup>



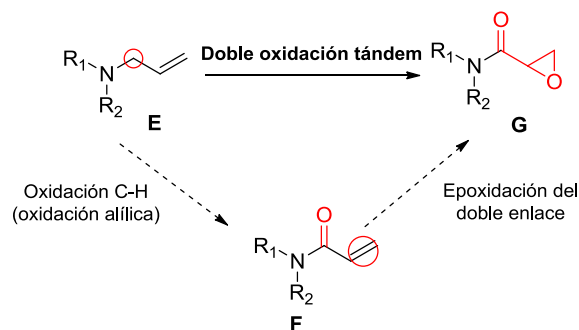
*Esquema 8. Oxidación con peróxido de hidrógeno de:*

*a) fumaronitrilo, b) cinnamonitrilo.*

#### 1.4 Síntesis directa de $\alpha,\beta$ -epoxiamidas empleando clorito de sodio

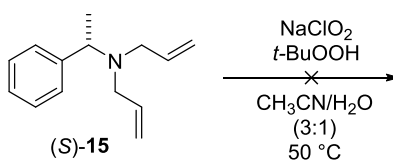
Recientemente, en el año 2012 se reportó por nuestro grupo de trabajo el uso del clorito de sodio como agente oxidante para sintetizar  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas a partir de aminas alílicas terciarias, en un solo paso.<sup>6</sup>

La propuesta planteada consistía en desarrollar un proceso de doble oxidación de alilaminas vía la oxidación C-H (posición alílica) en **E** seguida de la epoxidación del doble enlace en el intermediario **F**; de modo secuencial (*Esquema 9*).



**Esquema 9.** Estrategia de doble oxidación secuencial para obtener de  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas a partir de alilaminas.

Al establecer las condiciones de reacción se descartaron aquellos métodos de oxidación de aminas a las correspondientes amidas que operan en presencia de metales de transición por considerarlos procesos no amigables con el ambiente.<sup>23</sup> Buscando metodologías de oxidaciones alílicas se encontró el trabajo reportado por Salvador y Silvestre; en el que emplean clorito de sodio en combinación con *t*-butilhidroperóxido (TBHP) y logran oxidar las posiciones bencílicas y alílicas de olefinas a las correspondientes cetonas.<sup>24</sup> El interés en la utilización del clorito de sodio como agente oxidante ha ido aumentando a lo largo del tiempo, sobre todo por su bajo costo y porque con su uso se evita el empleo de metales pesados; siendo un compuesto menos agresivo con el medio ambiente. Desafortunadamente, la oxidación alílica del compuesto modelo **15** en estas condiciones de reacción no procedió (**Esquema 10**).

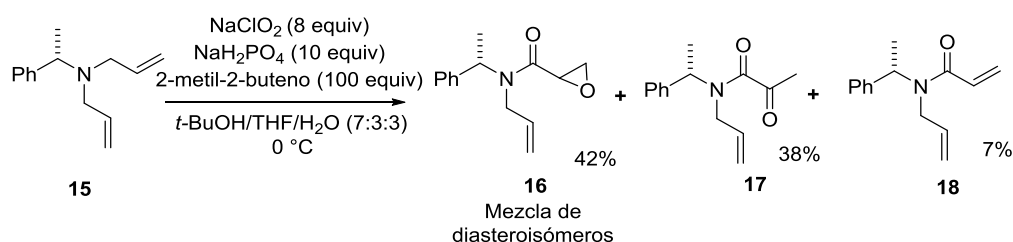


**Esquema 10.** Ensayo de la oxidación C-H de (S)-**15** empleando las condiciones de Salvador y Silvestre.

Teniendo en mente que el uso de clorito de sodio como agente oxidante era una buena elección (especialmente por ser un reactivo barato y amigable con el ambiente) se

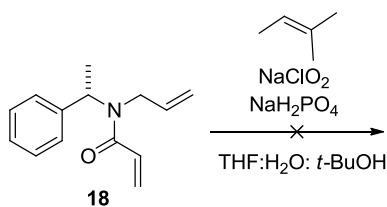


exploraron las condiciones de reacción descritas por Pinnick en la oxidación de aldehídos a ácidos carboxílicos.<sup>1</sup> Esta oxidación emplea clorito de sodio en presencia de un agente captador de cloro y tiene lugar en un pH ligeramente ácido debido a que el poder oxidante del clorito de sodio se acentúa en disoluciones ácidas. Por tal motivo, la dialilamina **15** se trató con fosfato monosódico en presencia y ausencia de 2-metil-2-buteno como captador de cloro, lográndose obtener de manera inesperada a la epoxiamida **16** (como una mezcla inseparable de diastereoisómeros) y la cetoamida **17** en casi cantidades equimolares, así como trazas de la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada **18** (*Esquema 11*).



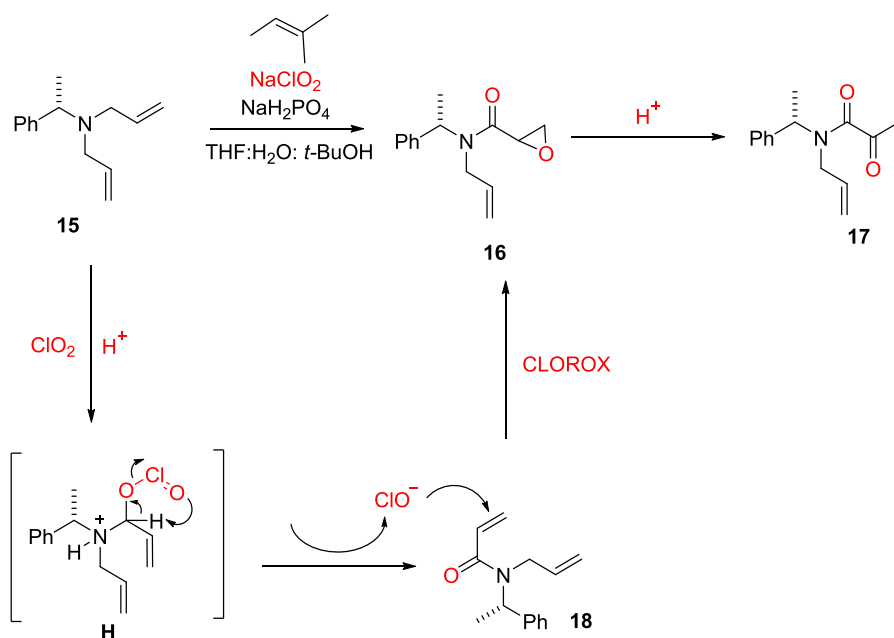
*Esquema 11. Compuestos obtenidos de la oxidación selectiva de alilamina 15.*

Otro resultado interesante es que solamente un grupo alilo se oxidó, lo que sugiere que las alilaminas, y no las alilamidas, son sometidas a la oxidación con clorito de sodio en medio ácido. Para probar este hecho, la alilamida **18** se hizo reaccionar bajo las mismas condiciones que la amina **15** y transcurridas 20 horas no se observó la formación del producto de oxidación, permaneciendo la materia prima de partida sin cambios (*Esquema 12*).



*Esquema 12. Ensayo de oxidación C-H de la alilamida 18 con  $\text{NaClO}_2$ .*

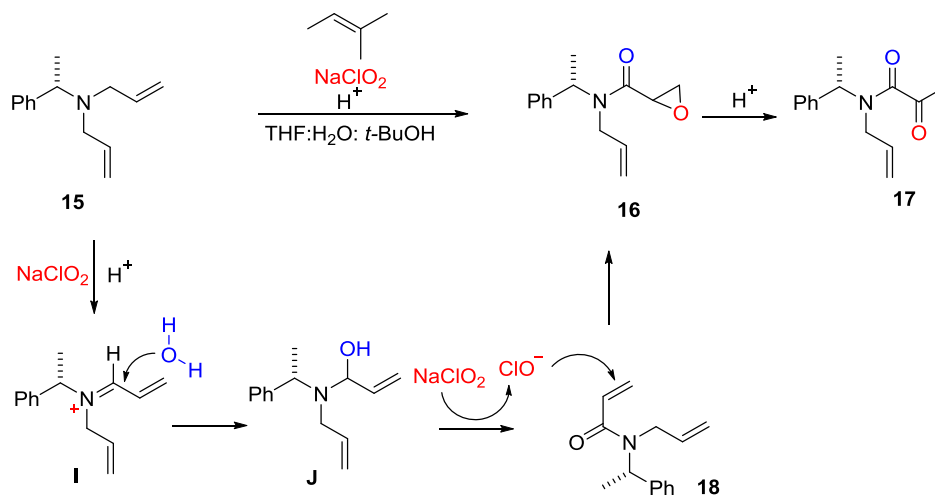
Con los resultados obtenidos se propuso que la reacción procedía a través de la producción *in situ* de dióxido de cloro  $\text{ClO}_2$  a partir de  $\text{NaClO}_2$  en medio ácido. El  $\text{ClO}_2$  se inserta en la posición alílica presumiblemente de forma radicalaria y genera el intermediario **H**; la eliminación de ácido hipocloroso da lugar a formación de la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada, gracias a la formación *in situ* del ión hipoclorito se epoxida el doble enlace desactivado de **18** y se produce la amida glicídica **16** como una mezcla inseparable de diastereoisómeros. Finalmente la cetoamida **17** se forma a través de la isomerización catalizada en medio ácido de la epoxiamida **16**. La conversión del compuesto **18** a **16** se corroboró empleando hipoclorito obtenido del blanqueador Clorox (*Esquema 13*).



*Esquema 13. Curso de reacción propuesto para la oxidación tándem de alilamina 15.*

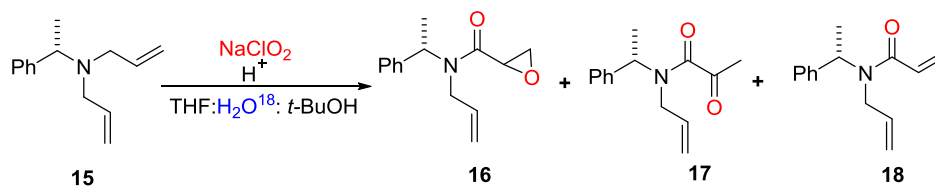
Un curso de la reacción alternativo podría ser que la reacción proceda según el *Esquema 14* a través del intermediario **I**, (como en el caso de las  $\alpha$ -oxidaciones de aminas con metales de transición).<sup>25</sup> El ataque nucleofílico del agua sobre el ión iminio genera la carbinolamina **J** la cual experimenta la oxidación a la amida  $\alpha,\beta$ -insaturada **18** con  $\text{NaClO}_2$ . El ión

hipoclorito que se genera *in situ* por la reducción del NaClO<sub>2</sub> epoxida el doble enlace desactivado y produce la epoxiamida **16**. En el medio ácido la epoxiamida **16** se isomeriza al correspondiente compuesto carbonílico **17**.



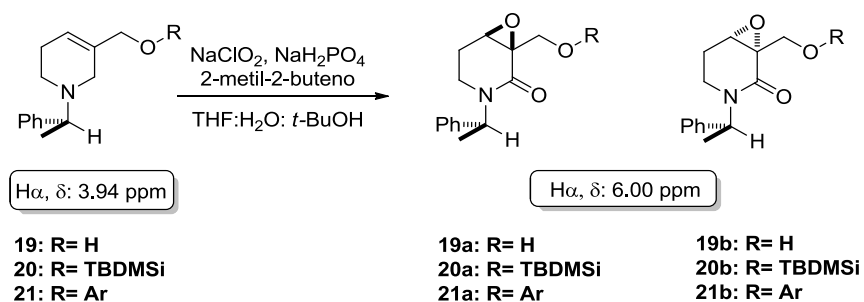
**Esquema 14.** Curso de reacción propuesto para la oxidación tandem de alilamina **15**,  
vía formación del ión iminio.

Para averiguar la procedencia del oxígeno se realizó un experimento de marcaje isotópico con H<sub>2</sub>O<sup>18</sup> enriquecida en un 97%. Dado que el intercambio isotópico entre el agua y el clorito es menor a 0.3% o no es medible en disoluciones neutras o ligeramente ácidas<sup>26</sup> es posible interpretar los resultados de forma inequívoca: si en el producto se incorpora O<sup>18</sup> la fuente de oxígeno sólo puede ser agua. Los tres productos de oxidación (**16-18**) se analizaron por espectrometría de masas y mostraron que no se incorporó ningún átomo de oxígeno-18 (**Esquema 15**); por lo tanto ninguno de los átomos de oxígeno que se incorpora proviene del agua sino del clorito de sodio y en consecuencia el mecanismo más probable es el primero.



**Esquema 15.** Ensayo de oxidación C-H de la alilamina **15** con  $\text{NaClO}_2$ , empleando  $\text{H}_2\text{O}^{18}$ .

Para vislumbrar los alcances del método se prepararon una serie de alilpiperidinas (*S*)-**19** a (*S*)-**21** que sirvieron para confirmar que la oxidación ocurre selectivamente en la posición alílica adyacente al nitrógeno, para examinar la estabilidad del *N*-heterociclo y la compatibilidad de grupos funcionales comunes y además porque eventualmente se pueden utilizar en la síntesis de alcaloides (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Oxidación de las alilpiperidinas (*S*)-**19** a (*S*)-**21**.

Al probar nuestro método con estos sustratos observamos que todas las alilaminas (*S*)-**19** a (*S*)-**21** se convertían exclusivamente en sus correspondientes 2,3-epoxiamidas en rendimientos que van de moderados a buenos.

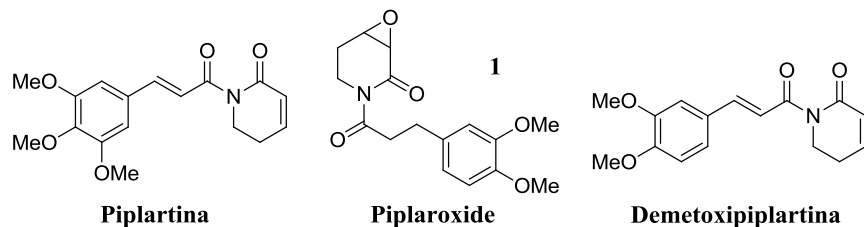
## 2. Importancia de los alcaloides piperidínicos que contienen epoxi- $\delta$ -lactámas

Las hormigas corta hojas son clasificadas una peste a lo largo de las zonas tropicales y subtropicales del continente americano ya que éstas infringen gran daño en una gran variedad de especies de plantas de agricultura, pues son capaces de defoliar una amplia variedad de especies de plantas, incluidos los cultivos, y estimaciones realizadas por los científicos que estudian la especie sugieren que, en el territorio de una colonia *Atta cephalotes*, entre el 13% y el 20% de crecimiento de nuevas plantas cada año son cortadas y retiradas por estas hormigas (**Figura 3**).<sup>27</sup>



**Figura 3.** Hormiga corta hojas *Atta cephalotes*.<sup>28</sup>

Wiemer y colaboradores realizaron estudios sobre plantas nativas americanas que son evitadas por este tipo de hormigas con el objetivo de identificar productos naturales con actividad repelente de hormigas. Uno de sus estudios realizados sobre la especie *Piper tuberculatum* (*Piperaceae*) resultó en la identificación de tres derivados de ácidos cinámicos con importantes actividad repelente de la hormiga *Atta cephalotes* (**Figura 4**).<sup>29</sup>



**Figura 4.** Derivados ácidos cinámicos aislados de *Piper tuberculatum*.

Wiemer y su equipo de trabajo encontraron que el alcaloide piplartina presentaba significativa repelencia de hormigas en elevadas concentraciones; pero que, a pesar de encontrarse de manera menos abundante en la planta analizada, la piplaroxide y demetoxipiplartina demostraron jugar un rol mucho más significativo en las defensas naturales de la planta contra el ataque de las hormigas corta hojas.

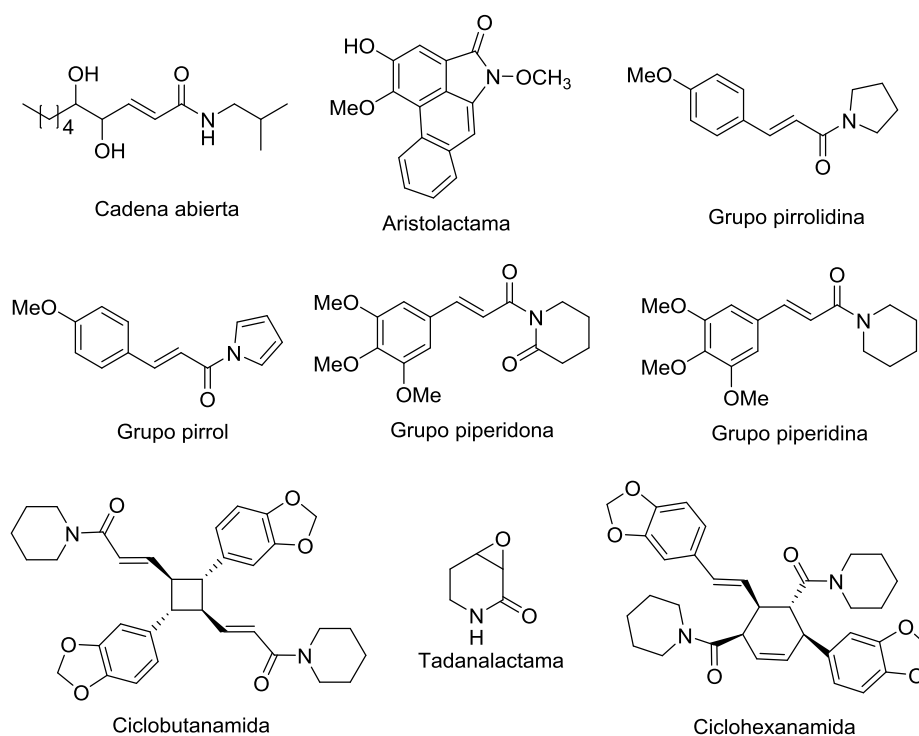
En cuanto a la (-)-tadanalactama se caracterizó química y biológicamente por primera vez por Cardelina y colaboradores<sup>8</sup> en 1994. El núcleo de la molécula es una epoxi- $\delta$ -lactama muy común en varios alcaloides anti-repelentes. El compuesto se aisló de la esponja *Tedania ignis*, pero en 2007 Lago<sup>30</sup> y colaboradores reportaron la separación y caracterización de la (-)-tadanalactama de las hojas de *Piper crassinervium*.

*Cladosporium* es una clase de hongo, siendo los más comunes el *elatum*, *herbarum*, *sphaerospermum* y *cladosporioides*, encontrándose en ocasiones en altas concentraciones en el aire. *Cladosporium* puede hallarse en el interior del refrigerador, en los depósitos de agua y comúnmente en los revestimientos de líneas de fibra de vidrio. Las especies de *cladosporium* pueden causar micosis y más comúnmente son causantes de asma extrínseca (hipersensibilidad tipo I). Síntomas agudos incluyen edema y bronquiospasmos, y casos crónicos pueden presentar enfisema pulmonar. Efectos en la salud incluyen alergias, infecciones micóticas, infecciones de ojos y piel, lesiones de cromoblastomicosis, onicomycosis, sinusitis e infecciones pulmonares.<sup>31</sup>

La (-)-tadanalactama se empleó en ensayos para medir la actividad antifúngica contra la *C. cladosporioides* y *C. sphaerospermum*, mostrando claras zonas de inhibición contra estas especies. Este compuesto presentó 1  $\mu$ g como mínima cantidad requerida para la inhibición

del crecimiento fúngico de *C. cladosporioides* y *C. sphaerospermum*, cantidad igual a la observada con los ensayos con Nistatina y Miconazol.<sup>30</sup>

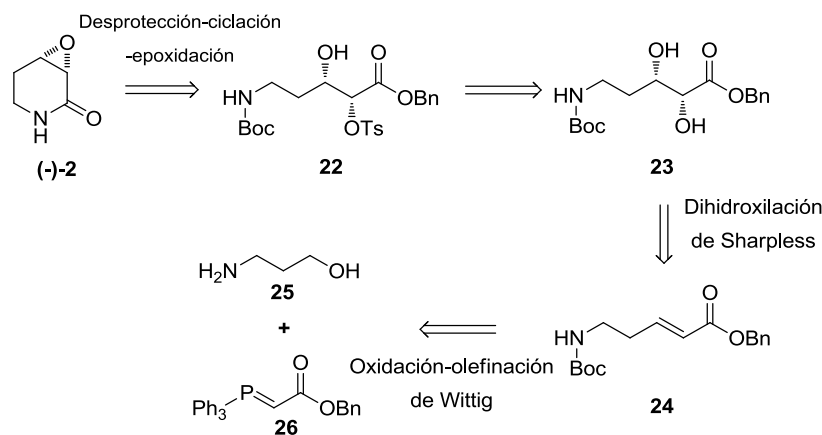
*Piper* es el género más grande en la familia *Piperaceae*, que incluye a más de 1000 especies.<sup>32</sup> Este género se conoce por producir compuestos con actividad insecticida, aunque diversas propiedades son atribuidas a este género como lo son: anticancerígenas, anti-inflamatorias, antioxidantes, antimicrobianas, herbicidas, entre otras. Entre las principales clases de compuestos naturales, las amidas aisladas del género *Piper* presentan una amplia diversidad estructural (**Figura 5**).<sup>33</sup>



**Figura 5.** Diversidad estructural de amidas.

### 3. Síntesis total de la Tadanalactama

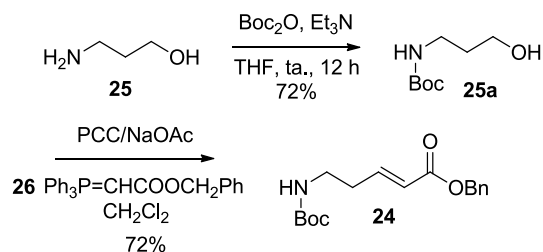
Hasta donde se sabe, existen un par de síntesis reportadas de la tadanalactama, la cual es una cis-3,4-epoxi-2-piperidona con una prometedora actividad antifúngica. En 2009 Tilve<sup>34</sup> reportó la primera síntesis total de la (-) y (+)-tadanalactama. La síntesis de la tadanalactama por Tilve está basada en la lactamización-epoxidación de la amida **22** que proviene de una dihidroxilación asimétrica de Sharpless sobre el  $\delta$ -aminoéster  $\alpha,\beta$ -insaturado **24**, mismo que proviene de la reacción tándem de oxidación-olefinación de Wittig del amino-alcohol **25** (*Esquema 17*).



*Esquema 17. Retrosíntesis de (-)-2 propuesta por Tilve.*

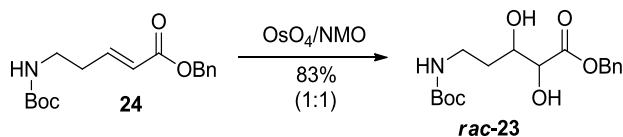
La *N*-protección del 3-amino-1-propanol **25** con *Dt*BDC se realizó con un 72% de rendimiento. Mientras que la subsecuente reacción oxidación-Wittig tándem empleando PCC en NaOAc y el iluro de fosforo **26** se efectuó en un rendimiento similar, formándose exclusivamente la olefina *E* (*Esquema 18*).





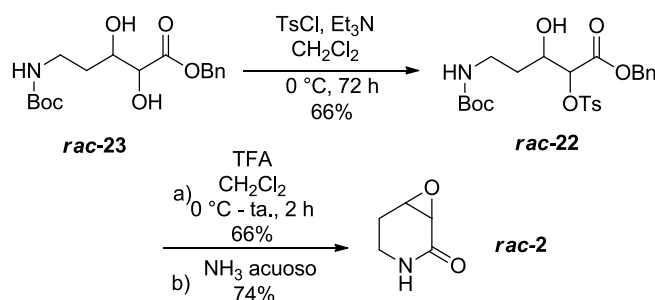
*Esquema 18. Síntesis del éster insaturado 22.*

La dihidroxilación *cis* del éster  $\alpha, \beta$ -insaturado **24** con  $\text{OsO}_4$  y NMO dio el racemato dihidroxiéster *rac-23*, en un rendimiento del 83%, el cual se empleó para probar la viabilidad de la ruta propuesta (*Esquema 19*).



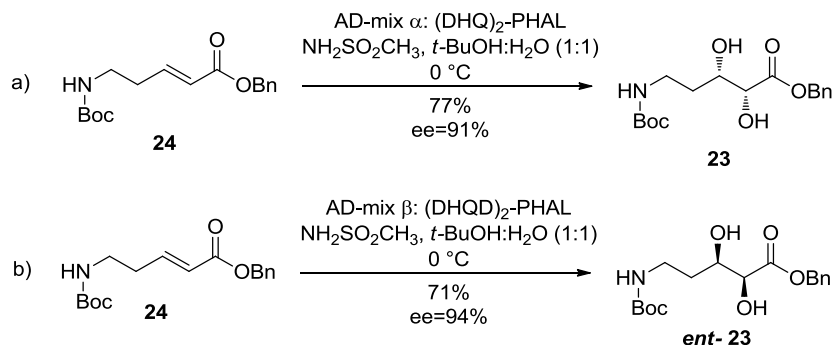
*Esquema 19. Síntesis del rac-dihidroxiéster.*

La monotosilación regioselectiva con  $\text{TsCl}$  en la posición 2 del compuesto *rac-23* fue efectuada en un rendimiento del 66%. La conversión del éster tosilado *rac-22* al *rac-2* requería de una *N*-desprotección, seguida por la correspondiente ciclación a la lactama y la epoxidación por el desplazamiento nucleofílico del grupo tosilo. Esta conversión se obtuvo con una estrategia “one-pot” empleando TFA como promotor de la desprotección Boc-lactamización y la subsecuente epoxidación impulsada por un medio acuoso básico de amoníaco, se efectuó en un rendimiento del 74% (*Esquema 20*).



**Esquema 20.** Síntesis del *rac-2*.

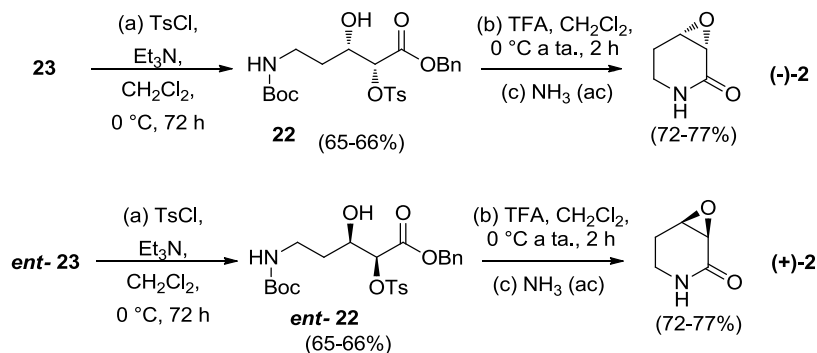
Una vez que Tilve y colaboradores tenían asegurada la ruta sintética, se enfocaron en la obtención de la tadanalactama de forma enantioselectiva, empleando la dihidroxilación asimétrica de Sharpless para generar los centros estereogénicos. Para ello, primeramente el éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **24** se trató con el catalizador AD-mix  $\alpha$  para preparar el diol **23** en un 77% de rendimiento y un ee del 91%. Mientras que el diol *ent-23* se preparó empleando el catalizador AD-mix  $\beta$  obteniéndose en un 94% de ee y un rendimiento del 71% (**Esquema 21**).



**Esquema 21.** Dihidroxilación asimétrica de Sharpless para preparar los dioles **23** y *ent-23*.

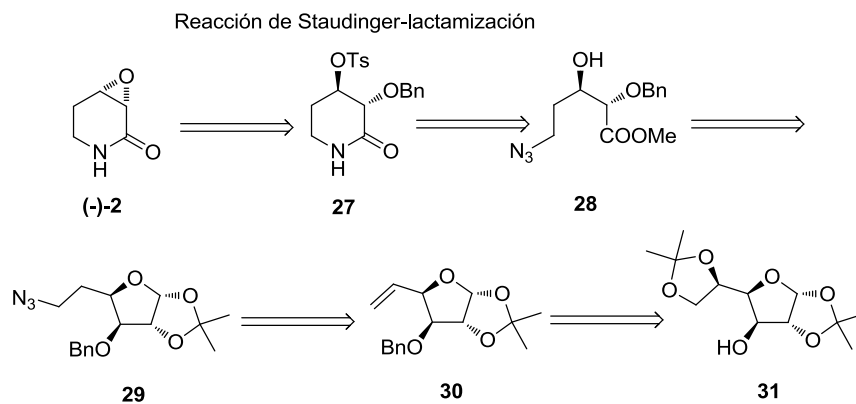
La monotosilación de los dioles *ent-23* y **23**, se efectuó en las mismas condiciones empleando TsCl obteniéndose los correspondientes monotosilados *ent-22* y **22** en rendimientos entre 65 y 66%. Para completar la síntesis asimétrica, los pasos de desprotección, ciclación y epoxidación de los compuestos *ent-22* y **22** se realizaron

empleando TFA seguida por amoniacos acuoso para dar la (-)-tadanalactama (-)-**2** y la (+)-tadanalactama (+)-**2** en un rendimiento del 72 al 77% (*Esquema 22*).



*Esquema 22. Síntesis de la (-)-tadanalactama (-)-**2** y la (+)-tadanalactama (+)-**2**.*

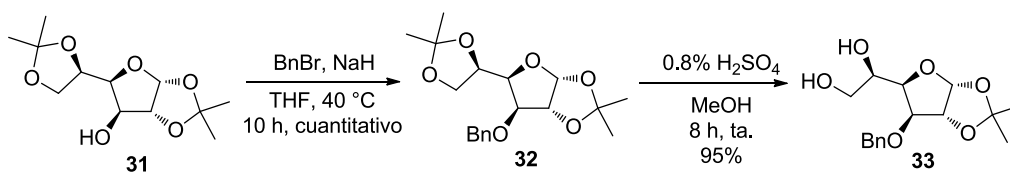
Cinco años después, en 2014, Nagarapu y colaboradores<sup>35</sup> reportaron la síntesis total *estereoselectiva* de la (-)-tadanalactama usando la poza quiral (*chiral pool*) como fuente de quiralidad. La construcción del anillo piperidínico estuvo basada en la formación del  $\delta$ -azida-éster **28** debidamente sustituido, con el que se llevó a cabo una reacción de Staudinger para producir **27** (*Esquema 23*).



*Esquema 23. Retrosíntesis de (-)-**2** propuesta por Nagarapu.*

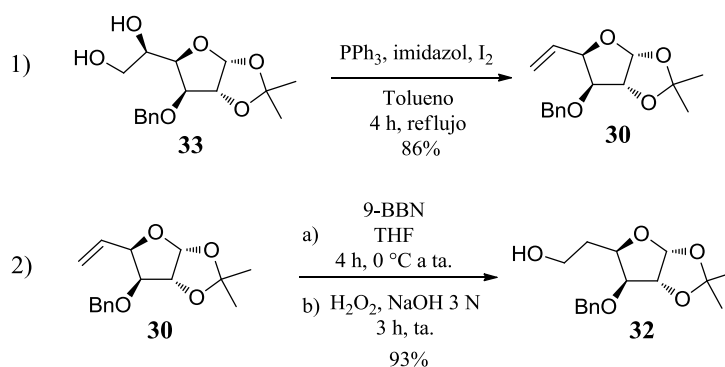
La síntesis inició con la remoción del grupo isopropilideno en C4-C5.

Nagarapu y su equipo de investigación inició la síntesis bencilando el grupo hidroxilo de **31** con BnBr en presencia de NaH, seguida de una desprotección en C5-C6 regioselectiva con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 0.8% obteniéndose el compuesto **33** en un 95% de rendimiento (*Esquema 24*).



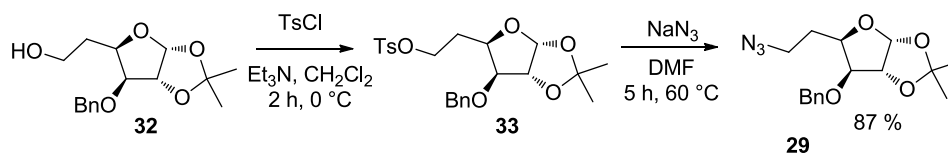
*Esquema 24. Preparación del compuesto 33.*

La eliminación reductiva del compuesto **33** para dar **30** se realizó empleando iodo, PPh<sub>3</sub> e imidazol en un rendimiento del 86%. La hidroboración de **30** con 9-BBN, produjo regioselectivamente la adición de borano en la posición C-6, el cual inmediatamente se oxidó con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para obtenerse el correspondiente alcohol primario **32** (*Esquema 25*).



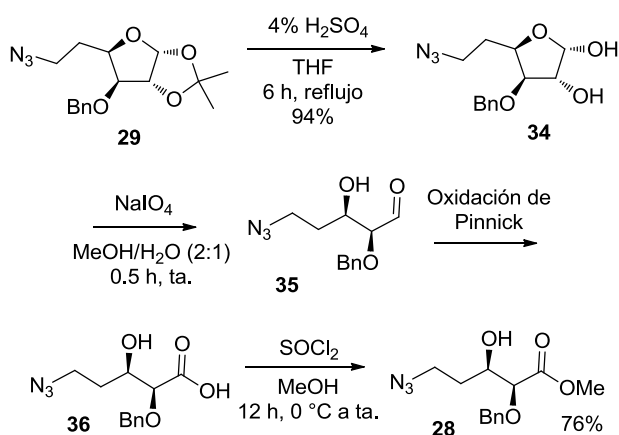
*Esquema 25. Obtención de 1) olefina 30, 2) alcohol primario 32.*

Para incorporar el grupo azida se convirtió al alcohol primario **32** en el derivado tosilado que es un mejor grupo saliente, y posteriormente se trató con azida de sodio (*Esquema 26*).



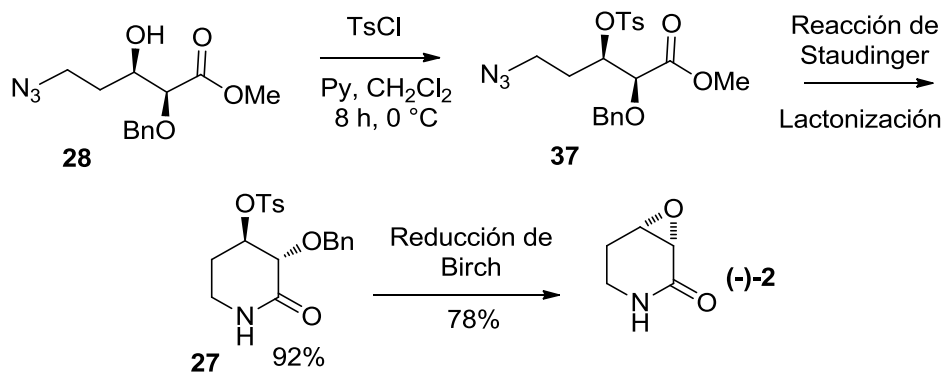
*Esquema 26. Preparación del compuesto 32.*

La desprotección de C1-C2- con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  al 4% generó el diol **34**, el cual después de una reacción de deshomologación con  $\text{NaIO}_4$  produjo al aldehído **35** que se oxidó al correspondiente ácido carboxílico empleando  $\text{NaClO}_2$  (oxidación de Pinnick), y se esterificó con metanol, obteniéndose al éster **28** en un 76% de rendimiento (*Esquema 27*).



*Esquema 27. Obtención de diol 34 y éster 28.*

La tosilación del alcohol secundario en **28**, seguida de la reducción del grupo azida vía una reacción de Staudinger produjo la lactama **27** en un 92% de rendimiento. Como paso final en esta ruta, Nagarapu sometió a la lactama **27** a una *O*-desbencilación usando litio en amoníaco acuoso. El amonio presente en el medio de reacción facilita la formación del epóxido, formando así la (-)-tadanalactama en un 78% de rendimiento (*Esquema 28*).



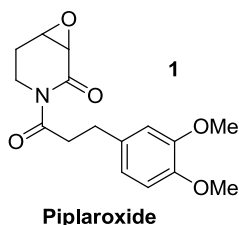
*Esquema 28. Preparación de la lactama 25 y obtención de la (-)-tadanalactama.*

Con la necesidad de desarrollar nuevas metodologías sintéticas que ofrezcan alternativas de síntesis a un menor costo económico y ambiental, el objetivo de nuestro grupo de investigación se extiende a la aplicación de la oxidación tándem de aminas alílicas terciarias en la síntesis de ambos enantiómeros de la tadanalactama y la piplaroxide de forma sustentable, que atiende las preocupaciones económicas y ambientales que demanda nuestra sociedad.

### III. OBJETIVOS

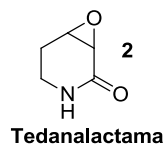
#### 1. Objetivo general

- Realizar la primera síntesis total de ambos enantiómeros de la Piplaroxide empleando el método de doble oxidación tándem de aminas alílicas terciarias con  $\text{NaClO}_2$ .



#### 2. Objetivos particulares

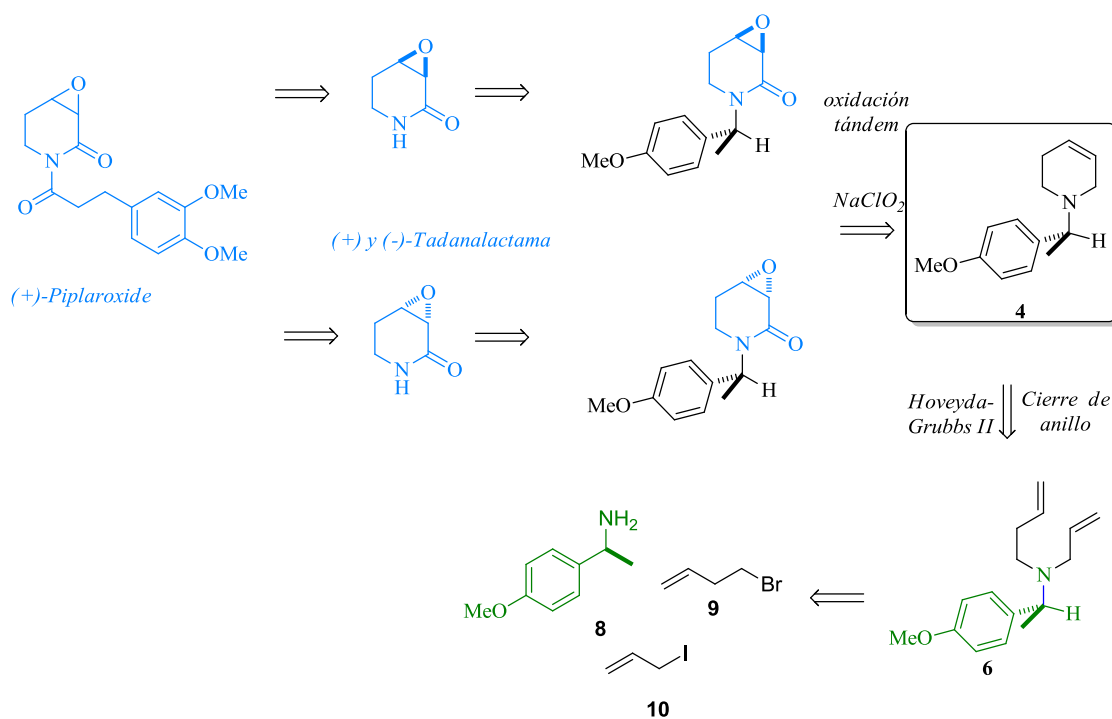
- Evidenciar la utilidad de la oxidación tándem con  $\text{NaClO}_2$  en la síntesis de  $\alpha,\beta$ -epoxiamidas.
- Obtener las moléculas (+) y (-)-Tadanalactamas, piperidonas precursoras de la moléculas objetivo.



- Dar a conocer la primera ruta sintética de la Piplaroxide.

## IV. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El núcleo de la Piplaroxide y la Tadanalactama es una 2,3-epoxiamida, misma que se prepararía vía la oxidación de alilpiperidina **4** con clorito de sodio como reacción clave. La construcción del anillo piperidino **4** se llevaría a cabo mediante una reacción de metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Hoveyda-Grubbs II y se empleará a la (*S*)-*p*-metoxi metilbencilamina [(*S*)-*p*-MFEA] **8** (*Esquema 29*) como fuente de nitrógeno y auxiliar quiral que permitan la separación cromatográfica de los respectivos estereoisómeros.

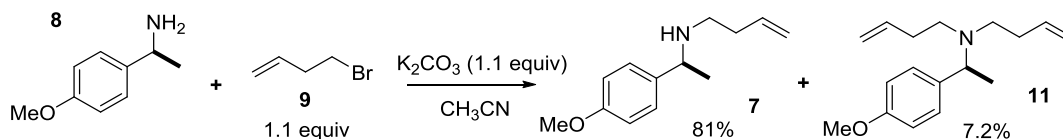


*Esquema 29. Retrosíntesis planteada para la preparación de la (+) y (-)-Piplaroxide aplicando la oxidación tándem con  $\text{NaClO}_2$ .*

La síntesis de la moléculas objetivo se inició con la monoalquilación de la amina quiral primaria la (*S*)-*p*-MFEA **8**, la cual se hizo reaccionar a reflujo con el halogenuro de alquilo 4-bromo-1-buteno **9**, empleando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y  $\text{CH}_3\text{CN}$  como disolvente en condiciones anhidras

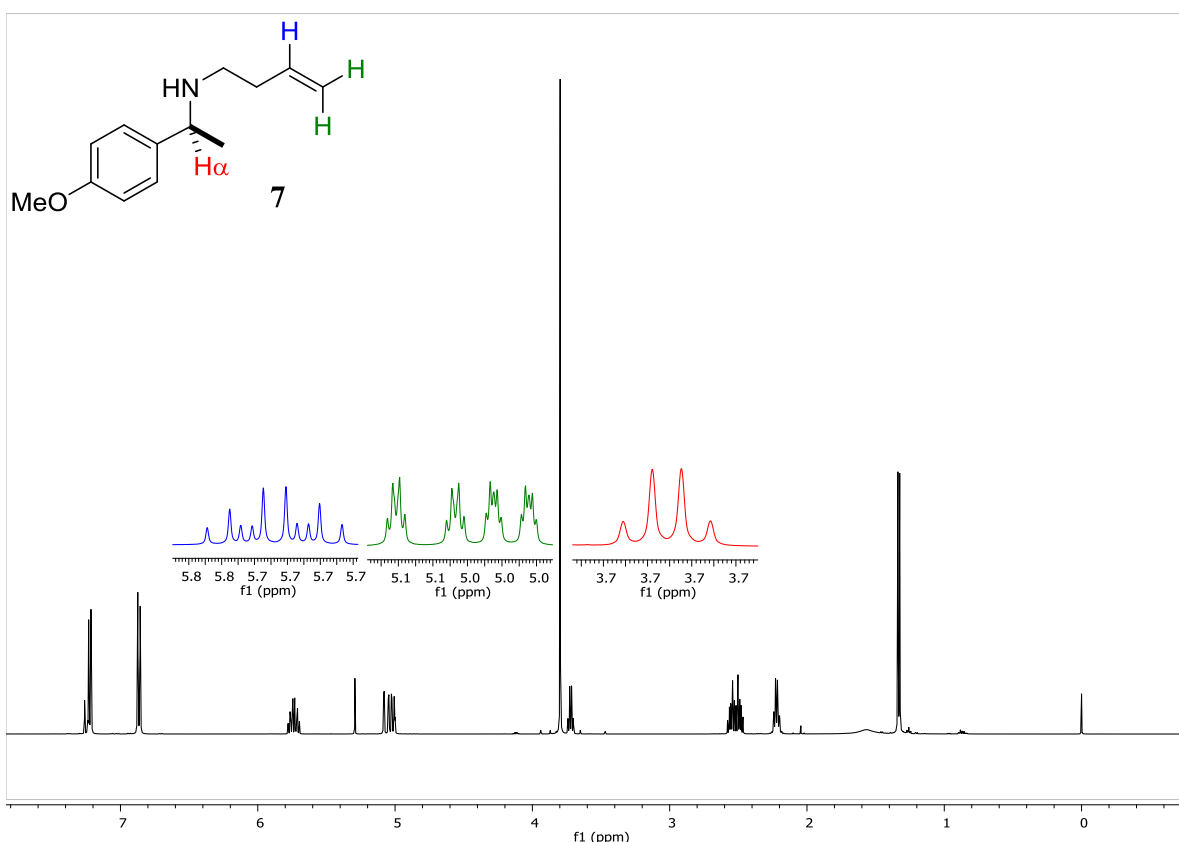


durante 6 horas obteniéndose un rendimiento del 81% del compuesto **7**, así como subproducto el compuesto dialquilado **11** (*Esquema 30*).



*Esquema 30. Síntesis de la amina secundaria 7*

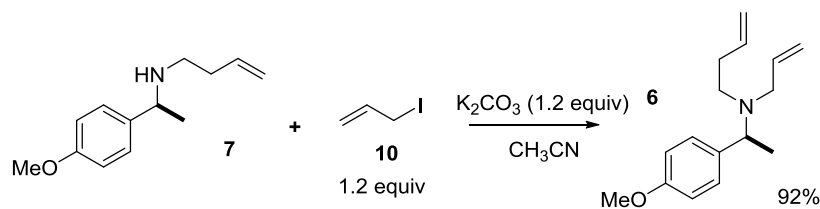
En el espectro RMN de  $^1H$  de la amina **7** se puede observar la presencia de las señales características a los hidrógenos vinílicos en 5 y 5.7 ppm, así como la señal cuádruple correspondiente al  $H_\alpha$  de la *p*-MFEA en 3.7 ppm (*Figura 6*).



*Figura 6. Espectro de RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 MHz) de 7*

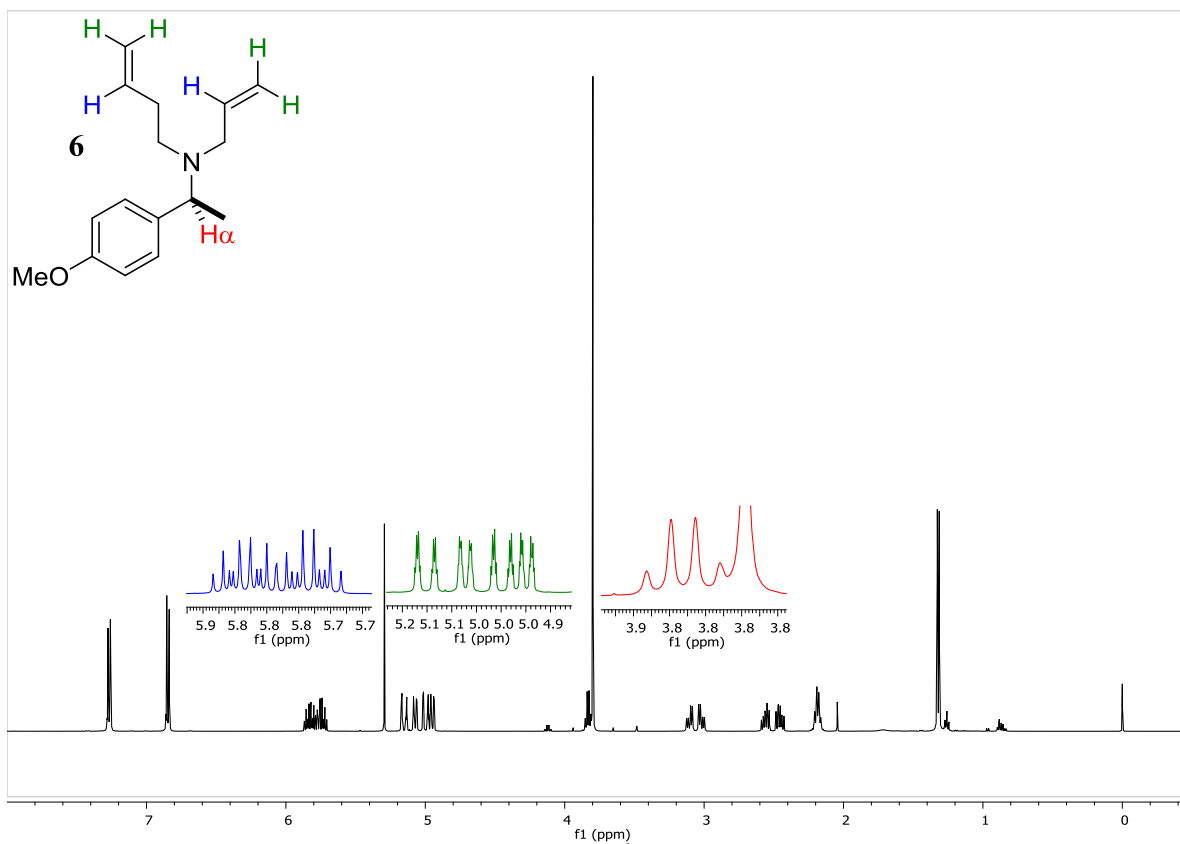
La obtención del compuesto **6** se hizo mediante una reacción  $S_N2$  de la amina secundaria **7** sobre el carbono 3 del 3-iodo-1-propeno **10**, empleando  $K_2CO_3$  y  $CH_3CN$  a temperatura

ambiente durante 1.5 h en condiciones anhidras obteniéndose un rendimiento del 92% (*Esquema 31*).



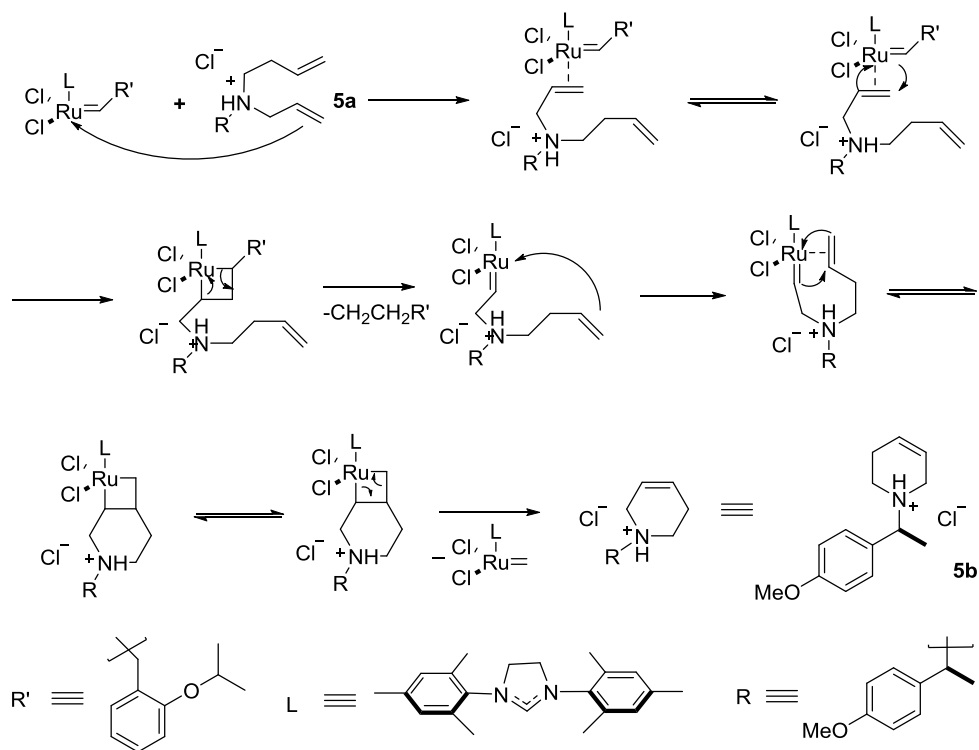
*Esquema 31. Síntesis de la amina terciaria 6*

La confirmación de la obtención de la amina terciaria **6** se observó en el espectro RMN  $^1H$  el juego de señales correspondientes a los hidrógenos vinílicos, así como para los hidrógenos alílicos cercanos al heteroátomo (*Figura 7*).



*Figura 7. Espectro de RMN de  $^1H$  ( $CDCl_3$ , 500 MHz) de **6**.*

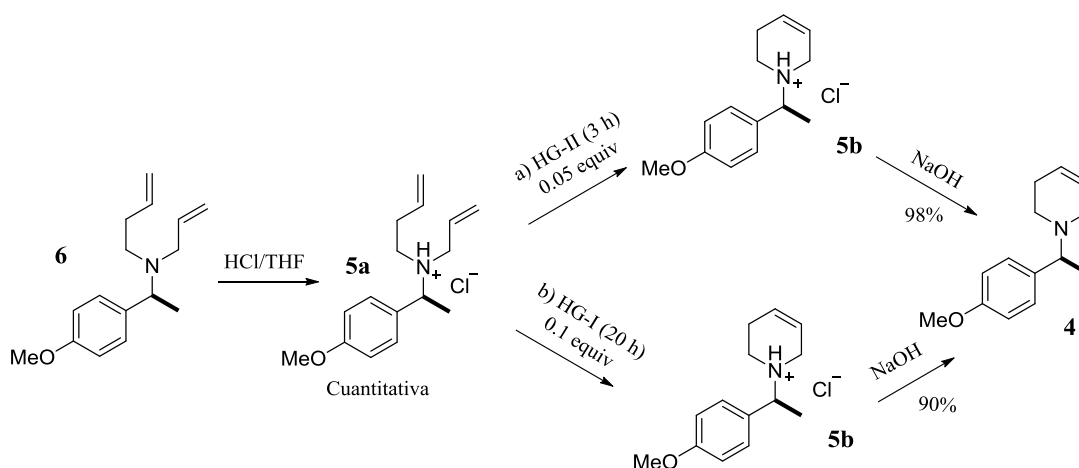
Estudios realizados por Grubbs y colaboradores para la ciclación de dienos amino mostraron que ésta no era posible llevarla a cabo empleando un catalizador de rutenio, sin embargo, encontraron que la metátesis de cierre de anillos podía efectuarse empleando las sales cuaternarias correspondientes.<sup>36</sup> Por ello, la formación del anillo piperidínico **4** se efectuó con las sales de amonio de la amina **6**, ya que estas evitan que surja esta interacción al encontrarse este par electrónico formando un enlace con un hidrógeno y de esta manera permitir que la nube electrónica de algún doble enlace ceda densidad electrónica  $\pi$  a un orbital del metal d orientado en simetría  $\sigma$ , el cual se encuentra orientado hacia la nube electrónica del sistema  $\pi$  olefínico, y el metal a su vez retrodone densidad electrónica a un orbital  $\pi^*$  de la olefina mediante alguno de sus orbitales d ocupados,<sup>37,38</sup> favoreciendo la interacción entre el catalizador y la amina, la que a su vez seguida de una serie de reordenamientos originaría el anillo de seis miembros correspondiente (*Esquema 32*).



*Esquema 32. Mecanismo de metátesis de 5a para el anillo piperidínico 5b.*

Por ello, para llevar a cabo la formación del anillo piperidínico **4**, decidimos convertir a la amina **6** a la sal de amonio con HCl 5N en THF; y después llevar a cabo la reacción de metátesis de cierre de anillo con el catalizador de Hoveyda-Grubbs II. Como el medio es fuertemente ácido, lo natural es que el anillo piperidínico recién formado se encontrara en su forma de clorhidrato por lo que se trató a la mezcla de reacción con NaOH para la liberación de la alilpiperidina **4**. El rendimiento obtenido de **4** fue del 98%.

La obtención del ciclo también se intentó realizar mediante el uso del catalizador de Hoveyda-Grubbs-I, esperando obtener resultados similares, con la idea de realizar el cierre de anillo con un catalizador más accesible económicamente. Siguiendo el mismo protocolo, la reacción de metátesis de cierre de anillo ocurrió en un tiempo de reacción de 20 horas obteniendo un rendimiento del 90% (*Esquema 33*).



*Esquema 33. Síntesis del anillo piperidínico **4** mediante una reacción de metátesis.*

El espectro de resonancia de la alilpiperidina **4** mostró la desaparición del juego de señales de los hidrógenos vinílicos terminales y la aparición de las señales representativas de los hidrógenos vinílicos de un ciclo piperidínico en el compuesto **4** (*Figura 8*).

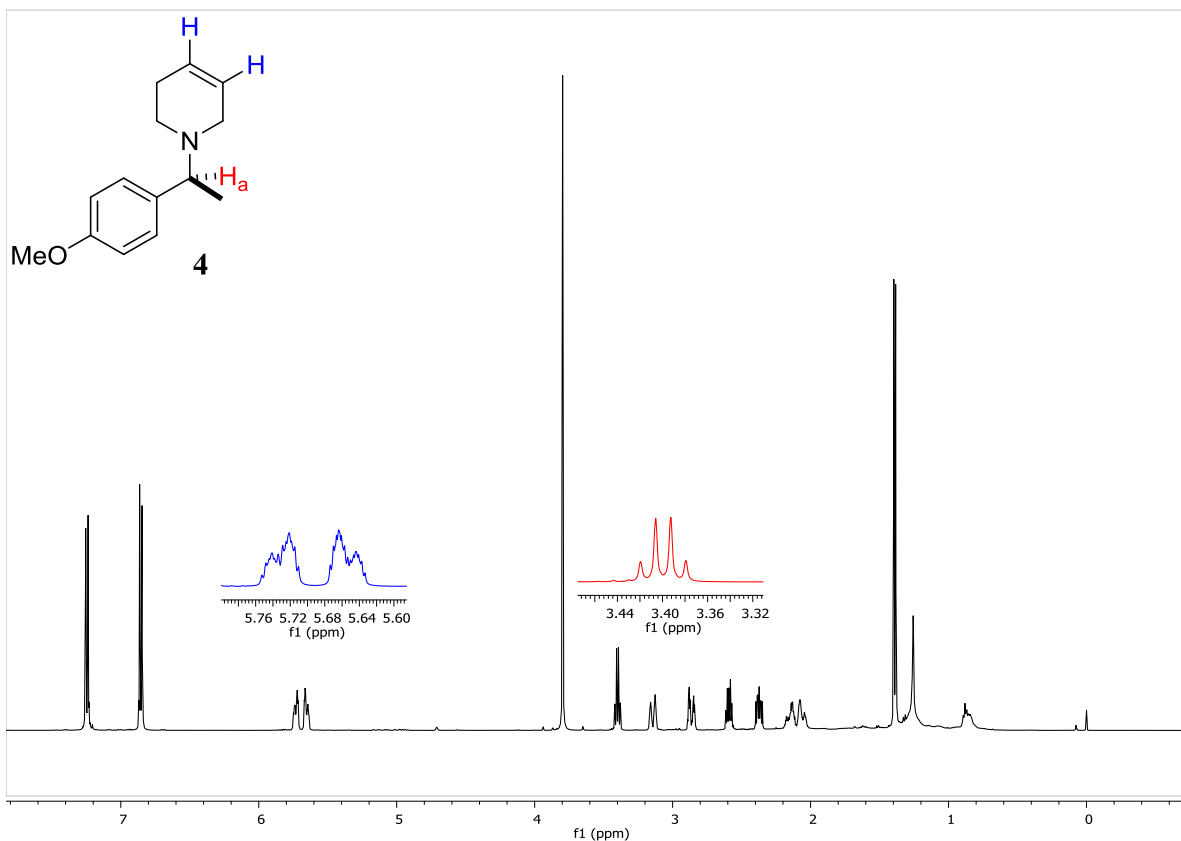
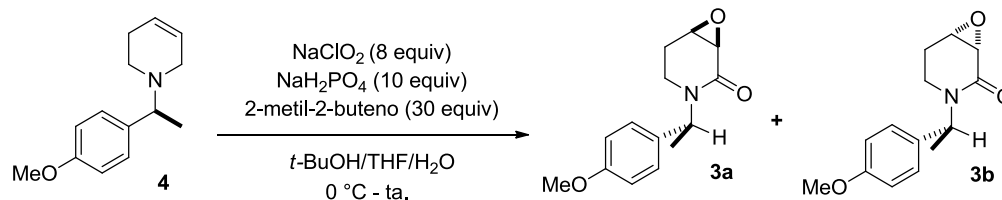


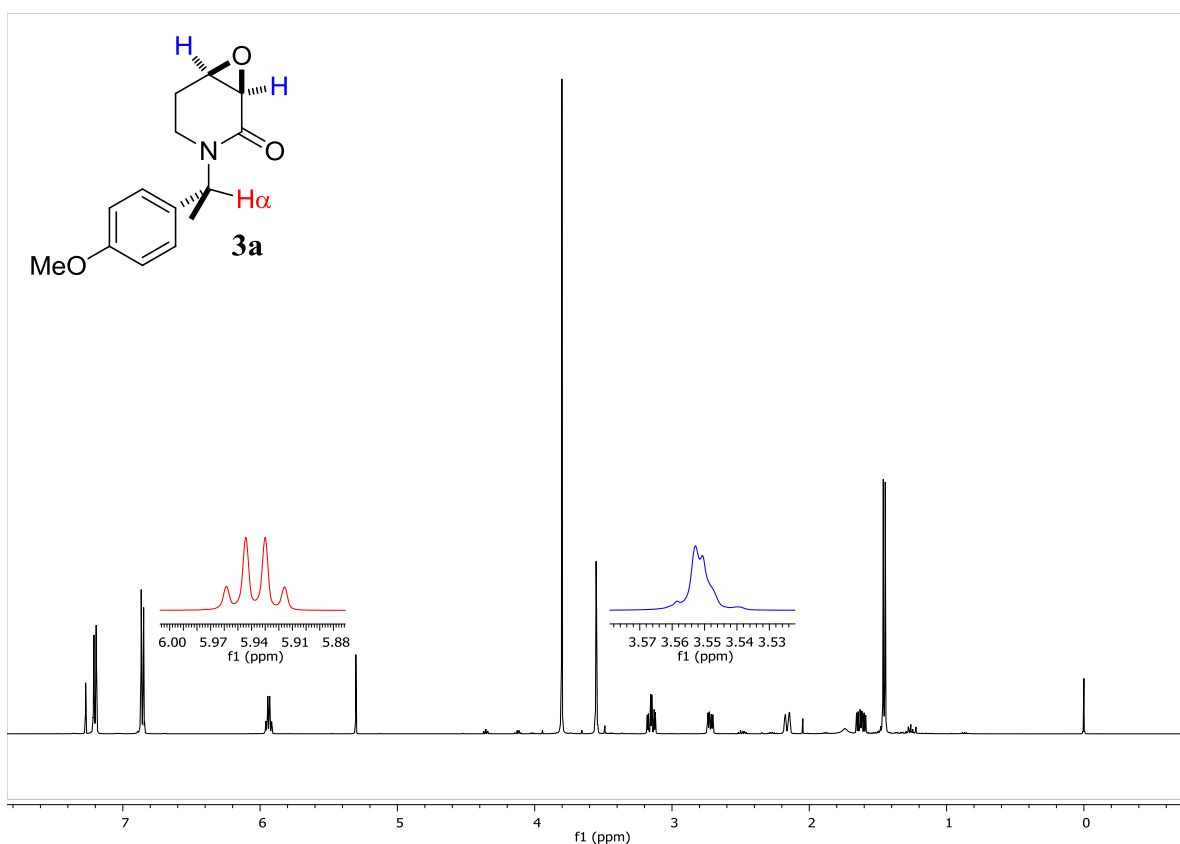
Figura 8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **4**.

La oxidación C-H del ciclo/epoxidación del doble enlace de esta amina terciaria **4** con  $\text{NaClO}_2$ , se realizó en las condiciones reportadas por nuestro equipo de trabajo; utilizando 2-metil-2-buteno como captador de cloro y para proporcionar un medio moderadamente ácido se empleó  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , en una mezcla de disolventes *t*-BuOH/THF/ $\text{H}_2\text{O}$  (7:3:3 por mmol de materia prima) de 0 °C a temperatura ambiente en agitación durante 12 horas, obteniéndose un rendimiento del 69.3% con una relación diastereoisomérica obtenida por RMN  $^1\text{H}$  de **3a:3b** (1:0.8) (*Esquema 34*).

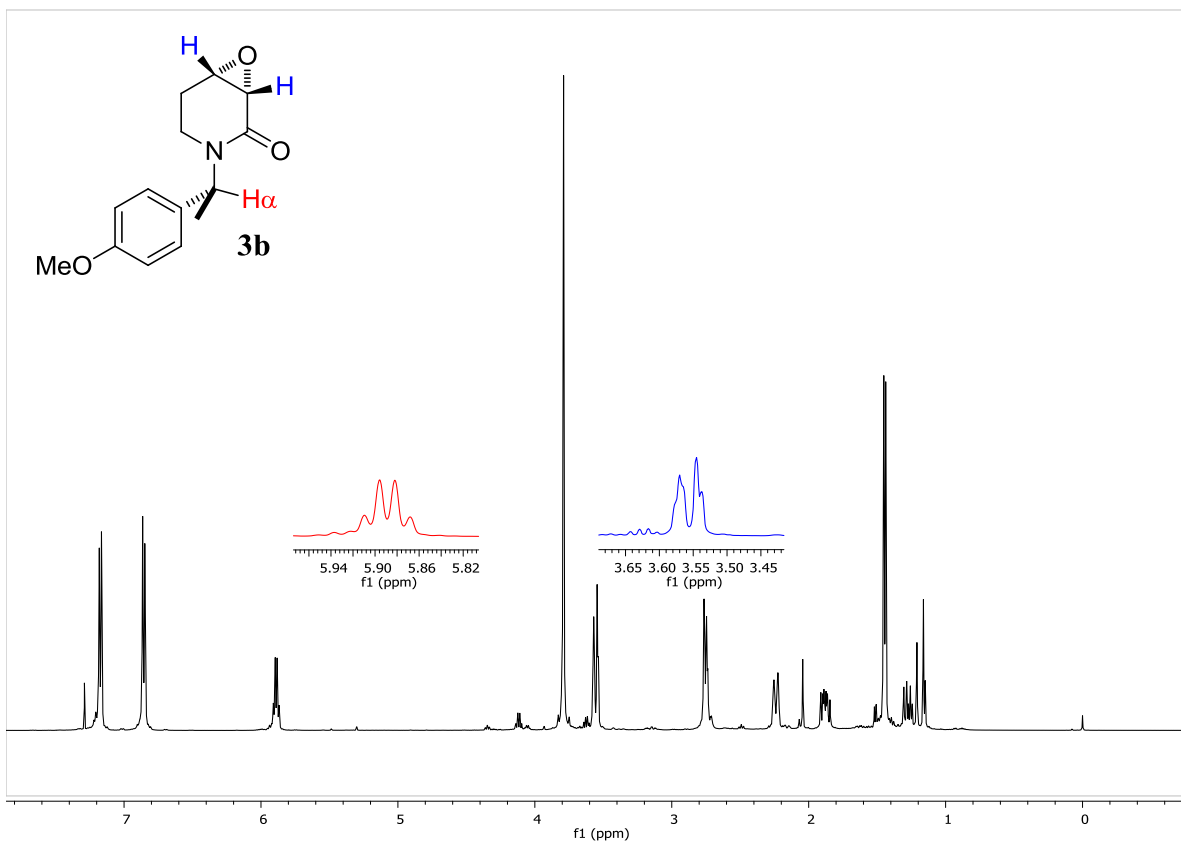


*Esquema 34. Oxidación tándem con  $\text{NaClO}_2$  del compuesto **4**.*

La formación de la epoxiamida se confirmó por el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , en el que se observó para cada diastereoisómero, el corrimiento de la señal cuádruple correspondiente al  $\text{H}_\alpha$  de 3.4 ppm en la alilpiperidina **4** a 5.94 ppm para el diastereoisómero **3a**, mientras que para el diastereoisómero **3b**  $\text{H}_\alpha$  aparece en 5.89 ppm. Este desplazamiento químico constituye una evidencia inequívoca de la oxidación C-H de la posición alílica  $\alpha$ -al nitrógeno. La desaparición de los H's vinílicos del sistema piperidínico y la aparición de una señal múltiple en 3.55 ppm para **3a** son la evidencia de que se llevó a cabo la epoxidación del doble enlace (*Figura 9 y 10*).

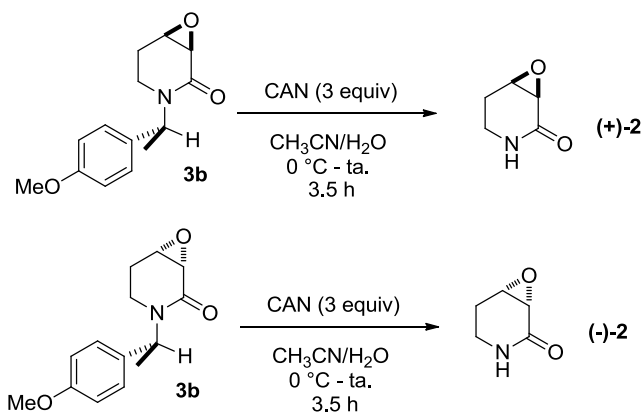


*Figura 9. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **3a**.*



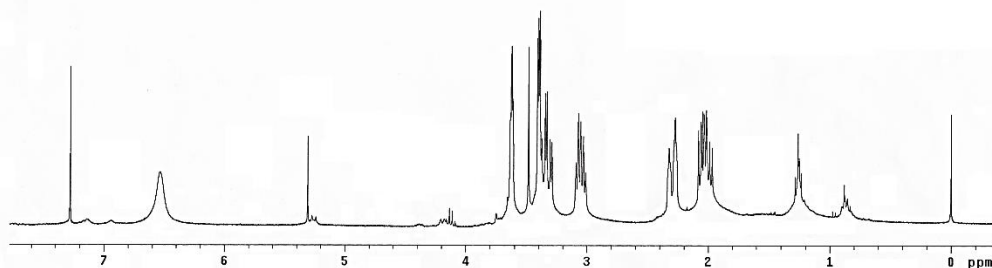
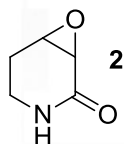
**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de **3b**.

Las epoxiamidas diastereoisoméricas resultaron separables por cromatografía en columna, y se continuó con la síntesis de ambos enantiómeros de la tadanalactama con cada diastereoisómero por separado. La remoción del auxiliar quiral se llevó a cabo empleando nitrato cérico de amonio (CAN por sus siglas en inglés) empleando como disolventes  $\text{CH}_3\text{CN}$  y  $\text{H}_2\text{O}$  de 0 °C a temperatura ambiente.<sup>39</sup> Después de 3.5 horas de agitación, el compuesto (+)-**2** se obtuvo en un rendimiento del 87.7%, mientras que el compuesto (-)-**2** se obtuvo en el mismo tiempo de reacción en un rendimiento del 71%. (*Esquema 35*).



**Esquema 35.** Síntesis de (+)-2 y (-)-2 mediante una desbencilación 3a y 3b, respectivamente.

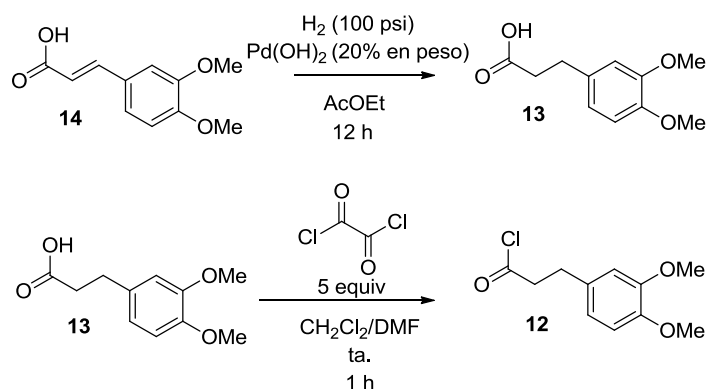
La ausencia del cuádruple correspondiente al hidrogeno del auxiliar quiral, así como la ausencia de señales del anillo aromático en el espectro de la tadanalactama confirma la formación de la misma (**Figura 11**). Los datos espectroscópicos coinciden con aquellos reportados por Tilve.<sup>34</sup>



**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) para ambos enantiómeros de la Tadanalactama.

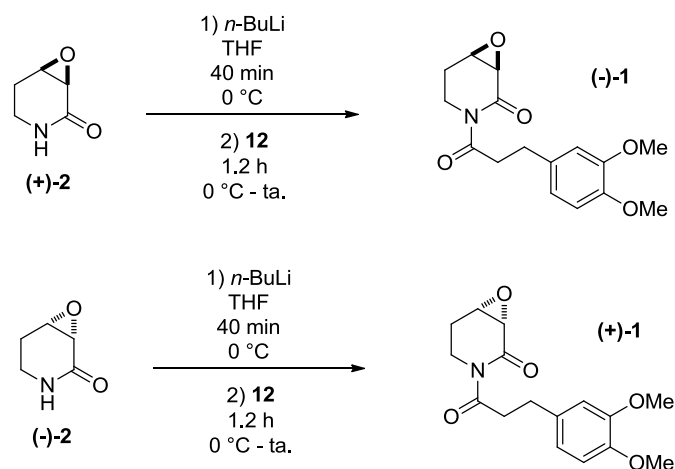


En el último paso correspondiente a esta ruta sintética de ambos enantiómeros de la Piplaroxide, el cloruro de acilo **12** se preparó previamente antes de su uso a partir del ácido carboxílico **13** mediante una halogenación con cloruro de oxalilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y DMF en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente,<sup>40</sup> mientras que el compuesto **13** se obtuvo mediante la reducción del ácido α,β-insaturado **14** con Pd(OH)<sub>2</sub> en AcOEt empleando un hidrogenador ASHCROFF con una presión de 100 psi durante 12 horas, en un rendimiento del 92% (*Esquema 36*).



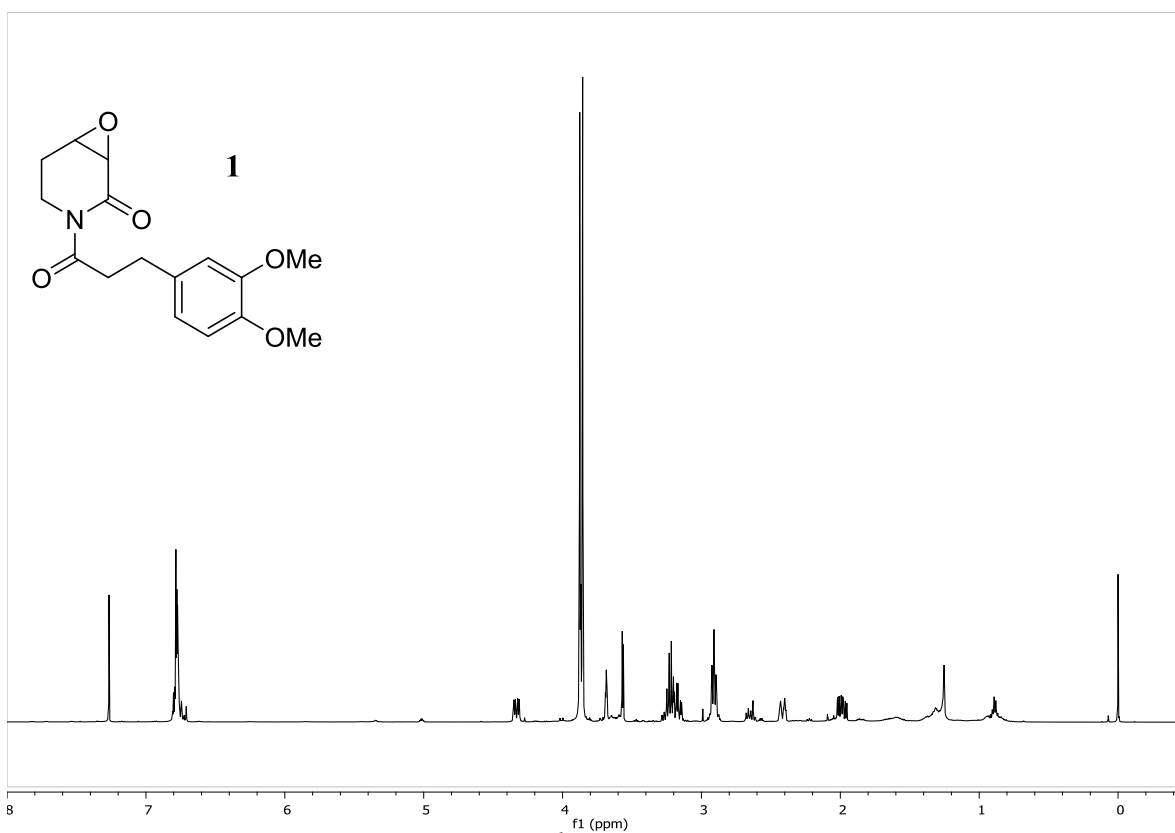
*Esquema 36. Síntesis del cloruro de acilo 12 a partir de 14.*

La formación de las moléculas objetivos (+)-**1** y (-)-**1** no se logró empleando DBU en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a ta., en el que se buscaba que la base empleada extrajera el hidrógeno presente en el nitrógeno incrementado la nucleofilidad de este grupo funcional. De la misma forma se empleó como base el *t*-BuOK en THF a ta. en el que no se obtuvo ningún resultado positivo, no recuperándose la materia prima de partida, mientras que en el empleo de *n*-BuLi en THF a 0 °C la obtención del compuesto (-)-Piplaroxide procedió de manera satisfactoria en 1.2 horas de reacción con un rendimiento del 40%, mientras que la (+)-Piplaroxide se obtuvo en 1.2 horas en un rendimiento del 45.5% (*Esquema 37*).



**Esquema 37.** Síntesis de (-)-1 y (+)-1 a partir de (+)-2 y (-)-2, respectivamente.

El espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la Piplaroxide presenta desplazamientos iguales a los reportados por Wiemer y Capron<sup>9</sup> (**Figura 12**). Se obtuvo un rendimiento global del 20% desde el auxiliar quiral **8** hasta la obtención de ambos enantiómeros de la Piplaroxide.



**Figura 12.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) de la Piplaroxide.

## V. CONCLUSIONES

Se logró la primera síntesis total de la (+)-Piplaroxide y de su correspondiente antípoda en seis pasos a partir de la *p*-metoxifeniletamina **8**, y en un rendimiento global del 20%.

Se obtuvieron ambos enantiómeros de la Tadanalactama, los cuales sirvieron de precursores de los enantiómeros de la Piplaroxide (+)-**1** y (-)-**1**, respetivamente. Para este fin se aplicó la oxidación tándem de la piperidina **4** con NaClO<sub>2</sub> a sus correspondientes 2,3-epoxiamidas **3a** y **3b**.

El empleo del auxiliar quiral *p*-metoxifeniletamina **8** posibilitó potencializar el método de obtención directa de las epoxiamidas **3a** y **3b**.

## VI. SECCIÓN EXPERIMENTAL

### Generalidades

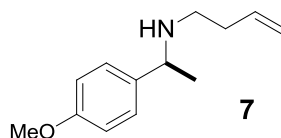
Las reacciones se llevaron a cabo al interior de campanas de extracción en atmósfera de argón y aquellas cuyas condiciones requieran el uso de disolventes anhidros para su realización se efectuaron utilizando disolventes previamente tratados según procedimientos estándar. En las técnicas cromatográficas en columna se empleó un soporte de vidrio, así como reveladores de yodo, molibdato de amonio y luz UV, con el uso de disolventes grado técnico destilados.<sup>41</sup>

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron utilizando un espectrómetro (300 y 500 MHz,) usando como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) y metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) que contiene tetrametilsilano (TMS) como referencia interna; de la marca Aldrich.

Los puntos de fusión se determinaron con un fusiómetro marca Fisher Scientific en portaobjetos circular y no fueron corregidos.

La medición de la rotación óptica de los compuestos se realizó con un polarímetro marca Perkin-Elmer modelo 241; con lámpara de sodio (589 nm) a 20 °C. La concentración se encuentra expresada en g/100 mL.

## 1. Reacción de alquilación para obtener la amina secundaria (*S*)-*N*-(1-(4-metoxifenil)etil)but-3-en-1-amina **7**



7: (*S*)-*N*-(1-(4-Metoxifenil)etil)but-3-en-1-amina

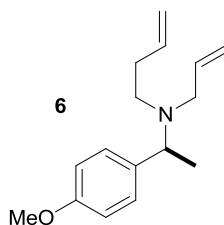
En un matraz de bola de dos bocas se pesa la (*S*)-*p*-metoxifeniletilamina (0.5 g, 3.3 mmol) y  $K_2CO_3$  (0.5 g, 3.63 mmol). Se coloca una barra de agitación, un refrigerante en posición de reflujo y se purga con argón. Se adicionan 15 mL de  $CH_3CN$  anhidro y se lleva a reflujo con agitación vigorosa. Se adiciona 4-bromobuteno gota a gota (0.491 g, 3.63 mmol) disuelto en 1 mL de  $CH_3CN$  anhidro. La reacción muestra una apariencia incolora y transcurridas 6 horas se filtra, se lava con  $AcOEt$ ; y se evapora a presión reducida, obteniéndose un aceite amarillo-naranja el cual se purifica por cromatografía en columna empleando como fase móvil una mezcla de disolventes hexano: $AcOEt$  (4:1) y como fase estacionaria 20 g de gel de sílice, obteniendo 551 mg de un aceite amarillo, de la amina **7**, en un rendimiento del 81%.

$[\alpha]_D^{20} = -42.53$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.33 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 1.56 (b, 1H), 2.22 (dddd,  $J = 13.5$ , 7.0, 3.0, 1.5 Hz, 2H), 2.52 (ddd,  $J = 11.5$ , 7.0, 7.0 Hz, 2H), 3.72 (c,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 5.01 (ddt  $J = 10.5$ , 2.0 1.0 Hz, 1H), 5.06 (dc,  $J = 17.0$ , 1.5 Hz, 1H), 5.74 (ddt,  $J = 17.0$ , 10.0, 7.0 Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H).

**RMN  $^{13}C$  (125 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  24.2, 34.2, 46.6, 55.2, 57.5, 113.7, 116.3, 127.5, 136.5, 137.6, 158.4.

## 2. Reacción de alquilación para obtener la amina terciaria (S)-N-alil-N-(1-(4-metoxifenil)etil)but-3-en-1-amina **6**



**6:** (S)-N-alil-N-(1-(4-Metoxifenil)etil)but-3-en-1-amina

En un matraz de bola de una boca provisto de una barra de agitación se pesa la materia prima **7** (0.489 g, 2.38 mmol) y  $K_2CO_3$  (0.395 g, 2.86 mmol). Se adicionan 8 mL de  $CH_3CN$  anhidro y se lleva a agitación vigorosa. Se añade ioduro de alilo gota a gota (0.48 mg, 2.86 mmol), disuelto en 1 mL de  $CH_3CN$ . La reacción muestra una color amarillo y transcurridas 1.5 horas se filtra, se lava con AcOEt, y se evapora a presión reducida obteniéndose un aceite naranja, el cual se purifica por cromatografía en columna empleando como fase móvil una mezcla de disolventes hexano:AcOEt (3:1) y como fase estacionaria 13 g de gel de sílice, obteniendo 0.54 g de un aceite naranja, de la amina **6**, en un rendimiento del 92%.

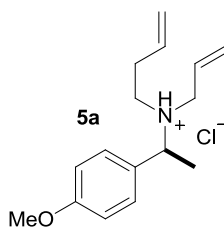
$[\alpha]_D^{20} = -24.535$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta$  1.32 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 2.18 (dddd,  $J = 13.5, 7.0, 3.0, 1.5$  Hz, 2H), 2.46 (ddd,  $J = 13.0, 8.5, 6.5$  Hz, 1H), 2.56 (ddd,  $J = 13.0, 8.5$  Hz, 6.5 Hz, 1H), 3.01 (ddt,  $J = 14.5, 6.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.10 (ddt,  $J = 14.5, 6.5, 1.5$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (c,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.94 (ddt,  $J = 10.5, 2.0, 1.0$  Hz, 1H), 5.00 (dc,  $J = 17.0, 1.5$  Hz, 1H), 5.75 (ddt,  $J = 17.0, 10.0, 7.0$  Hz, 1H), 5.83 (ddt,  $J = 17.0, 10.0, 7.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.0, 32.0, 49.0, 53.0, 55.2, 58.0, 113.3, 115.2, 116.3, 128.6, 136.3, 137.1, 137.2, 128.2.

### 3. Reacción de metátesis para obtener el anillo piperidínico 4

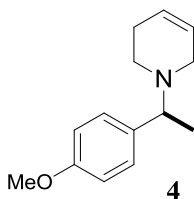
#### Preparación del clorhidrato cloruro de *N*-alil-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)but-3-en-1-amonio 5a



5a: Cloruro de *N*-alil-*N*-((*S*)-1-(4-Metoxifenil)etil)but-3-en-1-amonio

En un matraz de bola de una boca se pesa la amina terciaria **6** (1.85 g, 7.54 mmol), se coloca una barra de agitación y se disuelve en 30 mL de THF. Se adiciona HCl 5 N gota a gota hasta obtener un pH cercano a 1 (aproximadamente 3 mL). Transcurridos 5 minutos de agitación se evapora el THF en el rotavapor y se realizan extracciones con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , obteniendo 2.65 g de un aceite amarillo intenso, sin una posterior purificación en cromatografía en columna.

#### Preparación del compuesto (*S*)-1-(1-(4-metoxifenil)etil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina 4



4: (*S*)-1-(1-(4-Metoxifenil)etil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina

#### a) Empleando el catalizador HG-II

En un matraz de bola provisto de una barra de agitación se disuelve **5a** (1.6 g, 5.65 mmol), en 14 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. Se adiciona vía cánula el catalizador Hoveyda-Grubbs-II (177 mg, 0.282 mmol), disuelto en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción toma una coloración verde. Transcurridas 3 h se agregan 5 mL de agua destilada y NaOH hasta tener un pH de 12. Se realizan extracciones con AcOEt obteniéndose un aceite negro, el cual se purifica por cromatografía en columna empleando como fase móvil una mezcla de disolventes hexano:AcOEt (1:1) y como fase estacionaria 35 g de gel de sílice, obteniendo 1.2 g de un aceite oscuro, correspondiente a **4**, con un rendimiento del 98%.

#### b) Empleando el catalizador HG-I

En un matraz de bola de una boca se disuelve **5a** (0.532 g, 1.89 mmol) en 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. Se adiciona mediante una cánula el catalizador Hoveyda-Grubbs-I (155 mg, 0.188 mmol) disuelto en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La reacción toma un color violeta. Transcurridas 20 h se agregan 5 ml de agua destilada y NaOH hasta tener un pH de 12. Se realizan extracciones con AcOEt obteniéndose un aceite negro, el cual se purifica por cromatografía en columna empleando como fase móvil una mezcla de disolventes hexano:AcOEt (1:1) y como fase estacionaria 19 g de gel de sílice, obteniendo 0.37 g de un aceite oscuro, correspondiente a **4**, en un rendimiento del 90%.

$$[\alpha]_D^{20} = -4.65 \text{ (} c = 1.0, \text{CHCl}_3 \text{)}.$$

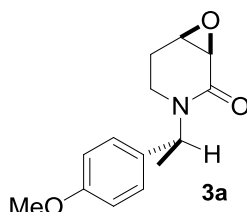
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.37 (ddd, *J* = 12.5, 7.5, 5.0 Hz, 1H), 2.59 (dt, *J* = 12.0, 6.0, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.40 (c, *J* = 7.0,



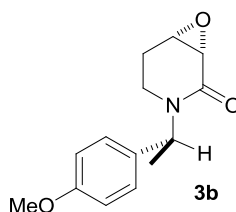
1H), 3.79 (s, 3H), 5.65 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 6.85 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.24 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  20.0, 26.5, 47.1, 50.3, 55.2, 64.1, 113.4, 125.2, 125.6, 128.6, 136.0, 158.4.

**4. Reacción de oxidación con  $\text{NaClO}_2$  para obtener (1*R*,6*R*) y (1*S*,6*S*)-3-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-onas 3a y 3b**



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



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

A una disolución del compuesto **4** (1.5 g, 6.9 mmol) en 48.3 ml de *t*-BuOH, 20.7 mL de THF y 20.7 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  se agrega  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (9.52 g, 0.069 mol), y se lleva a agitación a temperatura ambiente hasta que se disuelve completamente. Una vez disuelto el  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  se lleva a 0 °C y se adiciona 2-metil-2-buteno (14.52 g, 0.207 mol), observándose un aspecto incoloro en la reacción. Posteriormente se agrega el  $\text{NaClO}_2$  al matraz de reacción, observándose a los 5 minutos de adición un ligero tono amarillo. Después 12 horas de

agitación se agregaron 20 ml de H<sub>2</sub>O destilada y se hacen extracciones con AcOEt obteniendo un aceite amarillo tenue, el cual se purifica por cromatografía en columna empleando como fase móvil una mezcla de disolventes hexano:AcOEt (2:1) y como fase estacionaria 75 g de gel de sílice, obteniendo 0.663 g del compuesto **3a**, un sólido blanco, y 0.52 g del compuesto **3b**, un sólido blanco-amarillo, en un rendimiento del 69.3%.

#### 4.1. Caracterización **3a**

$[\alpha]_D^{20} = -164.2$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**Punto de fusión:** 54-55 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.45 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.62 (ddd,  $J = 15.0, 13.0, 6.0$  Hz, 1H), 2.16 (ddt,  $J = 15.0, 6.0, 1.5$  Hz, 1H) 2.71 (m, 1H), 3.15 (td,  $J = 12.5, 4.0$  Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.94 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).

**RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 15.8, 24.2, 34.0, 49.9, 51.1, 52.6, 55.2, 113.8, 128.4, 131.9, 158.9, 166.3.

#### 4.2. Caracterización **3b**

$[\alpha]_D^{20} = -120.41$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**Punto de fusión:** 110-111 °C.

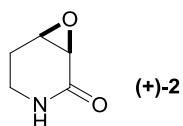
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.44 (d,  $J = 7.0$ , 3H), 1.88 (ddd,  $J = 15.0, 11.0, 7.5$  Hz, 1H), 2.24 (aparente dq,  $J = 14.5, 2.5$  Hz, 1H), 2.75 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 5.89 (c,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 6.85 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 7.17 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.6, 24.6, 35.3, 50.2, 51.2, 52.9, 55.2, 113.8, 128.5, 131.3, 158.8, 166.3.

## 5. Desbencilación de 3a y 3b para obtener (+) y (-)-Tadanalactamas (+)-2 y (-)-2

### Preparación de la Tadanalactama (+)-2

La epoxiamida **3a** (25 mg, 0.101 mmol) se disuelve en 5.5 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  y se lleva a 0 °C. A esta disolución se añade CAN (0.166 g, 0.303 mmol) disuelto en 1.3 mL de  $\text{H}_2\text{O}$ , previamente enfriada. La reacción toma inmediatamente un color amarillo intenso. Después de 3.5 horas, se adicionan 3.5 mL de salmuera y se realizan extracciones con AcOEt obteniendo un aceite amarillo el cual se purifica por cromatografía en columna empleando como fase móvil una mezcla de disolventes hexano:AcOEt (1:2) y como fase estacionaria 1 g de gel de sílice, obteniendo 10 mg del compuesto (+)-2 en un rendimiento del 87.7%.



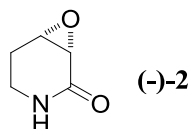
(+)-2: (1*R*,6*R*)-7-Oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona

### 5.1. Caracterización

$[\alpha]_D^{20} = +2.945$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2.0 (ddd,  $J = 12.3, 6.6, 6.0$  Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.10 (ddd,  $J = 12.3, 6.6, 6.0$  Hz, 1H), 3.40 (td,  $J = 12.3, 4.2$  2H), 3.45 (m, 1H), 3.67 (m, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  23.6, 35.3, 50.7, 53.1, 168.9.



(-)-2: (1S,6S)-7-Oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona

10 mg del compuesto (-)-2 en un rendimiento del 71%.

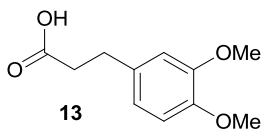
## 5.2. Caracterización

$[\alpha]_D^{20} = -9.672$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 2.0 (ddd,  $J = 12.3, 6.6, 6.0$  Hz, 1H), 2.15 (m, 1H), 3.10 (ddd,  $J = 12.3, 6.6, 6.0$  Hz, 1H), 3.40 (td,  $J = 12.3, 4.2$  Hz, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.67 (m, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  23.6, 35.3, 50.7, 53.1, 168.9.

## 6. Reducción de la $\alpha,\beta$ -insaturación de **14** para obtener el ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propanoico **13**

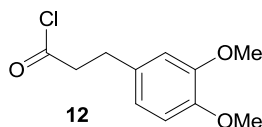


**13**: Ácido 3-(3,4-dimetoxifenil)propanoico

En el vaso del hidrogenador provisto de una barra de agitación se pesa **14** (545 mg, 2.6 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (60 mg), y se disolvió en 36 mL de AcOEt. El sistema se cierra herméticamente y se llena de  $\text{H}_2$  hasta alcanzar una presión de 100 psi. Después de 12 horas de agitación se filtra con celite® y se obtiene **13** como un sólido blanco, en un 92%.

Nota: El compuesto obtenido muestra un punto de fusión ( $97^\circ\text{C}$ ) y espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  idénticos al observado al reactivo comercial.<sup>42</sup>

## 7. Cloración del ácido **13** para obtener el cloruro de 3-(3,4-dimetoxifenil)propanoilo **12**



**12**: Cloruro de 3-(3,4-dimetoxifenil)propanoilo

A una disolución del compuesto **13** (0.08 g, 0.38 mmol) en 6 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se añaden 3 mL de una mezcla preparada a partir de 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro y una gota de DMF. A esta disolución final se adicionan gota a gota cloruro de oxalilo (0.24 g, 1.9 mmol) a 0 °C. Una vez terminada la adición del cloruro de oxalilo la mezcla de reacción se lleva a temperatura ambiente y después de 1 hora se evapora el disolvente a presión reducida y con un calentamiento moderado, obteniendo un aceite amarillo intenso. El halogenuro de acilo se emplea sin una posterior purificación en la preparación de (+)-**1** y (-)-**1**.

Nota: La preparación de **12** debe realizarse en el momento que se desea emplear, ya que este se descompone.

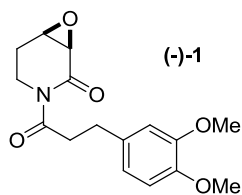
## 8. Reacción de acilación de (+)-**2** y (-)-**2** para obtener la (-) y (+)-Piplaroxide (+)-**1** y (-)-**1**, respectivamente

### Preparación de la Piplaroxide **1**

A una disolución de (-)-**2** (16.4 mg, 0.145 mmol) en 1.5 ml de THF anhidro se adiciona gota a gota *n*-BuLi (12 mg, 0.1885 mmol). La reacción tomó un color anaranjado. Transcurridos 40 minutos de agitación, se añade gota a gota el compuesto **12** (0.38 mmol)

disuelto en 1.5 mL de THF anhidro. Pasadas 1.2 horas se adiciona 1 mL de H<sub>2</sub>O y se realizan extracciones con AcOEt obteniendo un aceite naranja-café, el cual se purifica por cromatografía en plana preparativa empleando como fase móvil una mezcla de disolventes hexano:AcOEt (3:1) y como fase estacionaria gel de sílice sobre un soporte de vidrio.

### 8.1. Caracterización



(-)-1: (1*R*,6*R*)-3-(3-(3,4-Dimetoxifenil)propanoil)-7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona

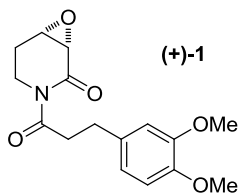
Obteniendo 17 mg del compuesto (-)-1 en un rendimiento del 40%.

$[\alpha]_D^{20} = -55.75$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

**Punto de fusión:** 85-87 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 1.99 (ddd,  $J = 15.0, 13.0, 5.5$  Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.91 (aparente t, 7Hz, 2H), 3.17 (td, 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.56 (d, 4Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.33 (ddt, 13.5, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (m, 3H).

**RMN <sup>13</sup>C (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 23.8, 30.4, 35.6, 41.3, 52.3, 53.4, 55.8, 55.9, 111.2, 111.8, 120.3, 133.5, 147.3, 148.8, 169.6, 174.8.



**(+)-1:** (1*S*,6*S*)-3-(3-(3,4-Dimetoxifenil)propanoil)-  
7-oxa-3-azabicyclo[4.1.0]heptan-2-ona

20 mg del compuesto **(+)-1** en un rendimiento del 45.5%.

## 8.2. Caracterización

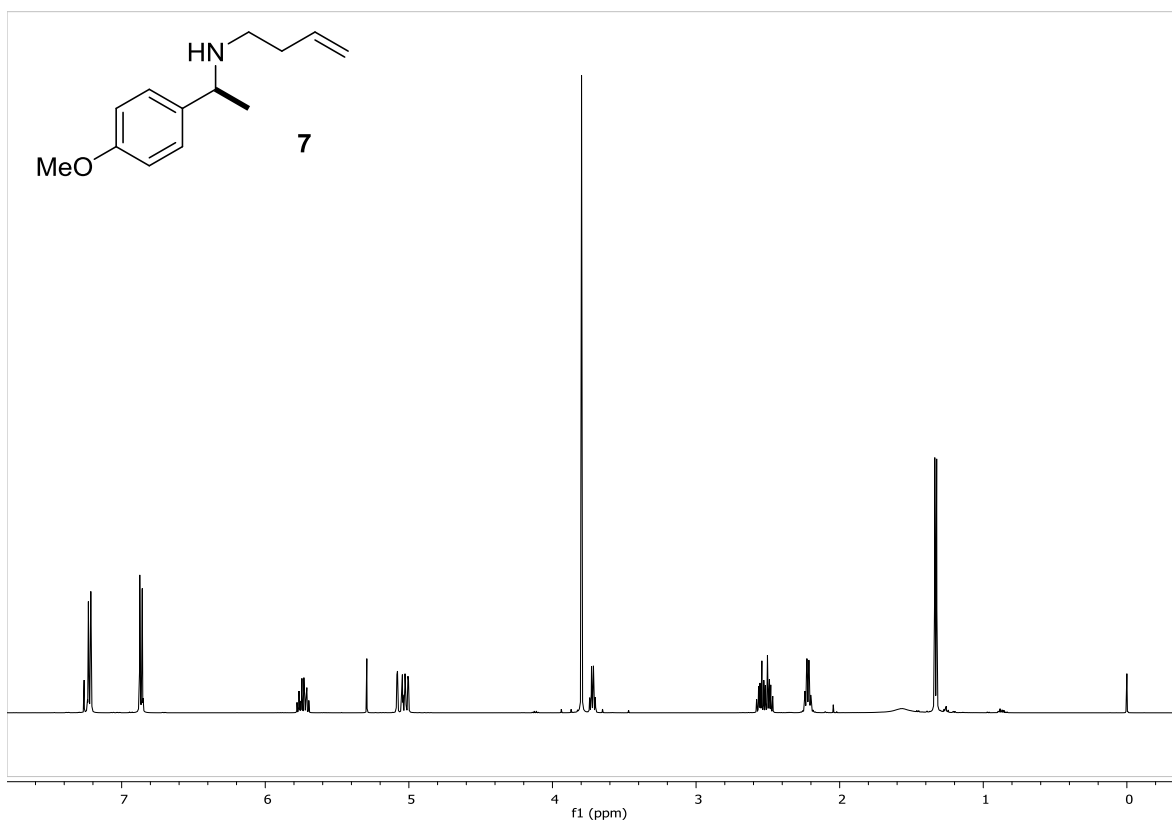
$[\alpha]_D^{20} = +50.86$  ( $c = 0.8$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Punto de fusión:** 75-80 °C.

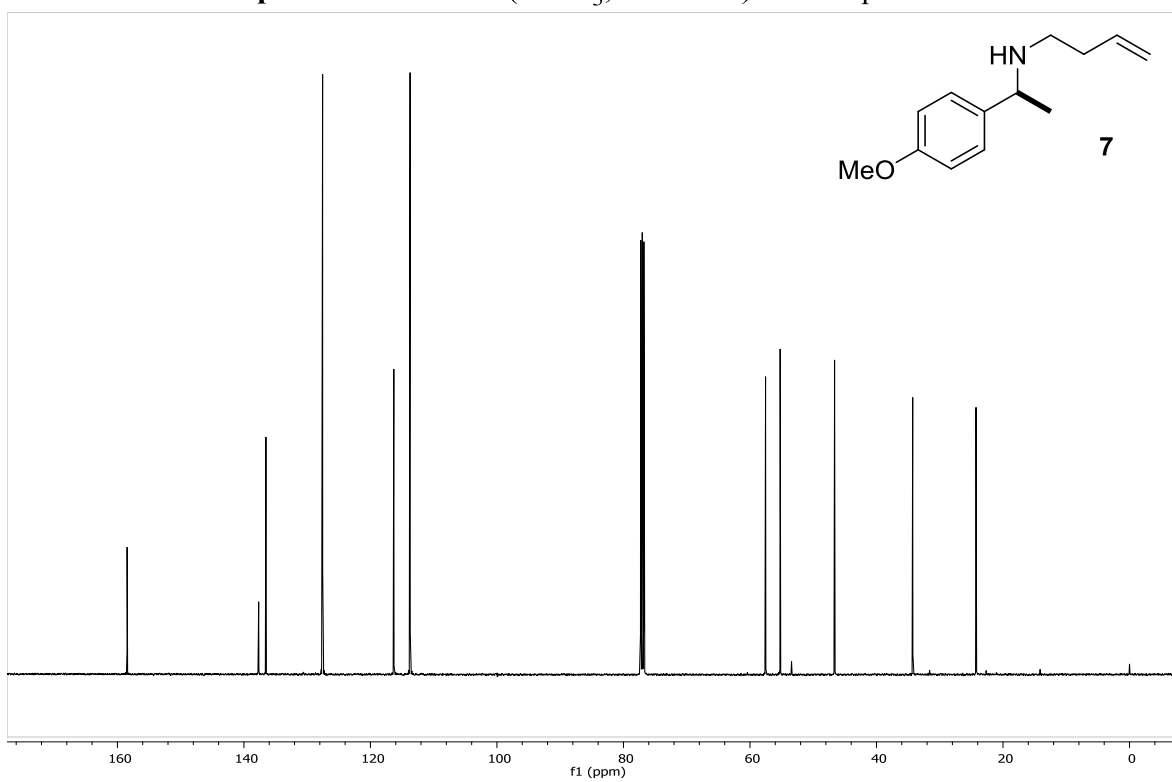
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  1.99 (ddd,  $J = 15.0, 13.0, 5.5$  Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.91 (aparente t, 7Hz, 2H), 3.17 (td, 13.0, 4.0 Hz, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.56 (d, 4Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.33 (ddt, 13.5, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 6.78 (m, 3H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  23.8, 30.4, 35.6, 41.3, 52.3, 53.4, 55.8, 55.9, 111.2, 111.8, 120.3, 133.5, 147.3, 148.8, 169.6, 174.8.

## VII. ESPECTROS

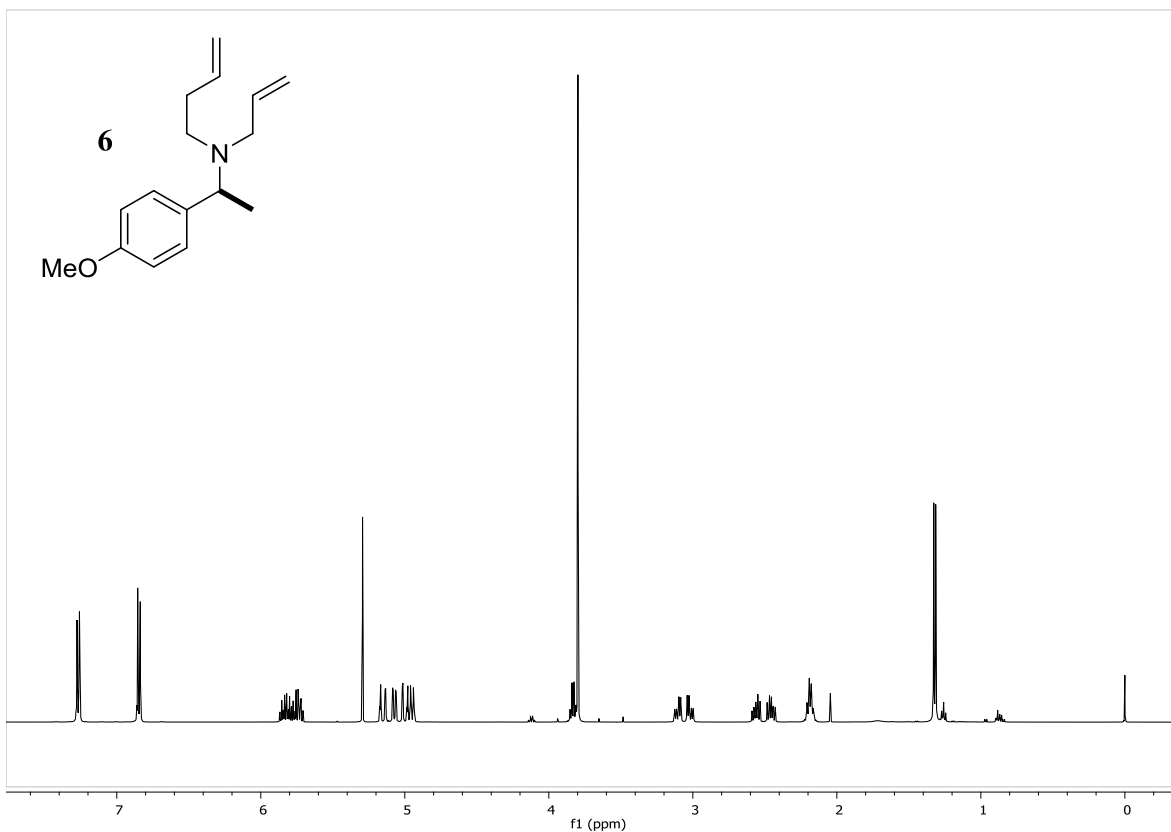


Espectro 1. RMN  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto 7

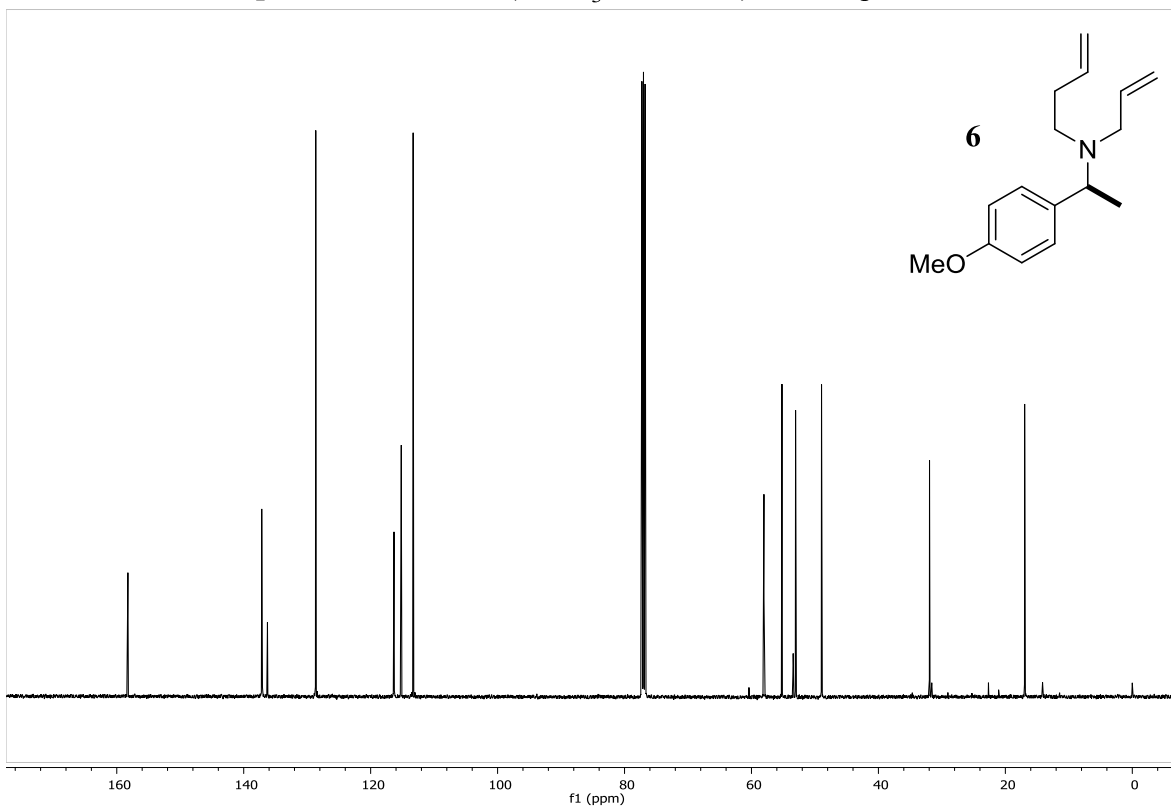


Espectro 2. RMN  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) del compuesto 7

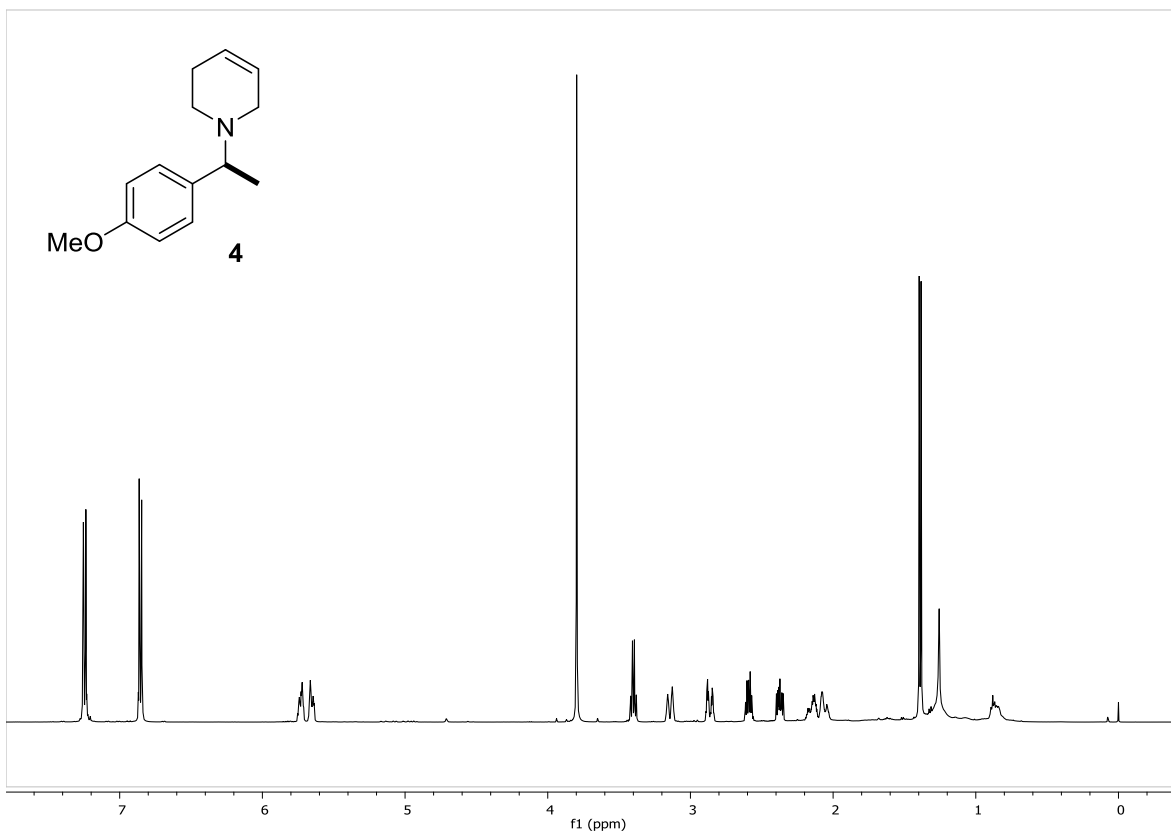




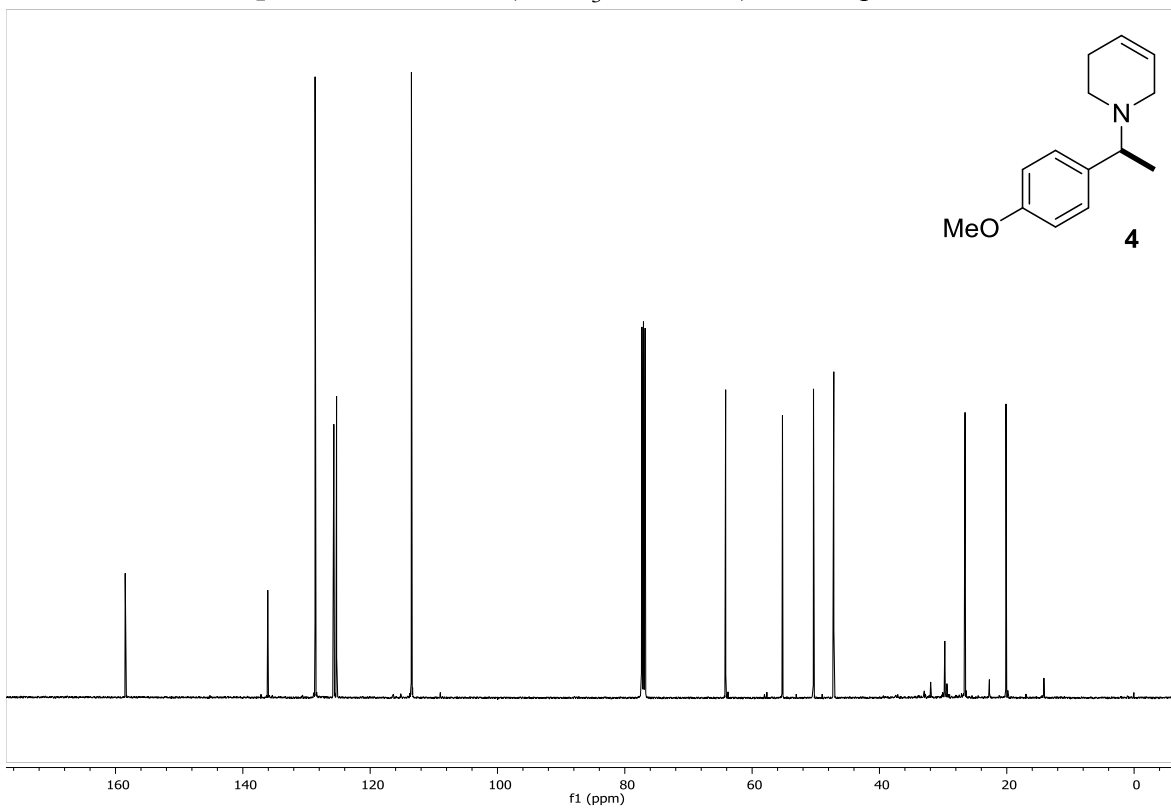
**Espectro 3.** RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) del compuesto 6



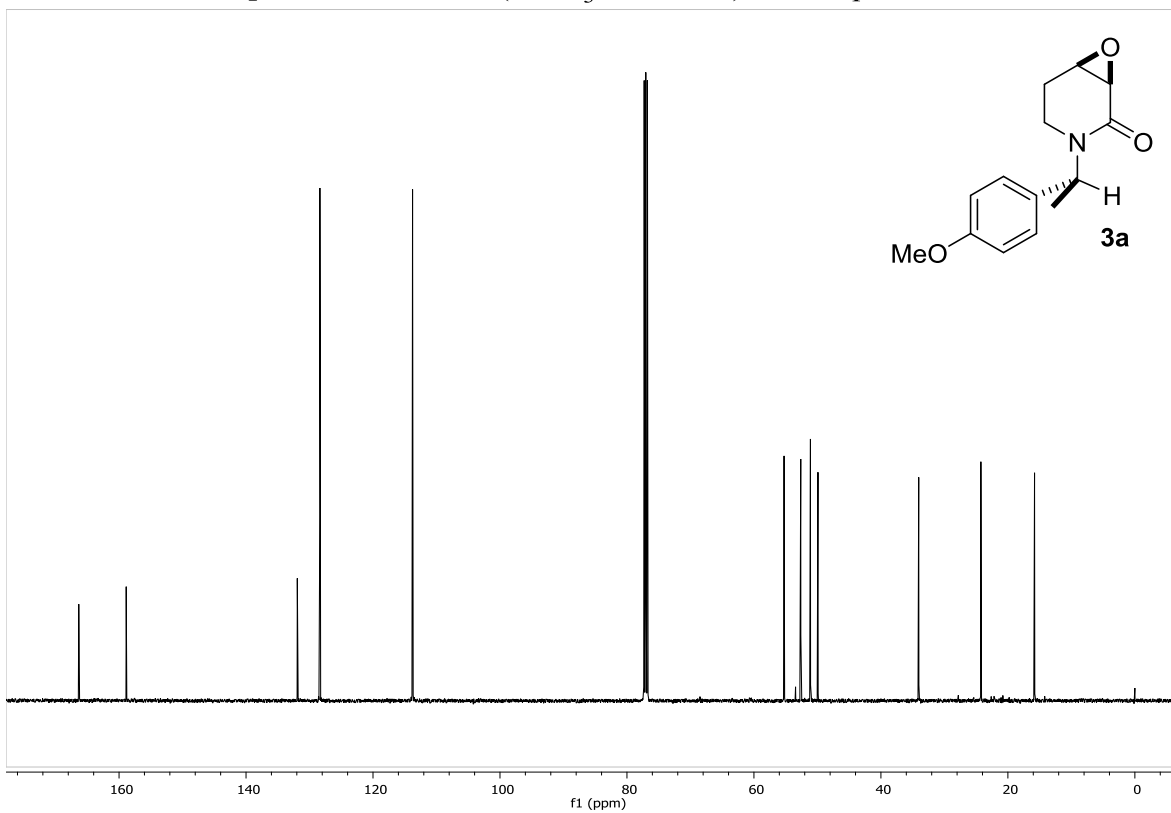
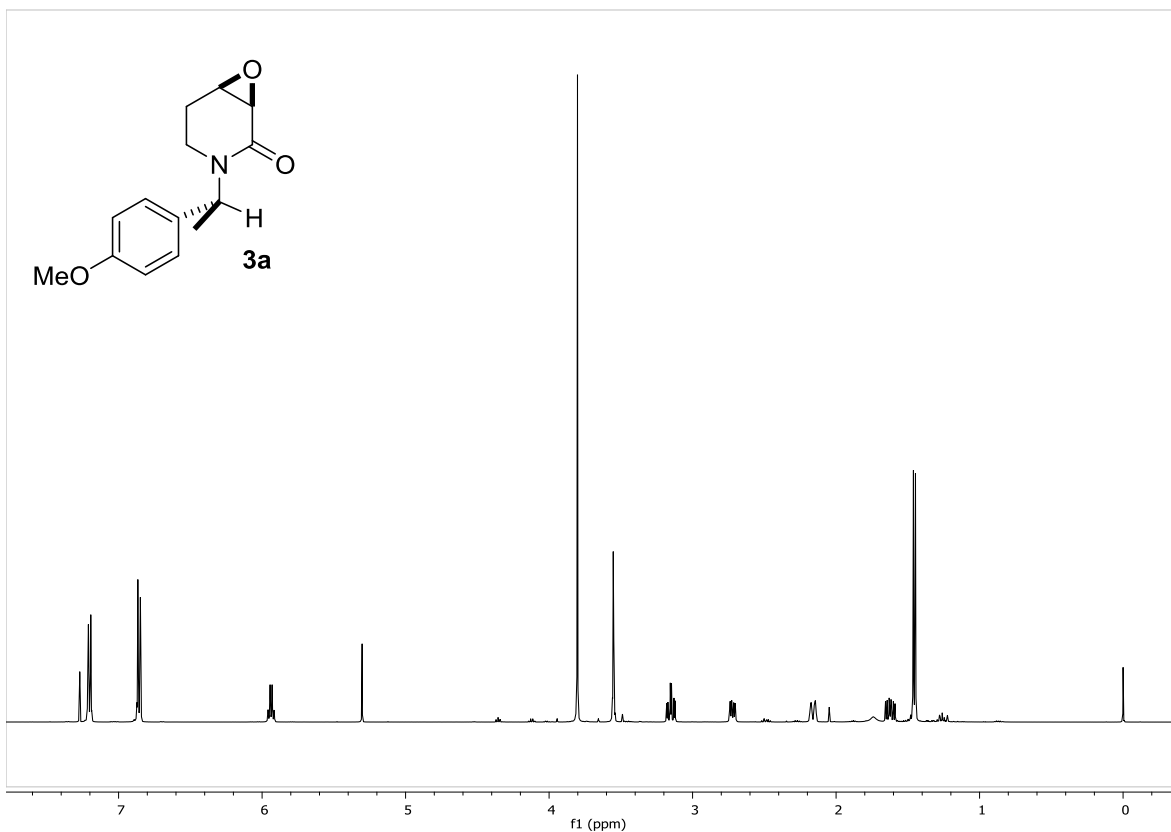
**Espectro 4.** RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) del compuesto 6

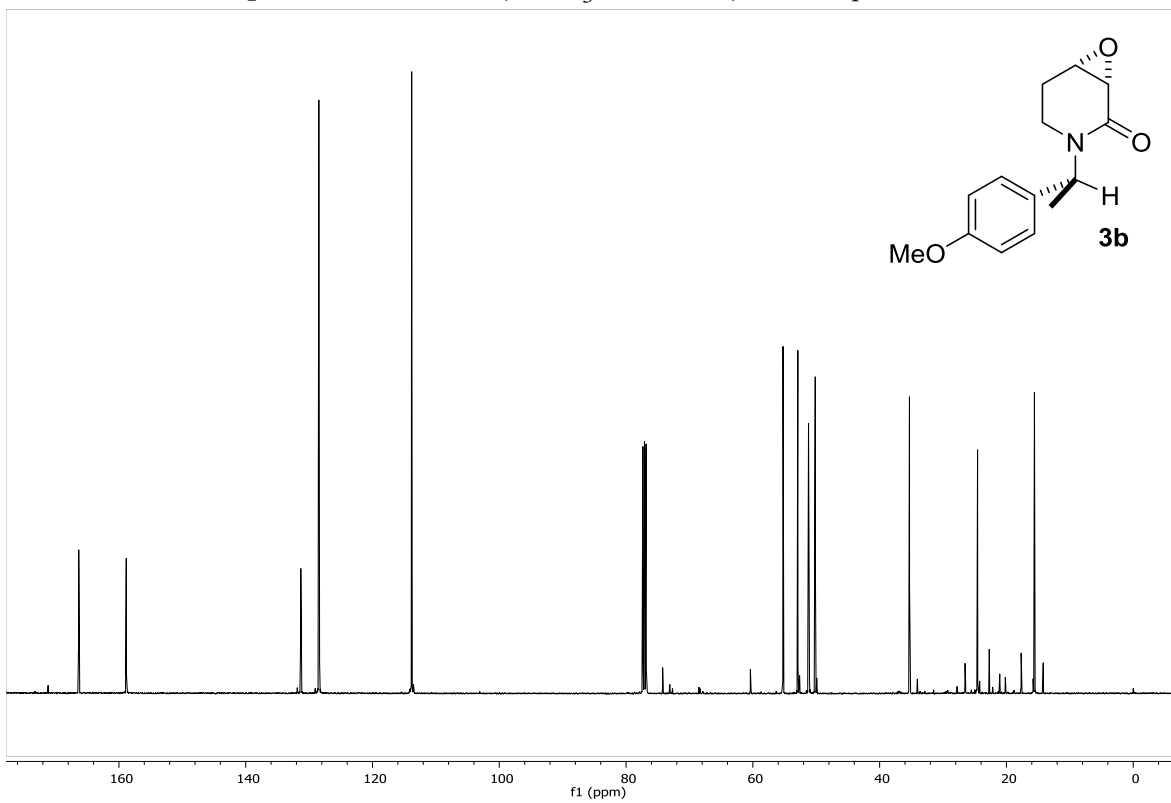
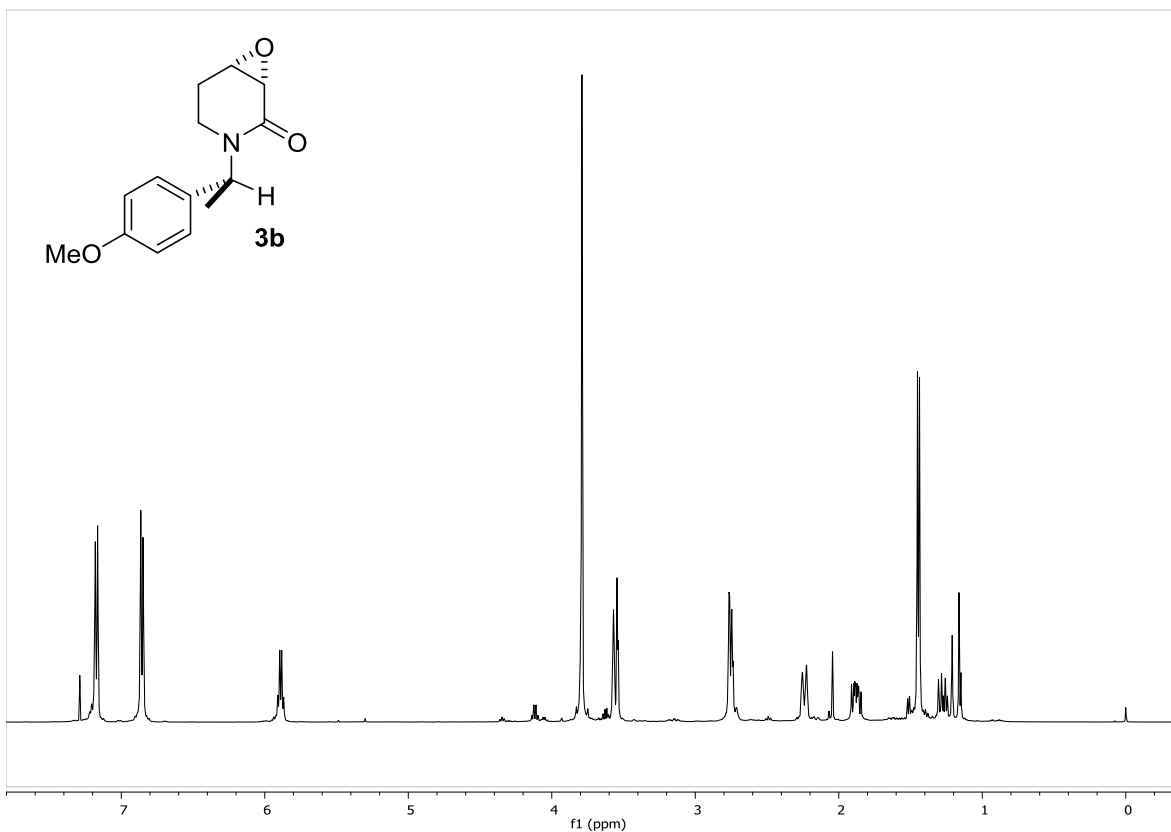


**Espectro 5.** RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz) del compuesto 4

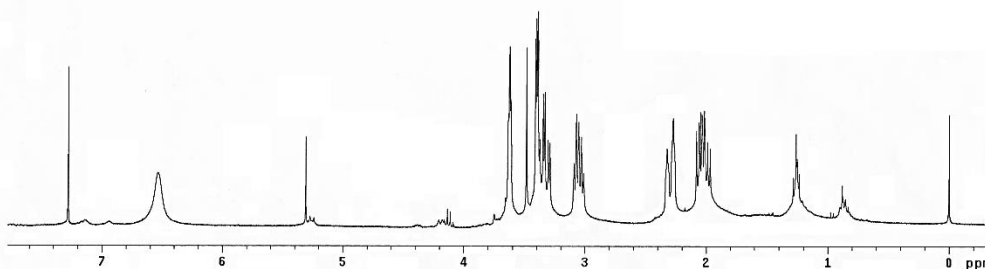
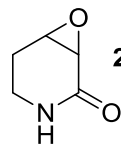


**Espectro 6.** RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz) del compuesto 4



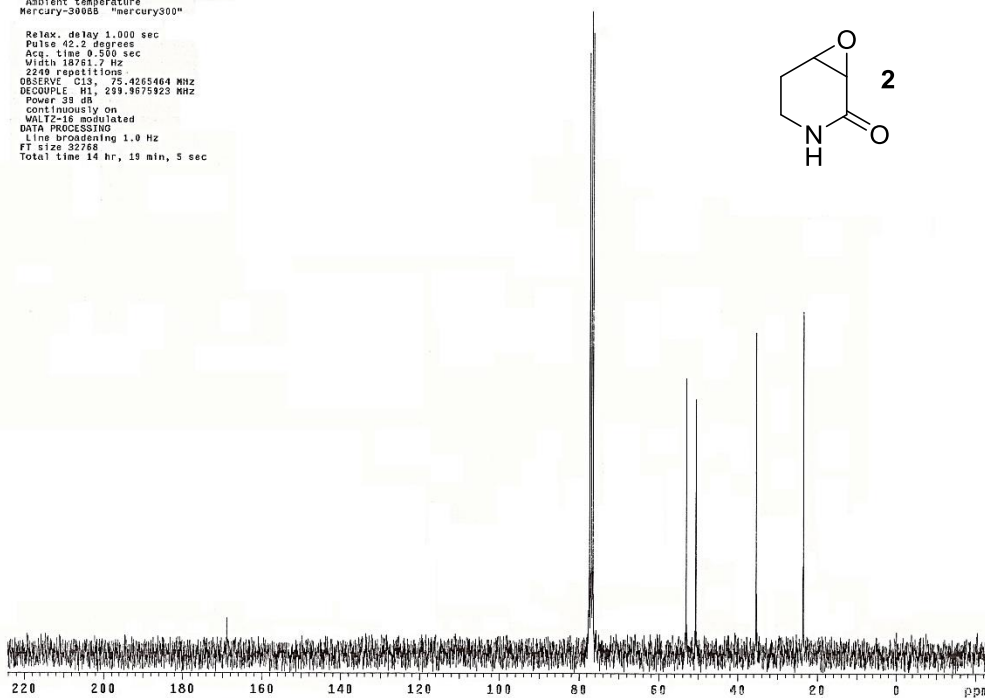
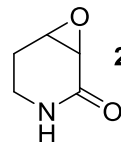


Pulse Sequence: s2pu1  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "mercury300"  
  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 36.0 degrees  
Acq. time 2.000 sec  
Width 4500.5 Hz  
32 repetitions  
OBSERVE H1, 299.8661423 MHz  
DATA PROCESSING  
FT size 32768  
Total time 53 min, 8 sec

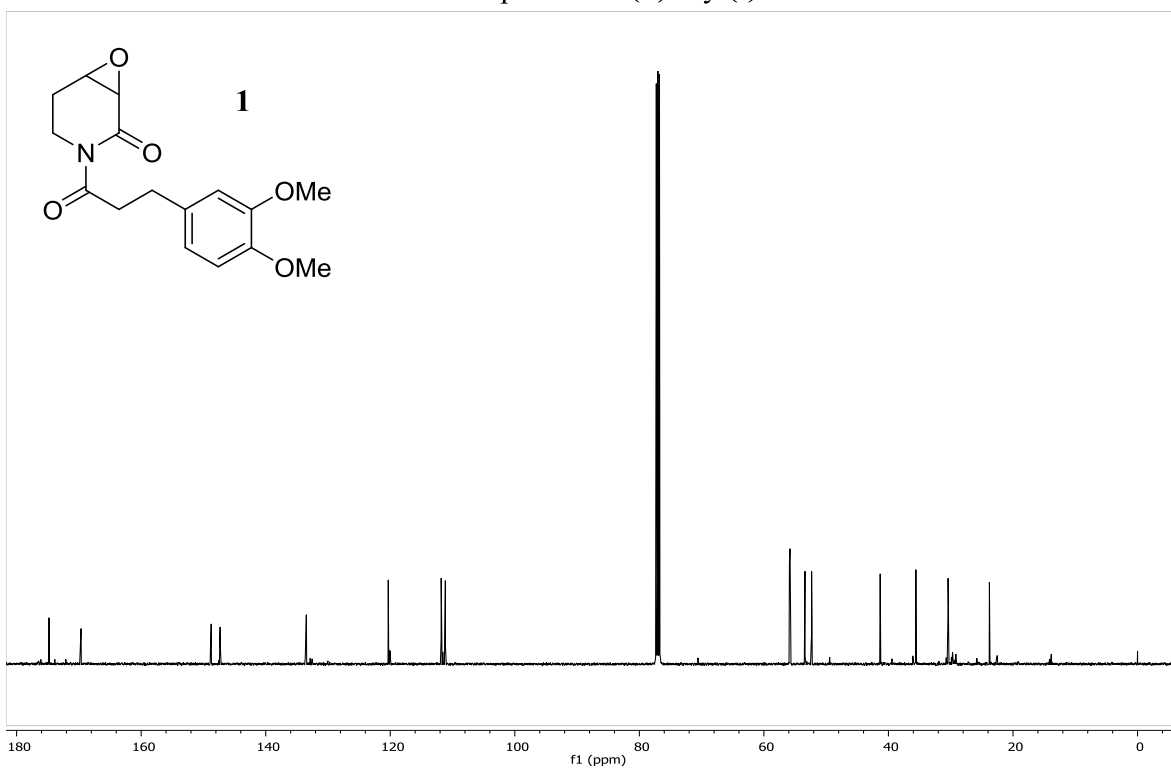
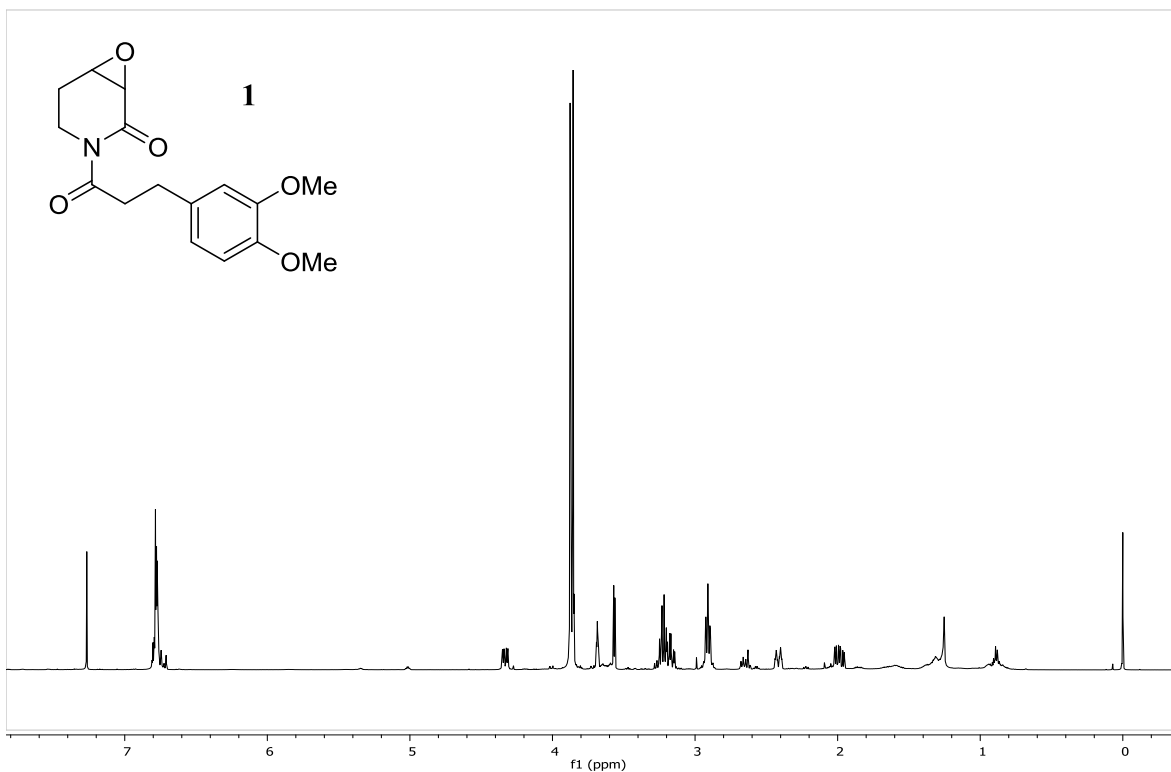


**Espectro 11.** RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) de ambos enantiómeros de la Tedanalactama (+)-2 y (-)-2

Pulse Sequence: s2pu1  
Solvent: CDCl3  
Ambient temperature  
Mercury-300BB "mercury300"  
  
Relax. delay 1.000 sec  
Pulse 42.2 degrees  
Acq. time 0.500 sec  
Width 18761.7 Hz  
2200 repetitions  
OBSERVE C13, 75.4265464 MHz  
DECOUPLE H1, 299.9575923 MHz  
Power 38 dB  
continuously on  
WALTZ-16 modulated  
DATA PROCESSING  
Line broadening 1.0 Hz  
FT size 32768  
Total time 14 hr, 19 min, 5 sec



**Espectro 12.** RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) de ambos enantiómeros de la Tedanalactama (+)-2 y (-)-2



## VIII. REFERENCIAS

---

1. Bal, B.S.; Childers, W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2091.
2. Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Edward J. J. Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2564.
3. Geng, X.; Wang, X.; Li X. L.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9610.
4. Silvestre, S. M.; Salvador, A. R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2439.
5. Hirano, M.; Yakabe, S.; Clark, J. H.; Morimoto, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, *1*, 2693.
6. Fuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L., Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5515.
7. (a) Milner, P. H.; Gilpin, N. J.; Speat, S. R.; Eggleston, D. S. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 400;  
(b) Riemer, B.; Hofer, O.; Greger, H. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 337.
8. Cronan, J. M. J.; Cardellina, J. H., *II Nat. Prod. Lett.* **1994**, *5*, 85.
9. Capron, M. A.; Wiemer, D. F.; *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 794.
10. Francis A. Carey, Richard J. Sundberg. *Advanced Organic Chemistry*. Fifth Edition. Editorial Springer. Virginia, 2007.
11. Murray, J.; Cloke, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2749; Payne, G. B.; Williams P. H. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 651.
12. Wang, Z.; Xu, L.; Mu, Z; Xia, C.; Wang, H. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2004**, *218*, 157
13. Ballester, M. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 283.

- 
- 14.** (a) Rosen, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Heathcock, C. H., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, p 409. (b) Tung, C. C.; Speziale, A. J.; Frazier, H. W. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 1514.
- 15.** (a) Illa, O.; Arshad, M.; Ros, A.; McGarrigle, E. M.; Aggarwal, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1828. (b) McGarrigle, E. M.; Myers, E. L.; Illa, O.; Shaw, M. A.; Riches, S. L.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841. (c) Aggarwal, V. K.; Hynd, G.; Picoult, W.; Vasse, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9964. (d) Zhou, Y.-G.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Xia, L. J.; Tang, M.-H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 77.
- 16.** (a) He, L.; Liu, W. J.; Ren, L.; Lei, T.; Gong, L. Z. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1123. (b) Doyle, M. P.; Mckerverey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*; Wiley: New York, 1998. (c) Lopez-Herrera, F. J.; Sarabia-García, F.; Pino-Gonzalez, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2933.
- 17.** (a) Waser, M.; Herchi, R.; Müller, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 2170. (b) Herchl, R.; Stiftinger, M.; Waser, M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7021.
- 18.** Nemoto, T.; Kakei, H.; Gnanadesikan, V.; Tosaki, S.; Ohshima T.; Shibasaki M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14544.
- 19.** Brauer, H.-D.; Eilers, B.; Lange, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 1288.
- 20.** Payne, G. B.; Williams P. H. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 651
- 21.** Murray, J.; Cloke, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2749.
- 22.** Wiberg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3961.
- 23** Ejemplos representativos: (a) Wang, Y.; Kobayashi, H.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2642. (b) So, M. H.; Liu, Y.; Ho, C.-M.; Che, C.-M. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1551. (c) Kim, J. W.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed.*



- 
- 2008**, 47, 9249. (d) Klitgaard, S. K.; Egeblad, K.; Mentzel, U. V.; Popov, A. G.; Jensen, T.; Taarning, E.; Nielsen, I. S.; Christensen, C. H. *Green Chem.* **2008**, 10, 419. (f) Sharma, N. K.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, 45, 1403.
- 24** Silvestre, S. M.; Salvador, J. A. R. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2439.
- 25** (a) Kim, J. W.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 9249. (b) Liu, Y.; Yao, B.; Deng, C.-L.; Tang, R.-Y.; Zhang, X.-Y.; Li, J.-H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2184. (c) Soulé, J.-F.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18550.
- 26** Hoering, T. C.; Ishimori, F.T.; McDonald, M. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80 (15), 3876.
- 27** Biopedia. Biodiversidad, biomas y más. Enciclopedia ilustrada de la vida en la Tierra. [Versión electrónica]. Consultada el 5 Marzo de 2015. <http://www.biopedia.com/hormigas-cortadoras-de-hojas-atta-cephalotes/>
- 28** Scott Bauer. Imagen número K5860-1, Hormiga *Atta cephalotes*. Recuperada de: <http://www.ars.usda.gov/is/graphics/photos/k5860-1.htm>
- 29** Chen, T.-B.; Galinis, D. L.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 862.
- 30** Lago, J. H.; Kato, M. *J. Nat. Prod. Res.* **2007**, 21, 910.
- 31** Martha J. Boss, Dennis W. Day. *Biological Risk Engineering Handbook: Infection Control and Decontamination*. Lewis Publishers. USA 2003.
- 32** Jaramillo, M. A.; Manos, P. S. *Am. J. Bot.* **2001**, 88, 706.
- 33** Do Nascimento, J. C.; F. de Paula, V. *Quim. Nova*, **2012**, 35, 2288.
- 34** Majik, M. S.; Parameswaran, P.S.; Tilve, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6378.
- 35** Konda, S.; Kurva, B.; Nagarapu, L.; Dattatray, A. M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 834.
- 36** Fu, G. C.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9856.

- 
- 37** Chatt, J.; Ducanson, L. A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 2939.
- 38** K. F. Purcell, J. C. Kotz. *Química Inorgánica*. Editorial Reverté. España, 1979.
- 39** Corey, E. J., Analogs of Salinosporamide A. US7511156B2. Concesión. 31 Marzo 2009. US 11/539,648.
- 40.** Cortezano-Arellano, O.; Cordero-Vargas, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 602.
- 41** Perrin, D; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Tercera Edición. Pergamon Press, 1989.
- 42.** SigmaAldrich. (162345.3-(3,4-Dimethoxyphenyl)propionic acid. Datos disponibles en <http://www.sigmaaldrich.com/>.