



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**“SÍNTESIS DE ALCALOIDES INDOLIZIDÍNICOS MEDIANTE
REACCIONES DE TRANSFERENCIA DE ÁTOMO”**

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q.I. Maricela Morales Chamorro



TUTOR: Dr. Alejandro Cordero Vargas Enero 2012

H. JURADO

Presidente	Dr. Luis Ángel Maldonado Graniel.
Vocal	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo.
Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.
Vocal	Dr. Fernando Sartillo Piscil.
Secretario	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez.

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 2-2 del Departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Alejandro Cordero Vargas.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por darme fuerzas para continuar y por brindarme una familia como la que tengo.

A **CONACYT**, por la beca obtenida durante mis estudios de posgrado, número de becario 240054.

Al **Dr. Alejandro Cordero Vargas** por la dirección de este proyecto.

Al **Instituto de Química**, por darme la oportunidad de realizar dentro de sus instalaciones mi trabajo de investigación de tesis.

A los **técnicos** del Instituto de Química: Isabel Chávez, Ángeles Peña, Elizabeth Huerta (RMN), Luis Velasco (EM).

A los **miembros** de mi jurado por sus acertadas observaciones y sugerencias mejorando así la calidad de este trabajo.

A mis **compañeros** del laboratorio 2-2 de Química Orgánica: Omar, **Eduardo**, Ever y Edgar por hacer de mi estancia una etapa tan agradable e inolvidable.

A mi **amiga Alejandra**, por su valiosa amistad que ni la distancia ni el tiempo ha quebrantado, por brindarme cariño y apoyo y con quien he compartido sueños y anhelos.

A los **compañeros** del laboratorio 2-11, especialmente a Omar T. por su amistad y compañerismo.

A mis **padres, hermanas y hermano**, por su amor y apoyo incondicional para superar los obstáculos que se me han presentado en la vida.

ÍNDICE

Abreviaturas	6
1. Introducción	8
2. Antecedentes	
2.1 Diferentes estrategias para la síntesis de alcaloides indolizidínicos.....	11
2.1.1 Indolizidina (-)-167B.....	11
2.1.2 (-)-Dendroprimina.....	15
2.2 Radicales libres en síntesis orgánica.....	20
2.2.1 Definición.....	20
2.2.2 Generación de radicales libres.....	21
2.2.3 Iniciadores radicalarios.....	22
2.2.4 Reacciones en cadena.....	24
2.2.5 Mecanismo.....	24
2.2.6 Reacciones de adición.....	26
2.2.7 Reacciones de transferencia de átomo.....	27
2.2.8 Transferencia de átomo de yodo.....	28

3. Objetivos	30
4. Discusión de resultados	31
4.1 Estrategia sintética.....	31
4.2 Análisis retrosintético.....	32
4.2.1 Síntesis de la indolizidina (-)-167B.....	34
4.2.2 Síntesis de la (+)-dendroprimina.....	39
5. Conclusiones	43
6. Parte experimental	44
6.1 Síntesis de la indolizidina (-)-167B.....	46
6.2 Síntesis de la (+)-dendroprimina.....	51

ABREVIATURAS

$^1\text{H-RMN}$	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
$^{13}\text{C-RMN}$	Resonancia Magnética Nuclear de carbono trece
AcCl	Cloruro de acetilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Eterato de trifluoroboro
$(\text{Boc})_2\text{O}$	Dicarbonato de di- <i>tert</i> -butilo
C-H	Enlace carbono-hidrógeno
CDCl_3	Cloroformo deuterado
C_7D_8	Tolueno deuterado
$^\circ\text{C}$	Grados Celsius
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
Hz	Hertz
HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m-CPBA	Ácido m-cloroperbenzoico
mmol	Milimol

m/z	Relación masa-carga
ppm	Partes por millón
t.a.	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
R [•]	Radical libre

1. INTRODUCCIÓN

La naturaleza es fuente de un sinnúmero de moléculas que debido a sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas han sido empleadas para combatir enfermedades y elevar la calidad de vida de la humanidad. Muchas de estas moléculas ahora pueden ser sintetizadas en el laboratorio gracias al desarrollo de la síntesis química.

Entre los productos naturales que pueden ser aislados de animales o vegetales con fines terapéuticos podemos mencionar a los alcaloides.

No existe una definición exacta para los alcaloides, pero se puede considerar como: “Un compuesto orgánico de origen natural, nitrogenado (el nitrógeno se encuentra generalmente intracíclico), derivados generalmente de aminoácidos, de carácter más o menos básico, con propiedades farmacológicas importantes”.¹

Los alcaloides indolizidínicos han atraído considerablemente la atención por su amplia gama de aplicaciones farmacéuticas. En particular, los alcaloides aislados de los extractos de piel de las ranas neotropicales, que poseen un esqueleto azabíclico sustituido en las posiciones C5, C7 y/o C8 **1** (Figura 1), actúan como inhibidores nicotínicos no competitivos, lo que sugiere su potencial eficiencia para el diseño de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central.^{2,3} Algunos ejemplos son la indolizidina (-)-167B **2**, que contiene una cadena de *n*-propilo en la posición C5; la nufaramina **3** o la (-)-dendroprimina **4** sustituida en C5 y C7.

¹ Evans, W. C. “Trease and Evans -Pharmacognosy”, 15TH ed. Ed. Saundders, Edinburgh, 2000.

² Aronstam, R. S.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Narayanan, T. K.; Albuquerque, E. X. *Neurochem Res* **1986**, *11*, 1227–1240. Tsuneki, H.; You, Y.; Toyoka, N.; Kagawa, S.; Kobayashi, S.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.; Kimura, I.; Dani, J. A. *Pharmacology* **2004**, *66*, 1061–1069.

³ Reddy K. K. S, Rao B. V.; Raju S. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 662–668.

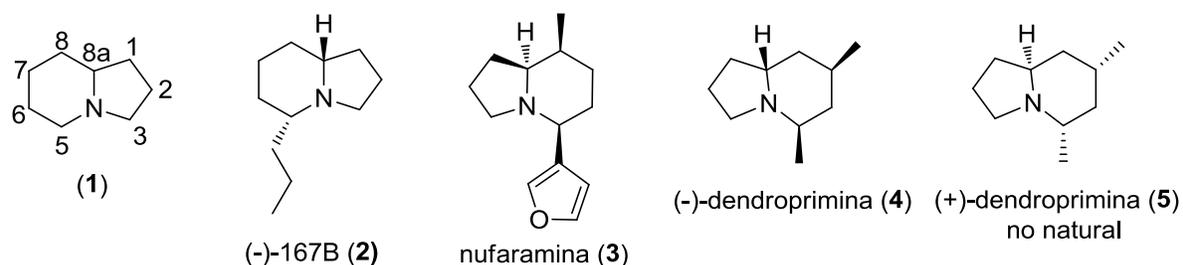
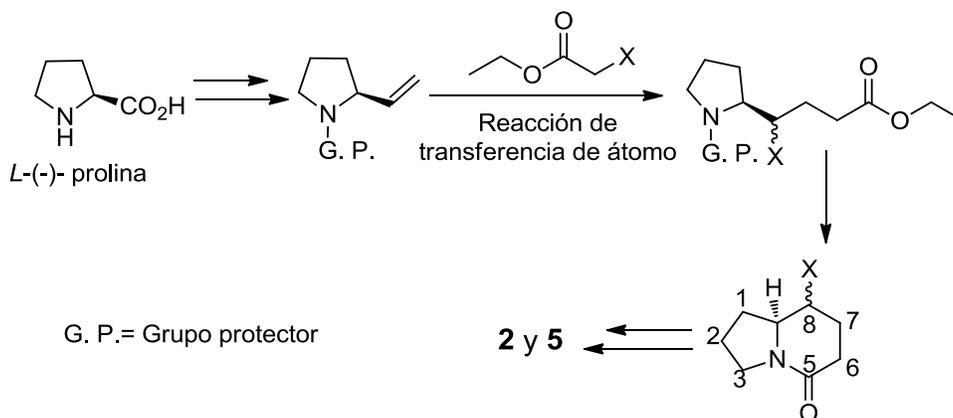


Figura 1. Esqueleto indolizídico y alcaloides indolizídicos ((-)-167B **2**, nufaramina **3**, (-)-dendroprimina **4** y (+)-dendroprimina **5**).

Debido a su escasez en fuentes naturales, la síntesis química de los alcaloides se ha beneficiado de un interés en todo el mundo y se han descrito un gran número de estrategias tanto racémicas como enantioselectivas.

En el presente trabajo se propone la síntesis de los alcaloides **2** y **5**, mediante un método que implica una reacción de transferencia de átomo precedida de la transformación del aminoácido *L*-prolina en un derivado insaturado que tendrá la función de un aceptor radicalario en la reacción antes mencionada (Esquema 1).



Esquema 1. Metodología sintética planteada para la síntesis de **2** y **5**.

La reacción de transferencia de átomo vía radicales libres permite la obtención de un compuesto bicíclico funcionalizado en las posiciones 5 y 8, lo que permite que se utilice como intermediario avanzado en la síntesis de alcaloides indolizidínicos como **3**, **4** y **5**.

2. ANTECEDENTES

2.1 Estrategias para la síntesis de alcaloides indolizidínicos

La diversidad estructural y la variedad en la actividad biológica de los alcaloides, hacen de este grupo uno de los más importantes entre las sustancias naturales de interés terapéutico.

En años recientes se ha llevado a cabo la síntesis de alcaloides indolizidínicos por medio de diferentes estrategias sintéticas. Sin embargo, muchos de estos métodos llevan a la obtención de mezclas de estereoisómeros de los alcaloides deseados.

A continuación se describe a mayor detalle algunas de las estrategias que se han informado para la síntesis de los alcaloides indolizidínicos (-)-167B **2** y (-)-dendroprimina **4**.

2.1.1 Indolizidina (-)-167B

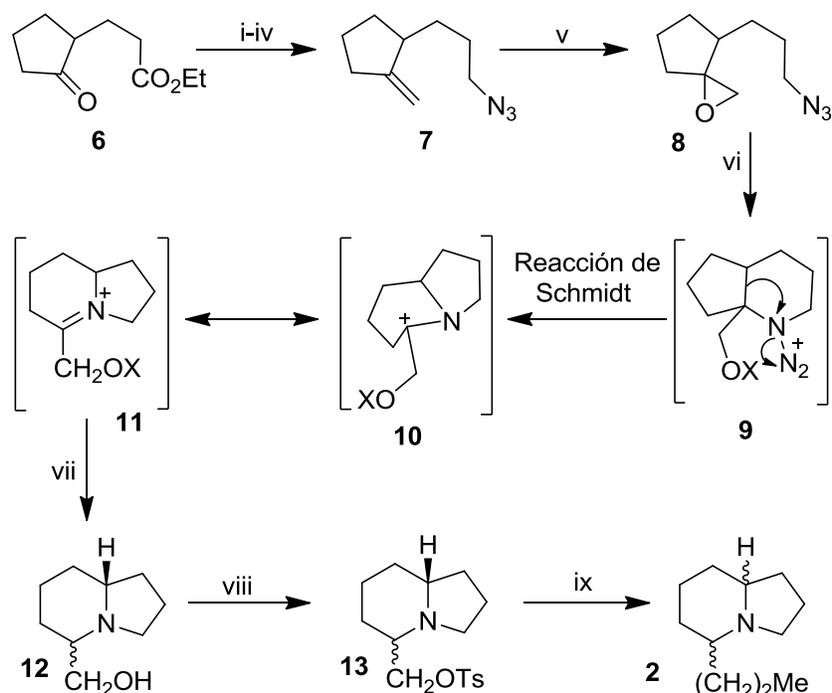
Entre la gran variedad de síntesis informadas podemos mencionar la síntesis realizada por Baskaran *et al.*^{4,5}

Esta síntesis se basa en la construcción del esqueleto 5-hidroximetil azabíclico mediante la ciclación de una azida sobre un epóxido (Esquema 2).

El intermediario **7** fue preparado a partir del cetoéster **6** en 4 etapas. Este compuesto fue tratado con *m*-CPBA para generar la epoxiazida **8** y posteriormente con EtAlCl₂ para generar el intermediario aminodiazonio **9**. Después se llevó a cabo una reacción de Schmidt intramolecular para generar el ion iminio **11**. La reducción de **11** permitió obtener el compuesto **12**, el cual fue convertido al tosilato **13** y finalmente la reacción del tosilato con (Et₂Cu)₂Mg generó el compuesto **2** como una mezcla racémica.

⁴ Reddy P. G.; Varghese B.; Baskaran S. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 583.

⁵ Reddy P. G.; Baskaran S.; *J.Org. Chem.* **2004**, 69, 3093-3101.

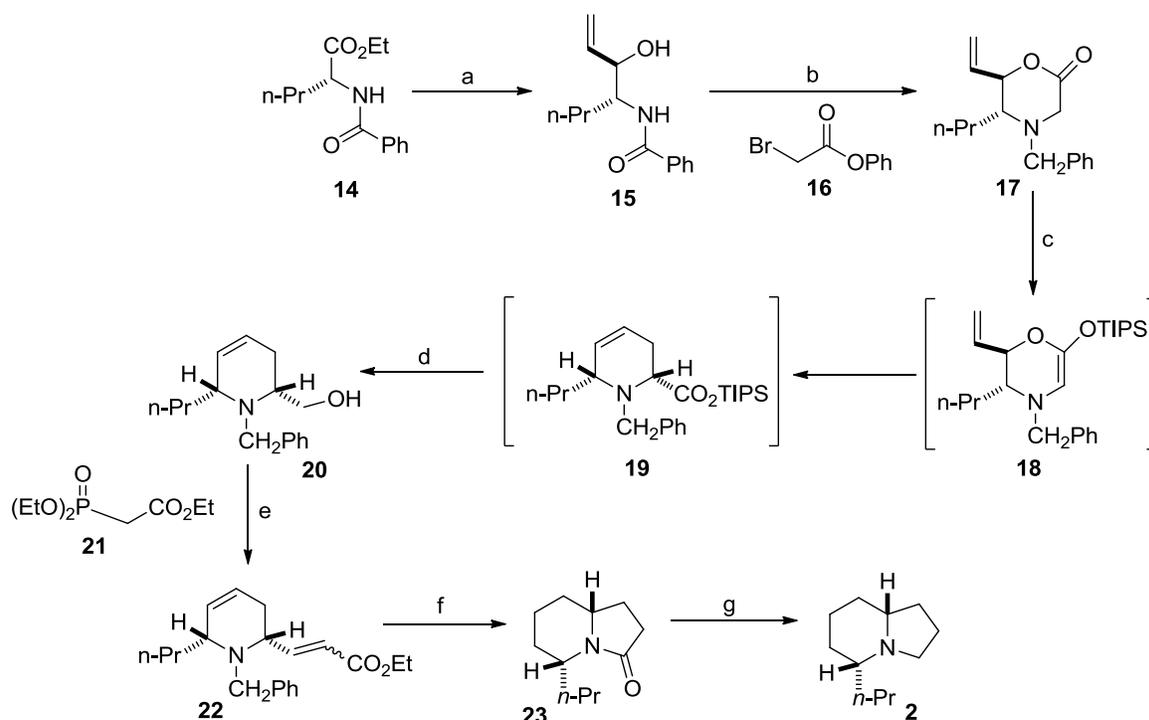


i. Zn, CH₂Br₂, TiCl₄ (1M), CH₂Cl₂; ii. LiAlH₄, THF, 0°C; iii. MeSO₂Cl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0°C; iv. NaN₃, DMF, 55°C; v. *m*-CPBA, CH₂Cl₂, aq. NaHCO₃ (0.5 M), 0°C; vi. EtAlCl₂, CH₂Cl₂, -78°C; vii. NaBH₄ en NaOH ac. (15%); viii. TsCl, NEt₃, DMAP (cat.), 25°C; ix. EtMgBr, CuCN, Et₂O, -78°C.

Esquema 2. Síntesis de la indolizidina 2 por Baskaran.

En 1997, Steven R. Angle y Robert M. Henry⁶ llevaron a cabo la síntesis total de la indolizidina (-)-167B a partir del N-benzoil derivado del α-aminoácido D-norvalina comercialmente disponible, el cual fue transformado en la lactona **17** y posteriormente se llevó a cabo una transposición tipo Claisen. Después se realizó una oxidación de Swern seguida por una homologación con fosfonoacetato de trietilo **21**. Por último, una secuencia de hidrogenación, hidrogenólisis, ciclación y reducción final de la amida llevó a la obtención del alcaloide deseado (Esquema 3).

⁶ Steven R.; Robert M. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8549-8552.

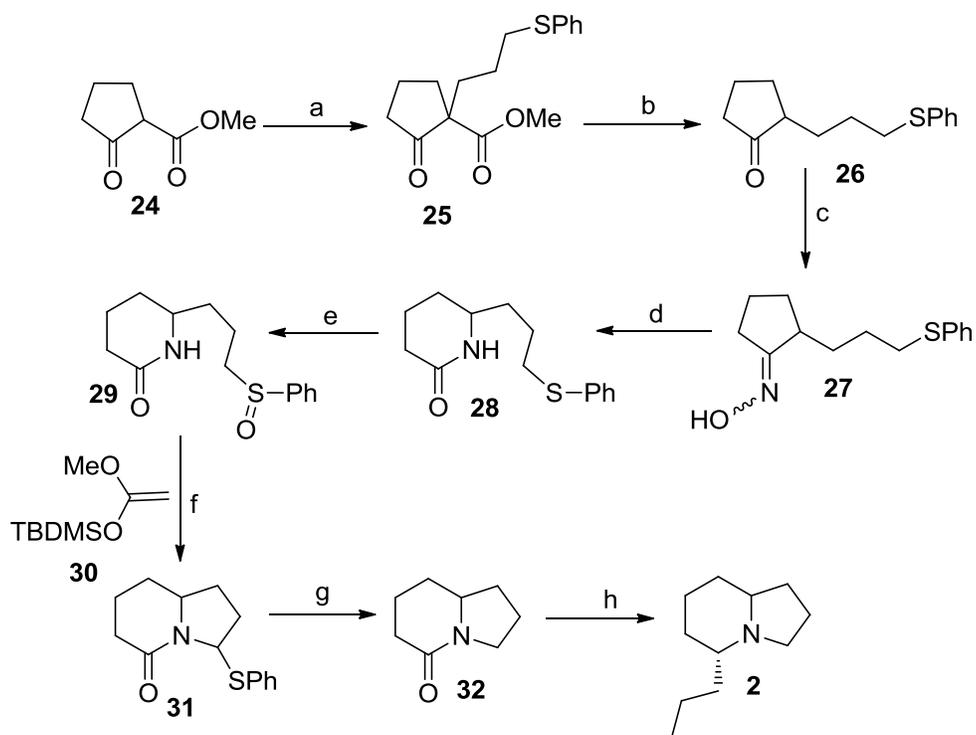


(a) DIBAL-H, cloruro de vinil magnesio, (b) (i) LiAlH₄, (ii) i-PrNEt₂, (c) TIPS-OTf, Et₃N, (d) LiAlH₄, (e) (iii) Ox. de Swern, (iv) KH, (f) (v) H₂, Pd(OH)₂/C, (v) (CH₃)₃Al, (g) LiAlH₄

Esquema 3. Síntesis de **2** a partir de N-benzoil derivado de la D-norvalina.

Otra síntesis fue realizada por C. Kuhakarn et al,⁷ partiendo del 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo **24** comercialmente disponible y utilizando una transposición de Pummerer como paso clave para formar la fenilsulfuro lactama **31** en 6 etapas. Posteriormente, una reacción de desulfurización con hidruro de tributilestaño y AIBN llevó a la obtención de la lactama **32**, para finalmente transformarla en la indolizidina (-)-167B **2** por procedimientos previamente reportados (Esquema 4).

⁷ Kuhakarn, C.; Seehasombat, P.; Jaipetch T.; Pohmakotr, M. *Tetrahedron* **64**, 2008, 1663-1670.



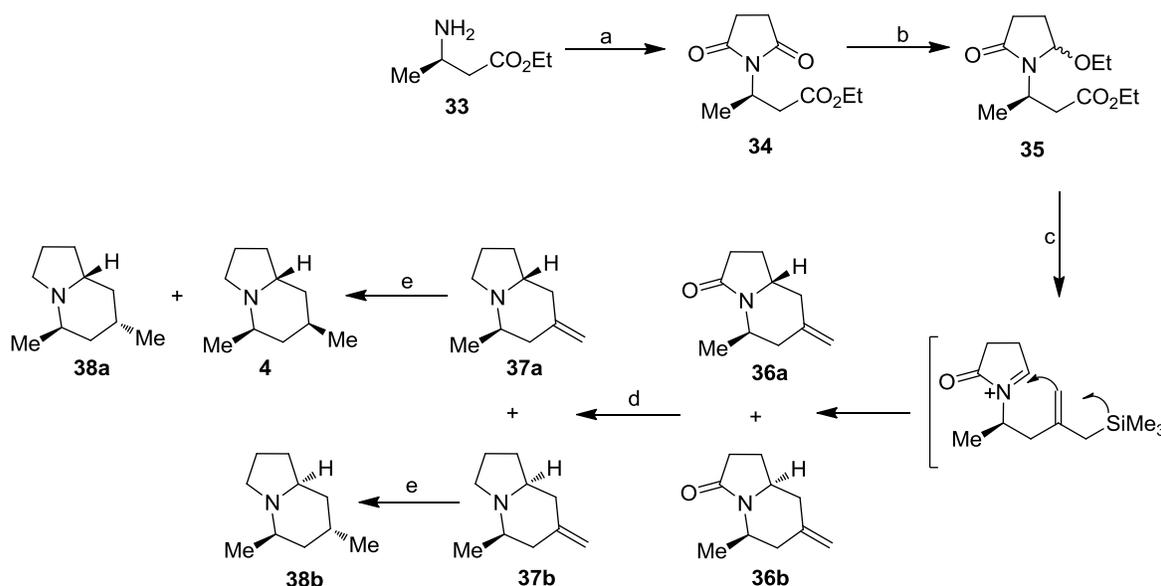
(a) (i) NaH (1.2 equiv.), DMF, 1,3-dibromopropano (3 equiv.), t. a., 20 h; (ii) PhSH (1.05 equiv.), THF, 0 °C a t. a., 24 h; (b) NaCN (1.2 equiv.), DMSO, 160 °C, 3 h, (c) NH₂OH.HCl (1.2 equiv.), NaOAc (1.73 equiv.), EtOH, (d) 1N NaOH (1.1 equiv.), PhSO₂Cl (1.1 equiv.), acetona, t. a., 24 h; (e) NaIO₄ (1.15 equiv.), MeOH, 0 °C a t. a., 24 h; (f) ZnI₂ (10 mol %), **29** (2 equiv.), CH₃CN, t. a., 24 h., (g) *n*-Bu₃SnH (2.5 equiv.), AIBN (0.3 equiv.), tolueno, refluxo 20 h, (h) (iii) *n*-PrMgBr (3 equiv.), THF, 0 °C a t. a. 4 h; (iv) AcOH después NaBH₄ (2 equiv.), 0 °C, 1 h.

Esquema 4. Síntesis de **2** por Kuhakarn *et al.*

2.1.2 (-)-Dendroprimina

Existen también alcaloides indolizidínicos dialquilados de importancia farmacológica importante, como ejemplo y podemos mencionar a la (-)-dendroprimina **4** que es un alcaloide aislado de *Dendrobium primulinum* Lindl (*Orchidaceae*).⁸

En 2004, fue llevada a cabo una síntesis asimétrica de este alcaloide,⁹ utilizando como material de partida (*R*)-aminopropanoato de etilo **33**, el cual fue transformado mediante el uso de anhídrido succínico y cloruro de acetilo en la imida correspondiente **34**. Ésta fue reducida a la etoxilactama **35** y transformada a las metilenindolizidinonas **36a** y **36b** mediante la doble adición del reactivo de Peterson. Una posterior reducción de estas llevó a la obtención de las metilenindolizidinas **37a** y **37b** las cuales fueron hidrogenadas por separado obteniéndose una mezcla de los diastereómeros **38a** y **4** a partir de **37a** y exclusivamente **38b** a partir de **37b** (Esquema 5).



(a) Anhídrido succínico, AcCl; (b) NaBH₄, H₂SO₄/EtOH, -30 °C; (c) Me₃SiCH₂MgCl, CeCl₃, HCl; (d) LiAlH₄, THF; (e) H₂, Pd/C.

Esquema 5. Síntesis de la (-)-dendroprimina y sus diastereómeros por Bollena.

⁸ Lüning, B; Leander, K. *Acta Chem. Scand.* **1965**, *19*, 1607. Lüning, B; Lundin, C. *Acta Chem. Scand.* **1967**, *21*, 2136.

⁹ De Saboulin Bollena A.; Gelas-Mialhe Y.; Gramain, J. C.; Perret A.; Remuson, R. *J Nat Prod*, **2004**, *67*, 1029-1031.

Los α -aminoácidos han atraído la atención desde décadas pasadas debido a que son importantes productos en química y biología, ya sea en forma libre o como componentes de estructuras más complejas.^{10,11} En síntesis orgánica se han empleado como materias primas quirales para preparar alcaloides como se mencionó anteriormente en el trabajo de Steven R. Angle y Robert M. Henry¹² o en el trabajo reportado por Diederich¹³ (Esquema 6).

Esta síntesis inicia con la síntesis de la indolizidinona **44**, la cual es generada a partir del aminoácido *L*-prolina.¹⁴ Para esto se llevó a cabo una esterificación y después una N-metilación por medio de una aminación reductiva. A continuación el éster se redujo con DIBAL-H y el aldehído resultante se sometió a una reacción de Horner para alargar la cadena al amino éster insaturado **40**. La N-acetilación de **40** produjo la azoninona **42** como consecuencia de una transposición tipo aza-Claisen regio y diastereoselectiva. La ciclación de **42** con cloruro de fenilselenio genera la sal de amonio **43** cuya demetilación con cloruro de tetrabutilamonio dio **44**.

Una vez obtenida la indolizidinona **44**, se redujo con “super hidruro” (Et₃BHLi) para dar una mezcla de **45** y **46**. El compuesto **45** se desoxigenó por el método de Barton-McCombie donde simultáneamente ocurrió la deselenización para dar **48**. Finalmente la introducción estereoselectiva del segundo grupo metilo se hizo por una adición de Grignard al carbonilo de la lactama seguido de la reducción del intermediario aminorado vía la sal de amonio correspondiente para dar la (-)-8 α -epi-dendroprimina **4**.

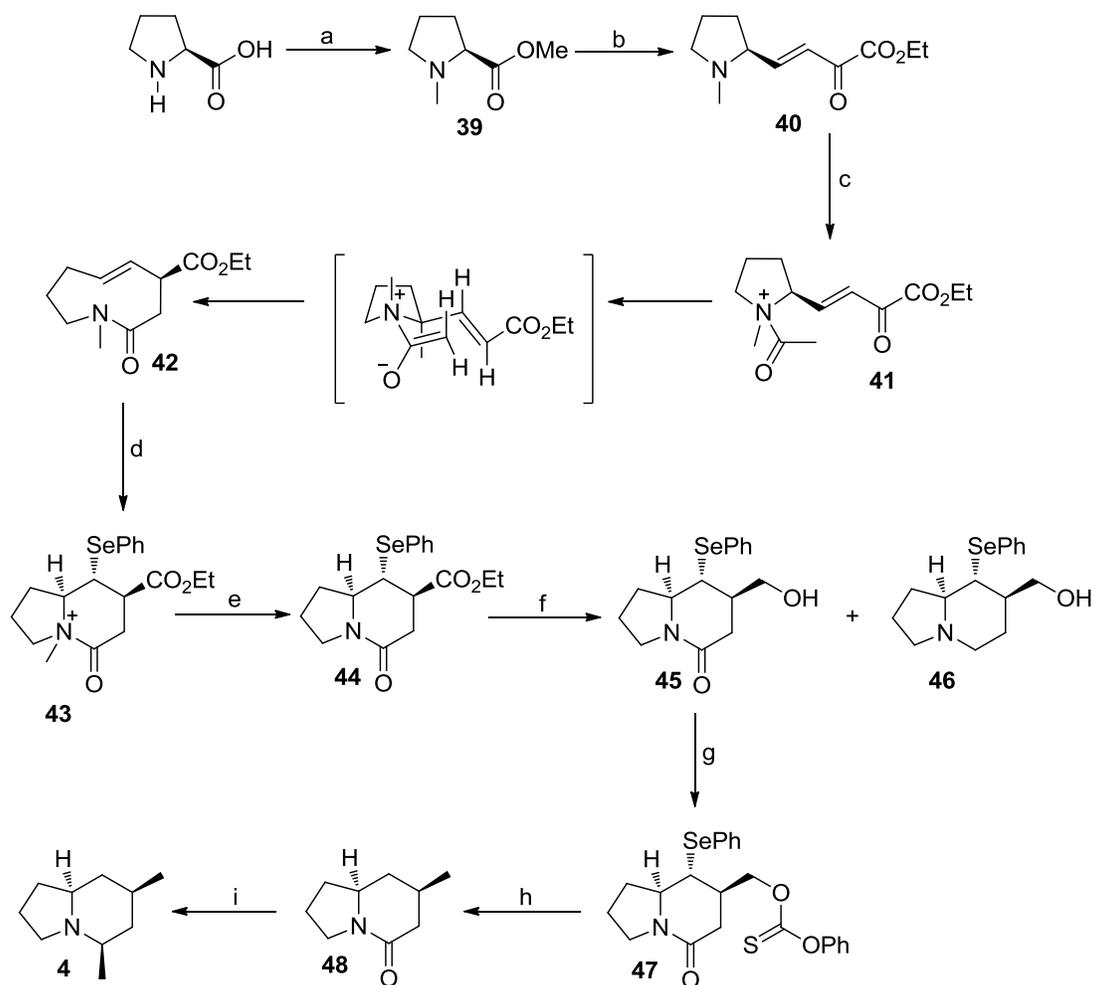
¹⁰ Cintas, P. *Tetrahedron* **1991**, 47, 6079-6111.

¹¹ (a) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445-446. (b) Kimura, T.; Vassilev, V. P.; Shen, G. -J.; Wong, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11734-11742.

¹² Steven, R. A.; Robert M. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8549-8552.

¹³ Diederich, M.; Nubbemeyer, U. *Synthesis* **1999**, 286-289.

¹⁴ Diederich, M.; Nubbemeyer, U. *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 894-897.



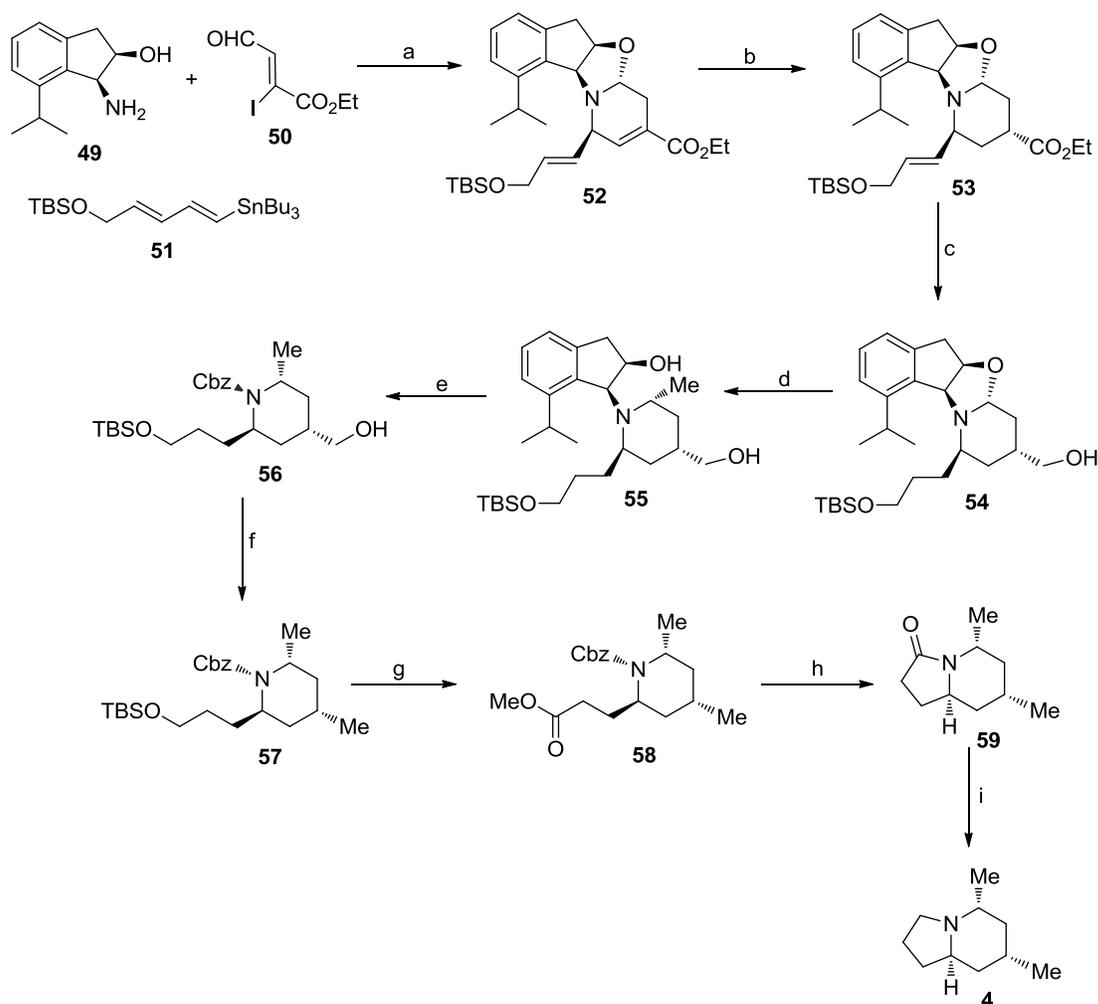
(a) (i) SOCl_2 , MeOH , t. a., (ii) CH_2O , HCO_2H ; (b) (iii) DIBAL-H , Et_2O , (iv) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH , Et_2O , 0°C ; (c) CH_3COCl , K_2CO_3 , Me_3Al , CHCl_3 , 0°C ; (d) PhSeCl , CH_3CN , t. a.; (e) $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$, $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, 80°C ; (f) LiEt_3BH , THF , 0°C , 4 h; (g) ClC(S)OPh , piridina, CH_2Cl_2 , t. a., 2 h; (h) Bu_3SnH , AIBN , PhMe , 75°C , 3 h; (i) (iii) MeMgCl , Et_2O , 0°C a t. a., 1 h.; (iv) NaBH_4 , HOAc , 0°C 1.5 h.

Esquema 6. Síntesis de 4 por Diederich.

Otra síntesis interesante para la obtención de la (-)-8a-*epi*-dendroprimina fue reportada por Shigeo *et al*,¹⁵ en la cual se describe la preparación de la piperidina 2,4,6-trisustituada 56, vía una “one-pot” azaelectrociclación asimétrica (Esquema 7).

¹⁵ Toyoharu K.; Futoshi H.; Katsunori T.; Shigeo K. *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3813-3816.

En esta síntesis destaca el uso del auxiliar quiral **49** que permite tanto la introducción del átomo de nitrógeno presente en la molécula final como la alquilación estereoselectiva en C8. En el primer paso se obtiene la piperidina tetracíclica **52** a partir de los compuestos **49**, **50** y **51** vía la formación de un aminal y una reacción de Stille. Cuando la piperidina **52** es reducida con Mg, se obtiene de manera estereoselectiva, el éster **53**, que después de ser reducido el alcohol primario **54** se trata con MeMgI y CuI para lograr la introducción estereoselectiva del grupo metilo en C8. Después de una serie de transformaciones se obtiene el producto final **4**.



(a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, TFP, LiCl, DMF, 80 °C, 2 h., (b) Mg (10 equiv), MeOH, t. a., 2 h., (c) (i) Red-Al, tolueno, t. a., (ii) H_2 , PtO_2 , THF, t. a., (d) MeMgI (20 equiv), CuI (20 equiv), éter, t. a., (e) (iii) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, t. a., 10 atm., 12 h., (iv) CbzCl, K_2CO_3 , THF, H_2O , 0 °C, 3 h. (f) (v) CBr_4 , PPh_3 , Et_3N , CH_2Cl_2 , t. a., (vi) NaBH_4 , DMSO, 90 °C, (g) (vii) HCl 2N, THF, t. a., (viii) oxidación de Jones, t. a., (ix) CH_2N_2 , (h) (x) H_2 , Pd/C, MeOH, t. a., (xi) tolueno, reflujo, (i) LAH, éter, reflujo.

Esquema 7. Síntesis de **4** por Toyoharu.

Como se ha visto, existen varias estrategias para la síntesis de alcaloides indolizidínicos del tipo **2** y **4**. Sin embargo, ninguna de ellas es general y algunas conducen a mezclas de diastereoisómeros. Por lo anterior, en esta tesis se presenta el desarrollo de una nueva estrategia para la obtención de alcaloides indolizidínicos que evita los problemas anteriores. Nuestro trabajo está basado en la aplicación de reacciones de radicales libres, específicamente en las reacciones de transferencia de átomo (RAT) para la síntesis total de alcaloides.

La química de los radicales libres presenta importantes ventajas frente a las reacciones iónicas en síntesis orgánica, lo que en principio permitiría la obtención de intermediarios funcionalizados en la posición estratégica C8 (Figura 2) para la generación de los alcaloides deseados. Además, la presencia del carbonilo en C5 será una vía para introducir sustituyentes en C5, C6 y C7.

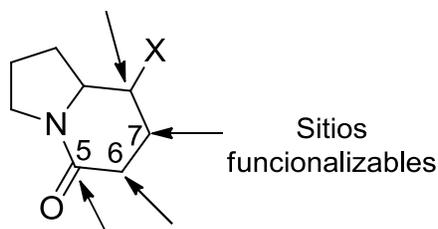


Figura 2. Esqueleto bicíclico funcionalizado.

La estrategia sintética que proponemos nos debe permitir obtener esqueletos azabicíclicos que son la estructura base de alcaloides indolizidínicos y en este caso pueden ser mono o difuncionalizados.

Para fines de una mejor claridad y entendimiento de este trabajo es necesario mencionar primero algunos aspectos importantes de la química de radicales libres.

2.2 Radicales libres en síntesis orgánica

Las reacciones de radicales libres actualmente tienen gran importancia en la síntesis orgánica, debido a su gran flexibilidad y selectividad en los sustratos utilizados. La relativa indiferencia de estas especies a su ambiente molecular y a la polaridad de los disolventes ha permitido utilizarlas tanto en la manipulación de un gran número de grupos funcionales como en la formación de enlaces carbono-carbono en condiciones suaves y/o neutras.¹⁶ Por lo tanto es evidente que la combinación de la química de radicales libres con la química iónica abre un abanico de posibilidades sintéticas muy importante.

2.2.1 Definición

Los radicales libres son especies que contienen uno o más electrones desapareados,¹⁷ la definición incluye átomos individuales o grupos de átomos, y pueden ser producto de una reacción. Sin embargo, la mayoría de las veces se encuentran como intermediarios reactivos.

El uso de radicales libres ofrece varias ventajas con respecto a las especies iónicas, pues toleran un gran número de grupos funcionales, por lo que la existencia de hidrógenos ácidos, o carbonilos en la molécula no afectan su formación, lo que resulta en el innecesario empleo de grupos protectores. Además, debido a su alta reactividad y particular estructura, los radicales libres reaccionan fácilmente con especies neutras o radicalarias para formar enlaces C-C o C-heteroátomo.

La dificultad para llevar a cabo reacciones de transposición permite el empleo del radical en el centro donde se forma y la indiferencia al ambiente polar de los mismos permite el uso de un gran número de disolventes polares y no polares como medio de reacción. Además, los radicales libres pueden dar origen a intermediarios iónicos a través de reacciones de oxidación (para generar

¹⁶ Zard, S. Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford Chemistry Press, 1a. Ed. 2003.

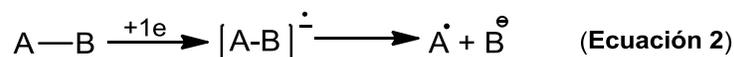
¹⁷ March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism and Structure*, 4th. Edn. Wiley-Interscience, New York. 1992.

cationes) o de reducción (para generar aniones), lo que los vuelve intermediarios muy versátiles.¹⁸

La combinación de estas reacciones forman parte de un mecanismo general, mediante el cual se llevan a cabo la mayoría de los procesos de radicales. En algunos casos la desaparición del radical final genera nuevamente otro radical, dando lugar a un proceso o mecanismo en cadena. En otros, el radical se transforma mediante procesos redox, en una especie no radicalaria (procesos no en cadena).

2.2.2 Generación de radicales libres

Los radicales libres se forman a partir de moléculas estables mediante la fragmentación homolítica de un enlace covalente, donde cada fragmento conserva un electrón¹⁷ (Ecuación 1). La energía necesaria para esta fragmentación se puede aplicar de dos maneras: térmica o fotoquímica. Por otra parte, los procesos redox también permiten generar radicales libres, pero mediante un proceso de transferencia monoeléctrica (TME o SET) seguida de una fragmentación heterolítica (Ecuación 2).



¹⁸ a) Edmons, D.; Johnston, D.; Procter, D. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3371. b) Magolan, J; Kerr, M. A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 4561.

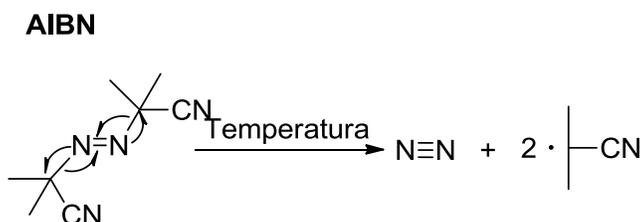
2.2.3 Iniciadores radicalarios

Los iniciadores de radicales libres requieren tener propiedades mutuamente contrarias: deben ser estables a temperatura ambiente pero deben descomponerse en condiciones suaves para generar radicales.

Los iniciadores de radicales libres se clasifican como: compuestos azo, peróxidos y compuestos organometálicos.

Azocompuestos

Este tipo de iniciadores son extensamente usados en síntesis orgánica. El AIBN (2,2'-azobisisobutironitrilo) es el iniciador más comúnmente utilizado por su facilidad de descomposición y estabilidad (Esquema 8).

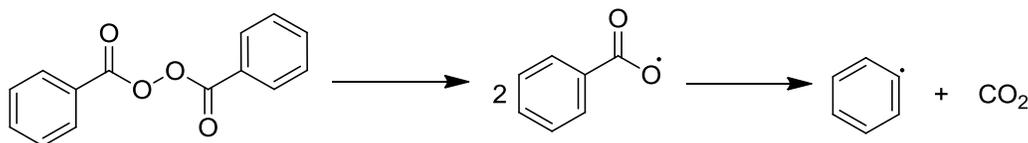


Esquema 8. Generación de un radical por la descomposición térmica del AIBN.

Peróxidos:

El calentamiento de los peróxidos produce radicales alcoxi y radicales aciloxi, por la fragmentación del enlace peróxido. La naturaleza de los radicales producidos es generalmente electrofílica, aunque también depende de la estructura de la especie radical generada.

Entre este tipo de iniciadores podemos mencionar a manera de ejemplo, el peróxido de benzoílo. La fragmentación de este peróxido inicialmente genera dos radicales fenilcarboxilo, los cuales por pérdida de una molécula de CO₂ generan el radical fenilo (Esquema 9).



Esquema 9.

Compuestos organometálicos

Los análogos de trialquilboranos son particularmente muy usados como iniciadores en muchas síntesis estereoselectivas,¹⁹ esto derivado de que generan radicales alquilo por reacción con el O₂. Por ello no se necesita una fuente de luz o calor para iniciar la reacción que puede realizarse a temperatura ambiente o a temperatura baja.

Trietilborano

Los trialquilboranos generan radicales alquilo al ser expuestos al contacto con oxígeno (Esquema 10). Utimoto y Oshima fueron los primeros en aplicar la reacción de trietilborano con oxígeno como iniciador en reacciones de radicales libres.²⁰ El sistema clásico Et₃B/O₂ ofrece la gran ventaja de ser eficiente incluso a bajas temperaturas (-78 °C).



Esquema 10. Generación del radical etilo por trietilborano y oxígeno.

¹⁹ Oshima, K.; Uchimoto, K. *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan*, **1989**, 47, 40.

²⁰ Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. B. *Chem. Soc. Japan*. **1989**, 62, 143.

2.2.4 Reacciones en cadena

Algunas de las reacciones vía radicales libres se llevan a cabo mediante un proceso en cadena,²¹ siendo esto un aspecto muy importante, ya que a diferencia de otros procesos, el mecanismo de reacción consiste en un ciclo de pasos repetitivos, durante el cual se forman varias moléculas de producto por cada evento de iniciación. Las reacciones en cadena dependen de la presencia de un iniciador que es la fuente de radicales libres y del cual depende el proceso.¹⁷

2.2.5 Mecanismo

El mecanismo en cadena está compuesto de tres etapas principales:

a) Iniciación

Se generan las especies radicalarias a partir de una molécula estable, generalmente mediante una ruptura homolítica o un proceso redox.

b) Propagación

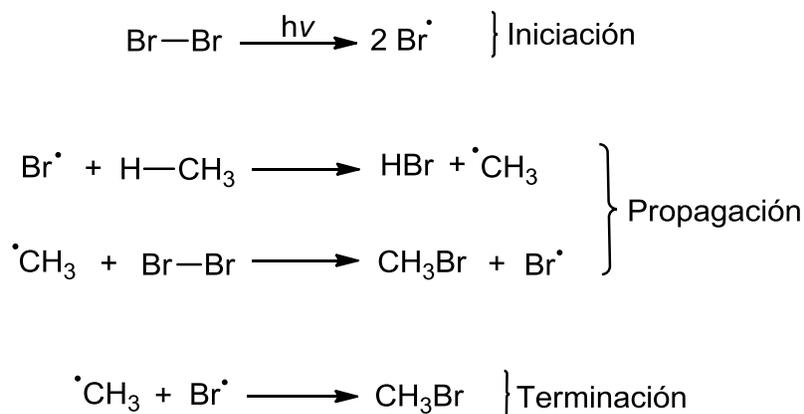
Es la etapa en donde se genera un radical a expensas de otro formado inicialmente, esto es, que si bien se consume un radical, se genera otro.

c) Terminación

En esta etapa se consumen los radicales, sin generar otros. Generalmente, acontece al final de la reacción cuando ya no hay materias primas y los radicales no pueden seguir propagando la cadena.

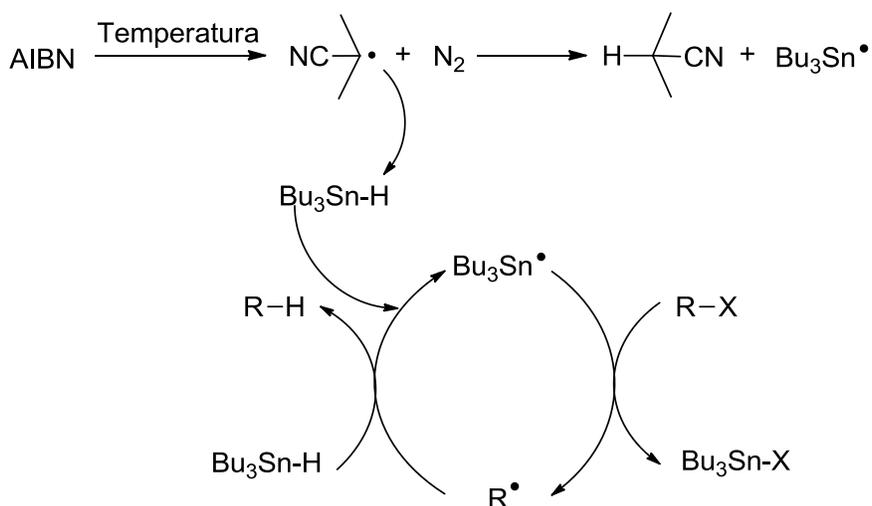
El ejemplo clásico de un mecanismo en cadena es la bromación del metano (Esquema 11).

²¹ Renaud, P., Sibi, M. P. *“Radicals in Organic Synthesis; Volume 1; Basic Principles”*; Wiley-VCH, New York-Chichester. 2001, Vol 1.



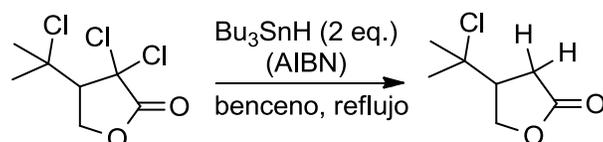
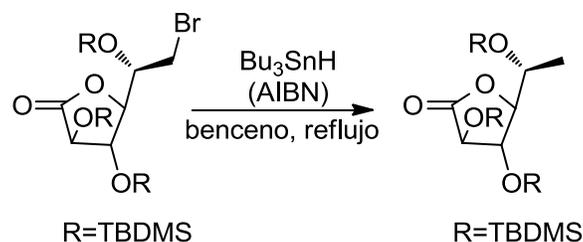
Esquema 11. Mecanismo en cadena durante la bromación del metano.

Los ejemplos más comunes de reacciones radicalarias en cadena corresponden a las reacciones de sustracción de hidrógeno y halógeno²² (Esquemas 12 y 13). Aunque ambas reacciones forman parte de los pasos elementales en una reacción en cadena, cabe hacer notar que la reacción de remoción de halógeno es llevada a cabo típicamente por elementos halofílicos como el silicio, germanio y estaño.



Esquema 12. Mecanismo general de la reacción de sustracción de halógeno.

²² Van der Kerk et al. *J. Appl. Chem.* **1957**, 7, 356.



Esquema 13. Ejemplos en síntesis de la reacción de substracción de halógeno.^{23, 24}

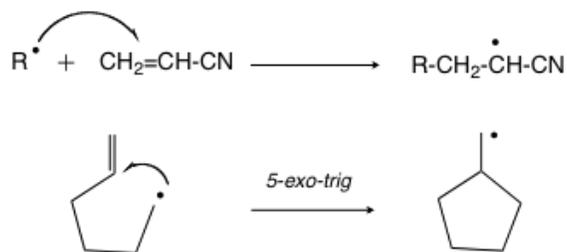
2.2.6 Reacciones de adición

Entre las reacciones más importantes que experimentan los radicales libres se encuentran las reacciones de adición ya que permiten formar enlaces C-C. Un ejemplo clásico de adición se observa cuando un radical reacciona con una olefina (o en general sobre un sistema insaturado). Igualmente, la versión intramolecular de la adición (ciclación) es una de las reacciones radicalarias más conocidas y más usadas en síntesis para producir un nuevo radical centrado en carbono, el cual puede oxidarse, reducirse,²⁵ o entrar a un ciclo de propagación, dependiendo de las condiciones bajo las cuales se haya generado (Esquema 14).

²³ Cordero, V. A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4432-4443.

²⁴ Takano, S.; Nishizawa, S.; Akiyama, M.; Ogasawara, K. *Synthesis* **1984**, 949.

²⁵ Khudyakov, I. V.; Kuz'min, V. A. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, 47, 22.



Esquema 14. Reacciones de adición sobre olefinas.

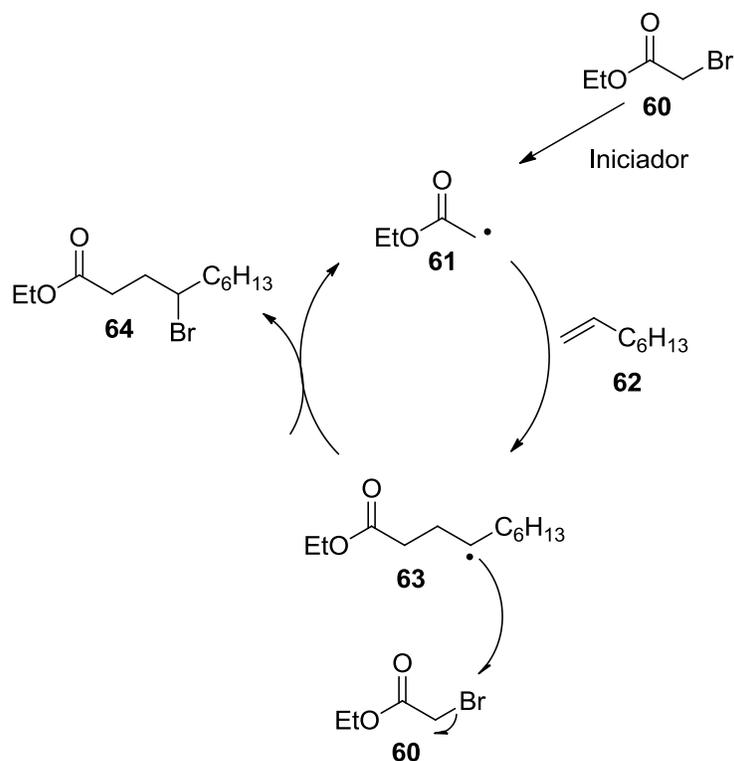
2.2.7 Reacciones de transferencia de átomo²⁶

Las reacciones de transferencia de átomo y de grupo, abarcan un amplio rango de transformaciones en las cuales un enlace C-heteroátomo o heteroátomo-heteroátomo son adicionados a alquenos, alquinos u otros enlaces múltiples.

Más recientemente, se han desarrollado reacciones que involucran transferencia de halógenos (I, Br o Cl) y aril calcógenos (SePh, TePh).

En el esquema 15 se muestra el mecanismo de transferencia de átomo. La primera etapa consiste en la generación del primer radical **61**, el cual es adicionado a la olefina **62**, produciendo un segundo radical **63** que es el aceptor del átomo que se transfiere generando el producto **64** y regenerando el radical **61** que se reintegra al ciclo radicalario. El radical del aducto debe ser menos estable que el primer radical pues de lo contrario la transferencia de átomo no se lleva a cabo. También es importante mencionar que en estas reacciones de transferencia de átomo, el átomo de yodo es más reactivo que el Br y este a su vez aún más reactivo que el Cl, los cloruros generalmente no son usados debido a su velocidad tan lenta de transferencia.

²⁶ Tanko, J. M. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B*, **2010**, 106, 260–282.



Esquema 15. Mecanismo general de una adición con transferencia de átomo.

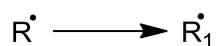
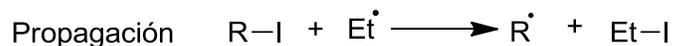
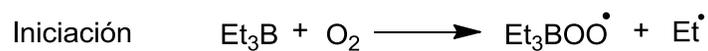
Uno de los aspectos más importantes de las reacciones de transferencia de átomo es que no son reductivas, dando productos altamente funcionalizados, facilitando así posteriores transformaciones radicalarias y no radicalarias.

2.2.8 Transferencia de átomo de yodo

El trietilborano en combinación con oxígeno provee un eficiente y muy útil sistema de extracción de átomo de yodo de yoduros de alquilo, por lo tanto es un buen iniciador de reacciones de transferencia de átomo de yodo.²⁷

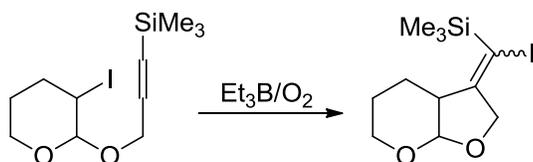
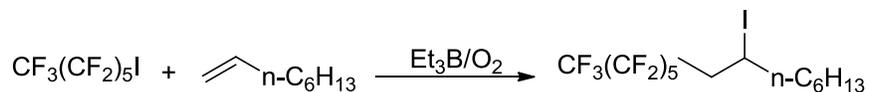
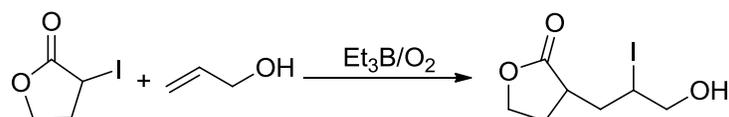
²⁷ Curran, D. P.; Chen, M.-H.; Spetzler, E.; Seong, C. M.; Chang, C.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8872.

De hecho, el radical etilo generado en la reacción de trietilborano con oxígeno molecular puede extraer un átomo de yodo del precursor para producir un radical que entra en el proceso de reacción en cadena. El intercambio de yodo es rápido y eficiente cuando R• es más estable que el radical etilo (Esquema 16).



Esquema 16. Mecanismo de transferencia de átomo de yodo mediado por trietilborano.

En el esquema 17 se muestran algunos ejemplos de transferencia de átomo de yodo.



Esquema 17. Ejemplos de transferencia de átomo de yodo.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

Desarrollar un método para la obtención de alcaloides indolizidínicos a partir de la síntesis de esqueletos azabíclicos funcionalizados, basado en una reacción de transferencia de átomo seguida de una ciclación y su correspondiente funcionalización.

Objetivos particulares

- Aplicar la metodología a la síntesis de los alcaloides indolizidínicos (-)-167B y (+)-dendroprimina a partir de un derivado de la *L*-prolina.
- Ampliar la aplicación del método a la síntesis de alcaloides quinolizidínicos derivados del ácido pipecolínico.

4. DISCUSION DE RESULTADOS

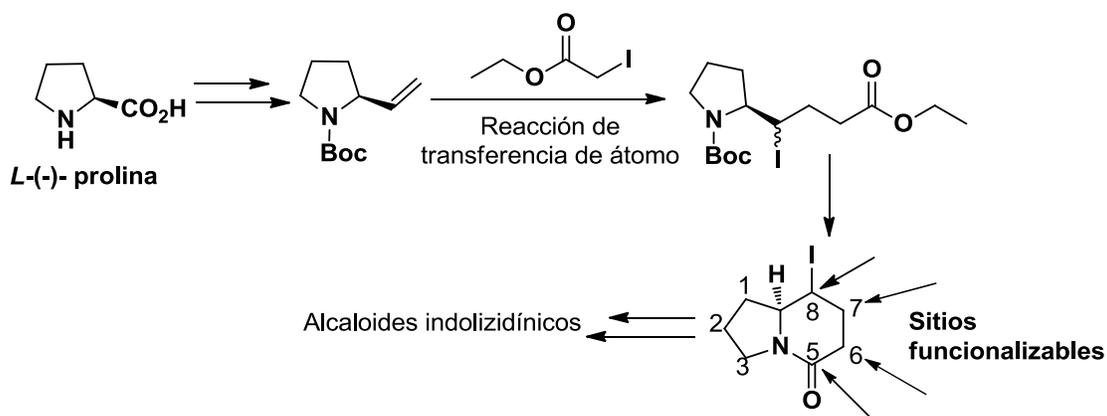
Como se mencionó en el apartado anterior, muchas de las síntesis de alcaloides indolizidínicos que se han descrito hacen uso de productos quirales de origen natural. Sin embargo, en muchos de los casos las síntesis resultan muy extensas, además de la obtención de los varios estereoisómeros de los alcaloides.

4.1 Estrategia sintética

Con base en lo anterior nos propusimos establecer una ruta sintética que permitiera acceder a esqueletos azabíclicos funcionalizados, mismos que pudieran ser transformados en alcaloides indolizidínicos con la estereoquímica adecuada.

La estrategia sintética que proponemos está basada en la utilización de aminoácidos quirales como materias primas, mismos que son transformados en sistemas insaturados que funcionan como aceptores radicalarios en una reacción de transferencia de átomo vía radicales libres (RTA), seguido de una ciclación en medio ácido y la posterior introducción estereoselectiva de los sustituyentes necesarios (Esquema 18). Para el propósito de la síntesis de los alcaloides indolizidínicos (-)-167B **2** y (+)-dendroprimina **5**, utilizamos como material de partida la *L*-prolina, ya que esta proveería el ciclo de 5 miembros, el átomo de nitrógeno necesario y la estereoquímica correcta en la posición 8a.

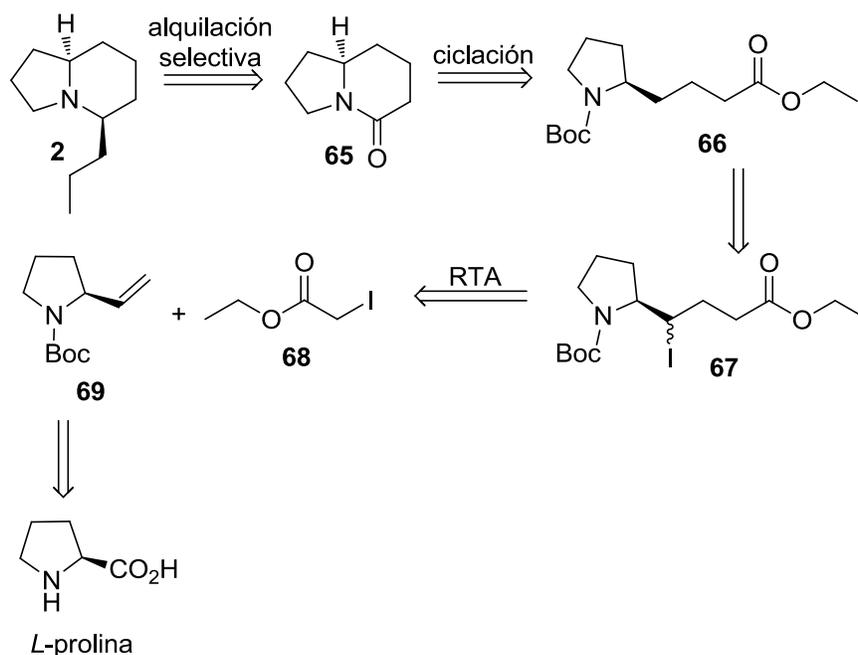
Además, como se mencionó antes, la RTA nos permitiría funcionalizar la posición 8 (remota) y eventualmente las posiciones 5, 6 y 7 gracias a la presencia del carbonilo lactámico.



Esquema 18. Estrategia sintética propuesta para la síntesis de alcaloides indolizidínicos.

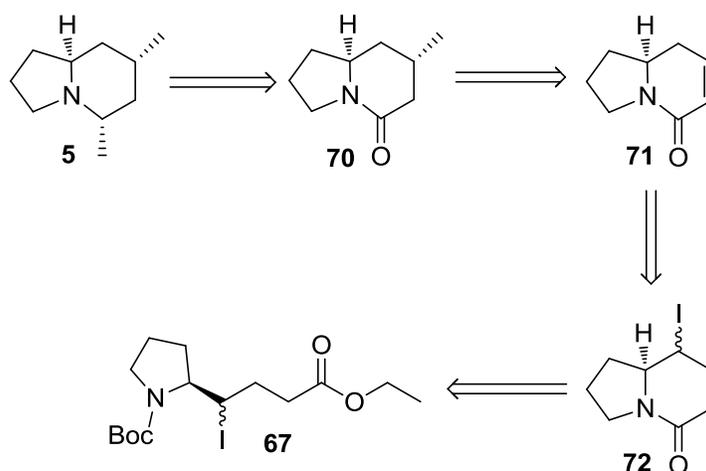
4.2 Análisis retrosintético

De acuerdo a la estrategia planteada anteriormente, en el esquema 18 se muestra el análisis retrosintético de **2**; en donde se observa que el producto final provendría de la alquilación estereoselectiva de la lactama **65**, resultado de la ciclación del compuesto **66**. Este provendría de **67** formado en la etapa clave que es la reacción de transferencia de átomo entre el derivado de la L-prolina **69** y el yodoacetato de etilo **68**.



Esquema 19. Análisis retrosintético para la obtención de la indolizidina (-)-167B **2**.

De igual manera en el esquema 20 se muestra el análisis retrosintético que planteamos para la obtención de **5**, en donde podemos ver que el compuesto **67** (intermediario común en ambas síntesis) sería transformado en la estructura bicíclica **72**. Este compuesto posee un átomo de yodo en la posición 8, lo cual puede ser aprovechado para funcionalizar el anillo de 6 miembros de esta molécula.



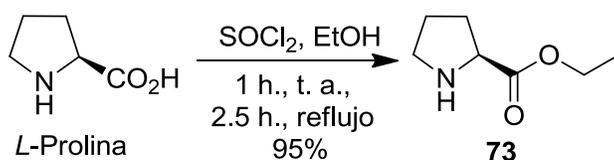
Esquema 20. Análisis retrosintético para la indolizidina (+)-dendroprimina **5**.

La lactama α,β -insaturada **71** se obtendría mediante una reacción de eliminación del átomo de yodo y la isomerización del doble enlace. La adición 1,4 de un metilo a la lactama insaturada permitiría entonces obtener el compuesto **70** y finalmente se llevaría a cabo una adición 1,2 de metilo al carbonilo y reducción estereoselectiva del ion iminio intermediario para concluir la síntesis de **5**.

A continuación se describe a mayor detalle las etapas empleadas para la síntesis de los alcaloides indolizidínicos.

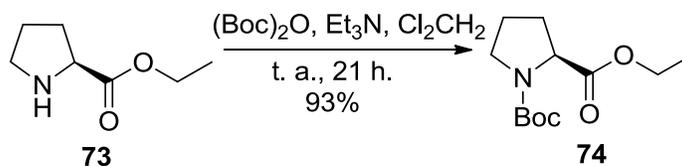
4.2.1 Síntesis de la indolizidina (-)-167B

La preparación del éster derivado de la *L*-prolina se llevó a cabo de manera exitosa siguiendo métodos ya establecidos.²⁸ Este producto fue obtenido sin la formación de subproductos por lo que no fue necesario hacer una purificación adicional (Esquema 21).



Esquema 21. Esterificación de la *L*-prolina.

Después se realizó una reacción de protección del éster **73**, utilizando dicarbonato de di-*tert*-butilo como reactivo para obtener el carbamato **74** con un buen rendimiento (Esquema 22). Es importante mencionar que el producto se obtuvo como una mezcla de rotámeros.



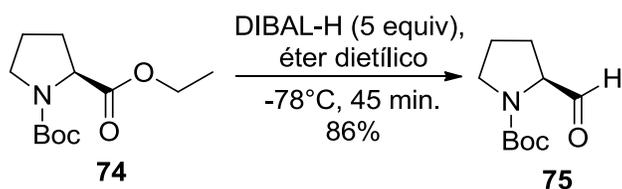
Esquema 22. Protección de **73**.

Posteriormente se llevó a cabo la reducción del compuesto **74**. Es importante mencionar que esta reducción se realizó varias veces variando el número de equivalentes de DIBAL-H adicionados a la

²⁸ Hans-Jürgen F.; Erick K.; Lars L.; Britt-Marie S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2254-2256.

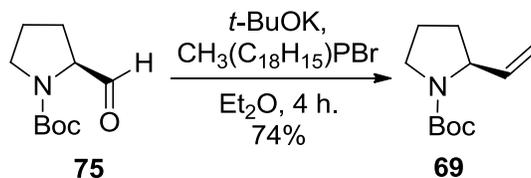
reacción, iniciando desde 1 equivalente. Sin embargo, la reacción no se llevaba a cabo o se obtenían muchos subproductos.

Finalmente, se pudo obtener el aldehído esperado en un buen rendimiento. Cuando la reacción se realizó con 5 equivalentes del reductor²⁹ y a una temperatura de -78°C . Vale la pena señalar que la reacción debe detenerse a -78°C , ya que es conocido que a baja temperatura, el intermediario tetraédrico es estable. Si la temperatura de la reacción se incrementara antes de destruir el intermediario el exceso de reductor, este reduciría al aldehído formado con la consecuente disminución del rendimiento (Esquema 23).



Esquema 23. Reducción de **74** al aldehído.

Una vez obtenido el compuesto **75**, la reacción de olefinación de Wittig usando un procedimiento conocido³⁰ ocurrió sin ningún problema para dar derivado insaturado de **69** (Esquema 24).

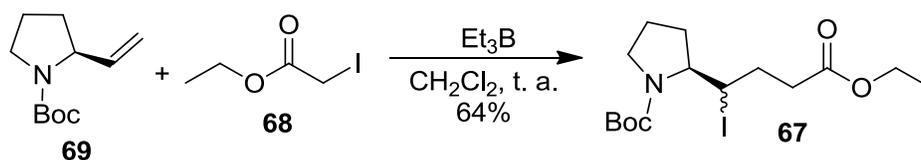


Esquema 24. Reacción de olefinación del aldehído.

²⁹ Adam, G.; Ulla, J.; Janusz J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3063-3066.

³⁰ Molander, G. A.; Romero J. A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631-2643.

El siguiente paso fue la reacción de transferencia de átomo **RTA** entre el compuesto **69** y el yodoacetato de etilo **68** usando cantidades subestequiométricas (0.2 equiv. X 4) de Et₃B como iniciador. Se realizaron varias pruebas para obtener el mejor rendimiento, variando la proporción de equivalentes de los sustratos, encontrando que el mejor resultado se obtenía cuando la relación de equivalentes de los sustratos **69** y **68** era de 2:1, respectivamente. La reacción fue monitoreada por ccf, hasta la desaparición del yodoacetato de etilo **68** (Esquema 25).



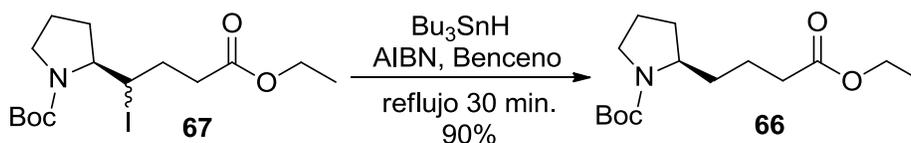
Esquema 25. Reacción de transferencia de átomo.

Este producto se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros, los cuales fueron separados por columna para su caracterización.

La caracterización por RMN, fue un tanto complicada, debido a que a temperatura ambiente las señales de ¹H resultaban ser muy anchas e indefinidas y el espectro de ¹³C mostraba señales dobles. Lo anterior se debe a la presencia de los rotámeros del compuesto, por lo que para poder caracterizar los estereoisómeros se decidió llevar a cabo nuevamente los experimentos de RMN a alta temperatura.

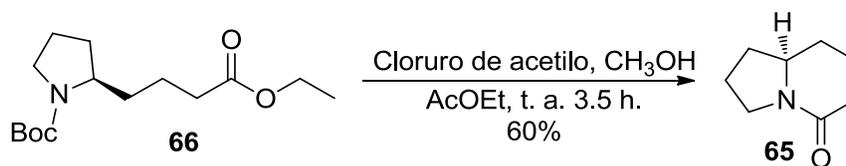
Primero, se realizaron los experimentos de ¹H y ¹³C en CDCl₃ a 50°C, observando que las señales en carbono se mostraban como singuletes y ya no como señales dobles. Sin embargo, para el caso de la RMN de protón las señales aún eran indefinidas, por lo que realizamos nuevamente el experimento de ¹H pero ahora en tolueno-d₈ (C₇D₈) para poder elevar la temperatura a 90°C dando como resultado un espectro mejor definido.

La siguiente reacción que llevamos a cabo fue la reducción vía radicales libres del átomo de yodo presente en **67**, lo cual se logró de manera exitosa y con buen rendimiento (Esquema 26).



Esquema 26. Reducción radicalaria del átomo de yodo.

La etapa siguiente fue la desprotección y ciclación en medio ácido del compuesto **66** (Esquema 27). Para ello, también se probaron varios métodos (Tabla 1) encontrándose que el mejor rendimiento se obtuvo con HCl anhidro en acetato de etilo³¹ (preparado por la adición de AcCl a una solución de MeOH en AcOEt).



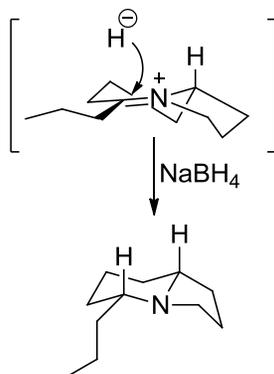
Esquema 27. Desprotección y ciclación en medio ácido de **66**.

³¹ Stephen, C. B.; Agustin, A. C.; Henry, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2369-2376.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la ciclación de **64** en medio ácido.

Condiciones de reacción	Rendimiento %
TFA	No se lleva a cabo
p-TsOH en MeOH ³²	30% no reproducible
HCl _(ac) concentrado 10 minutos	19%
HCl _(ac) concentrado toda la noche	28%
HCl _(ac) en AcOEt	No se lleva a cabo
AcCl en MeOH y AcOEt	60%

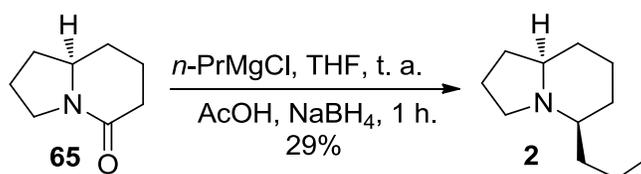
Finalmente se logró la introducción de la cadena de *n*-propilo por reacción con cloruro de *n*-propil magnesio seguida de una acidificación para formar el ion iminio intermediario, el cual fue reducido de manera estereoselectiva con NaBH₄. En el esquema 28 se muestra que el ion hidruro ataca exclusivamente por la cara menos impedida (paralelo a la posición del hidrógeno cabeza de puente), obteniéndose exclusivamente el diastereoisómero deseado **2**.



Esquema 28. Reducción estereoselectiva del ion iminio.

³² Christine E.; Florine C. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 5131-5134.

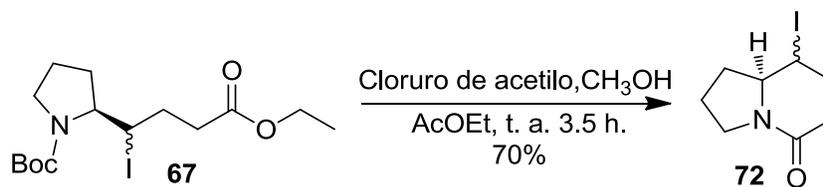
El rendimiento obtenido en esta reacción fue de sólo 29% (Esquema 29), lo cual puede deberse a una baja concentración del reactivo de Grignard en el momento de realizar el experimento.



Esquema 29. Reacción de adición del grupo *n*-propilo y reducción estereoselectiva del ion iminio intermediario.

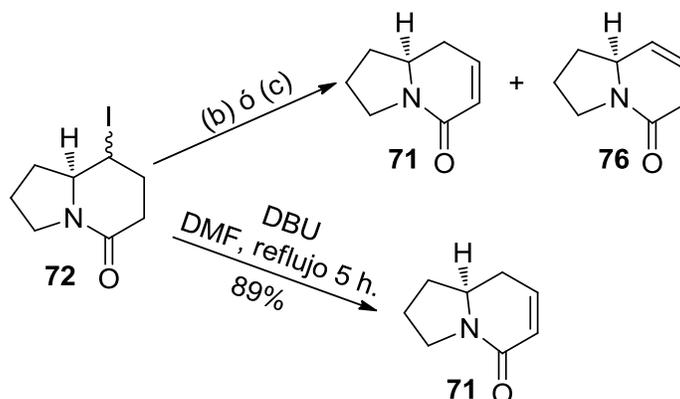
4.2.2 Síntesis de la (+)-dendroprimina

Para el propósito de la síntesis de la (+)-dendroprimina **5**, utilizamos el compuesto **67** para obtener la yodolactama **72**. Este compuesto fue ciclado utilizando las mismas condiciones de reacción aplicadas para la obtención de **65** (página 41) con un rendimiento aceptable (Esquema 30).



Esquema 30. Desprotección y ciclación en medio ácido de **67**.

La eliminación del átomo de yodo nos condujo a la lactama α,β -insaturada **71** (Esquema 31). Sin embargo, los intentos iniciales condujeron a una mezcla de **71** y **76** por lo que fue necesario optimizar esta secuencia de eliminación-isomerización. En la tabla 2 se resumen las diferentes condiciones de reacción aplicadas para dicha eliminación.

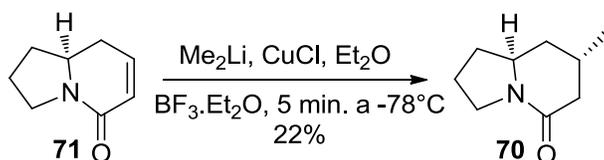


Esquema 31. Reacción de eliminación de yodo.

Tabla 2. Condiciones de reacción para la eliminación de yodo.

Base	Disolvente	Temperatura y tiempo de reacción	Rendimiento %
(a) DBU (2 equiv)	CH ₂ Cl ₂	Ambiente, 24 hrs	No reaccionó
(b) DBU (4 equiv)	CH ₂ Cl ₂	Reflujo 20 hrs., t. a. 9 hrs.	Mezcla de 71 y 73
(c) NaH (1.5 equiv)	DMF	Ambiente, 24 hrs	Mezcla de 71 y 73
(d) DBU (3 equiv)	DMF	Reflujo 5 hrs.	89%

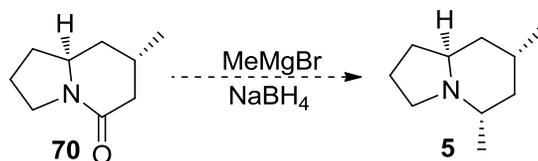
La etapa siguiente consistió en la adición estereoselectiva de Me_2CuLi promovida por la adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ³³ para proveer la 7-metilindolizidinona **70**. Esta reacción se realizó primero usando THF como disolvente pero sin éxito, por lo que realizamos nuevamente la reacción pero utilizando ahora éter dietílico como disolvente y en las mismas condiciones de temperatura y tiempo de reacción (Esquema 32).



Esquema 32. Adición estereoselectiva sobre **71**.

Como podemos ver, el rendimiento de la reacción fue bajo, posiblemente por la pequeña escala en la que se llevó a cabo la reacción (100 mg). Actualmente nos encontramos optimizando esta etapa cuidando minuciosamente las condiciones en que se lleva a cabo.

Las etapas finales de la síntesis de **5** consistirían en la adición de MeMgBr seguida de AcOH y una reducción estereoselectiva³⁴ con NaBH_4 del ion iminio intermediario al igual que se hizo con la indolizidina (-)-167B **2** (Esquema 33). Por razones de tiempo, esta última reacción no pudo intentarse, pero se planea realizarla a corto plazo.



Esquema 33.

³³ Barry, B. S.; James, F. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1039-1042.

Finalmente, es importante mencionar que aunque en este trabajo se hicieron avances hacia la síntesis de la (+)-dendroprimina **5** y este método puede ser aplicado a la síntesis de su epímero la (-)-dendroprimina **4** (alcaloide natural) a partir de la D-prolina.

Así mismo este método puede ser también implementado, por ejemplo, en la síntesis de alcaloides quinolizidínicos **78**, **79** ó **80** derivados del ácido D-pipecolínico **77** (Figura 3).

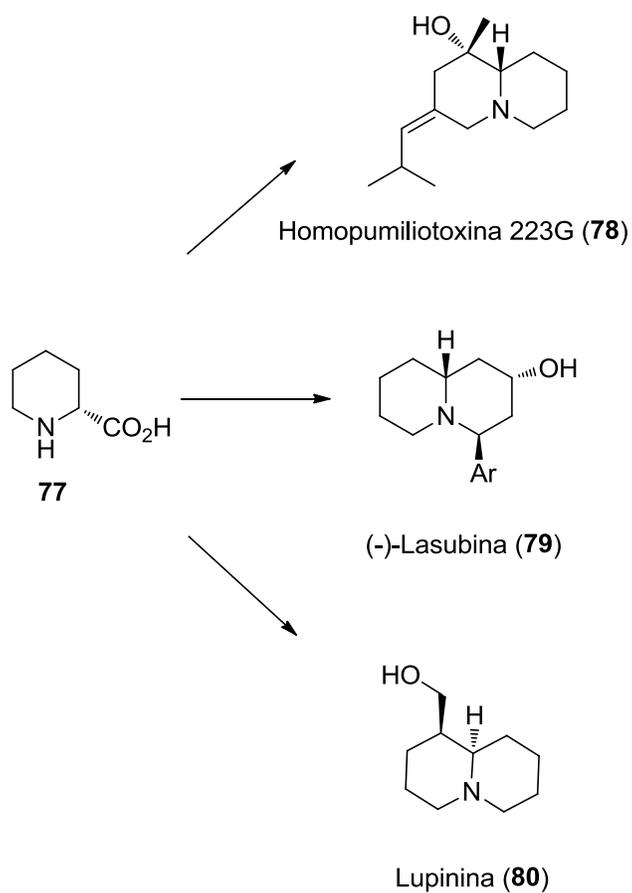


Figura 3. Ácido pipecolínico y alcaloides derivados.

5. CONCLUSIONES

- Se optimizó una secuencia sintética que emplea reacciones de transferencia de átomo sobre aminas alílicas quirales.
- El método descrito se aplicó exitosamente a la síntesis de alcaloides indolizidínicos como la (-)-167B **2** a partir de la *L*-prolina.
- Se preparó un intermediario avanzado para la síntesis de la (+)-dendroprimina.
- Establecimos una ruta eficiente hacia el intermediario **72**, el cual puede ser aprovechado como precursor de alcaloides indolizidínicos sustituidos en las posiciones 5, 6, 7 u 8.

6. PARTE EXPERIMENTAL

Metodología General

El seguimiento de las reacciones fue llevado a cabo por cromatografía en capa fina usando cromatoplasmas de sílica gel 60 (ALUGAM® SIL G/UV₂₅₄) y el revelado se hizo con radiación UV, disoluciones de anisaldehído y ninhidrina.

El THF fue secado por destilación bajo atmósfera de argón, empleando sodio como agente secante y benzofenona como indicador. El Etanol fue secado con magnesio metálico y yodo. El diclorometano y el éter dietílico, se utilizaron directamente de frascos comercialmente anhidros. Todos los reactivos químicos fueron obtenidos de Aldrich y la mayoría fueron utilizados sin purificación adicional.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de Protón RMN-¹H fueron obtenidos en instrumentos Eclipse de 300 MHz JEOL, 400 y 500 MHz al igual que los espectros de RMN-¹³C a 75, 100 y 125 MHz. Se usaron cloroformo deuterado (CDCl₃) o tolueno deuterado (C₇D₈) como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hertz (Hz) y para indicar la multiplicidad de las señales en los espectros de RMN-¹H se utilizó la siguiente terminología:

s, singulete.

sa, singulete ancho.

d, doblete.

dd, doble de dobles.

ddd, doble de dobles de dobles.

t, triplete.

td, triple dobleteado.

q, cuarteto.

m, señal múltiple.

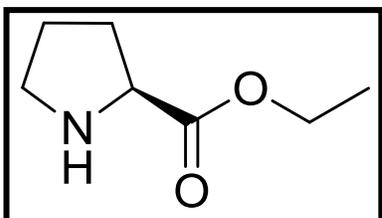
Las asignaciones en la espectroscopía de RMN se realizaron con la ayuda de experimentos DEPT, COSY y HSQC.

Los espectros de masas (EM) fueron determinados en un espectrofotómetro Jeol JEMAX505HA de baja resolución por la técnica de impacto electrónico, (IE) a 70 eV y por la técnica FAB⁺ en un espectrofotómetro JMS-SX102A para las muestras de alta resolución.

Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos.

6.1 Síntesis de la indolizidina (-)-167B

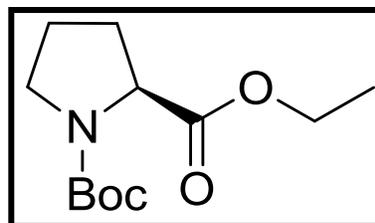
L-prolinato de etilo (73)



A una solución de *L*-Prolina (1.0 g, 8.6 mmol) en 15 mL de etanol anhidro a 0°C y bajo atmósfera de argón, se le agregó lentamente cloruro de tionilo (0.62 mL, 8.6 mmol). La reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después se calentó a reflujo por 2.5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, se basificó con hidróxido de amonio a pH 10 y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El producto se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo (1.18 g, 95 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4.20 (2H, q, *J*= 6.9 Hz), 3.77 (1H, dd, *J*=8.7, 5.7 Hz), 3.10 (1H, dt, *J*=10.5, 6.9 Hz), 2.93 (1H, dt, *J*=10.2, 6.6 Hz), 2.16 (2H, m), 1.80 (3H, m), 1.28 (3H, t, *J*=7.2 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 175.2, 60.9, 59.7, 47.0, 30.2, 25.4, 14.2. Los datos espectroscópicos de RMN, ¹H y ¹³C, son idénticos a los reportados en la literatura.³⁴

1-[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]-2-pirrolidinacetato de etilo (74)

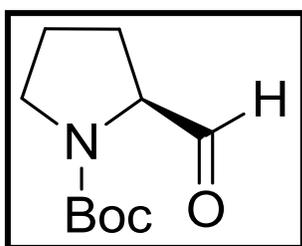
A una solución de **73** (0.25 g, 1.746 mmol) en CH₂Cl₂ (17 mL), se le agregó trietilamina (0.48 mL, 3.49 mmol), se enfrió a 0°C y se le adicionó lentamente dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.419 g, 1.92 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente por 21 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por columna en sílica gel (Hexano/AcOEt, 4:1). El producto se obtuvo como una mezcla de rotámeros (aceite incoloro, 0.395 g, 93%). ¹H RMN (300



MHz, CDCl₃): δ 4.18 (3H, m), 3.54 (2H, m), 2.21 (1H, m), 1.94 (3H, m), 1.41 y 1.46 (9H, s), 1.27 (3H, m). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 172.9, 154.4, 153.8, 79.8, 79.6, 60.8, 59.1, 58.8, 46.5, 46.3,

30.9, 29.9, 28.4, 28.3, 24.2, 23.6, 14.2, 14.1. Los datos espectroscópicos de RMN, ¹H y ¹³C, son idénticos a los reportados en la literatura.³⁵

1-[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]-2-pirrolidincarboxaldehído (75)



1.5 g (6.16 mmol) del éster **74** se disolvieron en éter dietílico anhidro (30 mL) bajo atmósfera de argón, se enfrió a -78°C y se agregaron 6.16 mL de DIBAL-H 1M en CH₂Cl₂ (30.82 mmol). La reacción se mantuvo en agitación por 45 minutos a -78°C y a esta temperatura se adicionaron 3 mL de metanol y 30 mL de una solución saturada

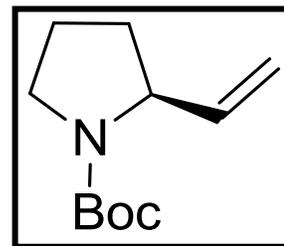
de tartrato de sodio y potasio. Se extrajo con éter dietílico, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en sílica gel (Hexano/AcOEt, 4:1) obteniéndose el producto como una mezcla de rotámeros (aceite amarillo, 0.73 g, 86%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9.55 (1H, s, rotámero minoritario), 9.46 (1H, s, rotámero mayoritario), 4.20 (1H, sa, rotámero minoritario), 4.05 (1H, sa, rotámero mayoritario), 3.06-3.44 (4H, m, ambos rotámeros), 1.85-2.16 (8H, m, ambos rotámeros), 1.47 (9H, sa, rotámero minoritario), 1.43 (9H, sa, rotámero mayoritario). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 200.5, 200.3, 153.9, 80.6, 80.1, 65.0, 64.8, 46.7, 28.2, 27.9, 26.6, 24.5, 23.9. Los datos espectroscópicos de RMN, ¹H y ¹³C, son idénticos a los reportados en la literatura.³⁶

³⁵ Sarli, V. C.; Massen, Z. S. Varvogli, A. C.; Papadoyanni, C. Z.; Papaspyrou, S. D.; Argyropoulos N. G., Gallos J. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 565–574.

³⁶ Romero, J. A. C.; Molander, G. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2631–2643.

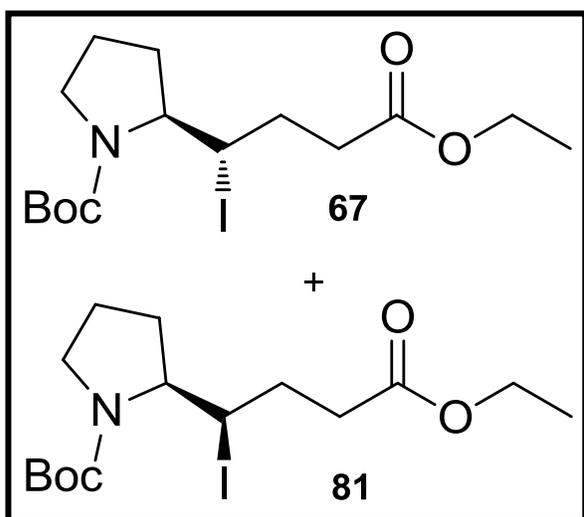
1-[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]-2-vinilpirrolidina (69)

A una solución de *tert*-butóxido de potasio (2.49 mL, 2.49 mmol, solución 1M en THF) en 7.5 mL de éter dietílico anhidro se le agregó bajo atmósfera de argón bromuro de metiltrifenilfosfonio (0.88 g, 2.49 mmol) en dos porciones. La mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó por cánula, una



solución del aldehído **75** a la reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 2.5 horas. Se diluyó con agua, se extrajo con éter dietílico, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna en sílica gel (Hexano/AcOEt, 4:1) y el producto se obtuvo como un aceite incoloro (0.182 g, 74%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.74 (1H, m), 5.07 (2H, m), 4.27 (1H, m), 3.37 (2H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.43 (9H, s). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 154.6, 138.8, 113.6, 79.0, 59.0, 46.3, 31.7, 28.4, 23.0. Los datos espectroscópicos de RMN, ¹H y ¹³C, son idénticos a los reportados en la literatura.³⁷

(2R)-1-[(1,1-Dimetiletoxi)carbonil]-2-pirrolidin-(β-S)-yodo-butirato de etilo (67 y 81)



A una mezcla de **67** (0.050 g, 0.2538 mmol) y yodoacetato de etilo **68** (0.0271 g, 0.1269 mmol) en 2.5 mL de CH₂Cl₂ se adicionó una solución de trietil borano 1M en hexano (0.025 mL, 0.025 mmol) a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se adicionó 5 mL de aire (O₂) y se dejó en agitación por espacio de una hora. La reacción se monitoreó por ccf, siendo necesario repetir las mismas adiciones de

trietil borano y aire tres veces más para lograr hasta la desaparición del yodoacetato de etilo. El

³⁷ Kennedy J. W. J.; Fürstner A. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 7398 – 7410.

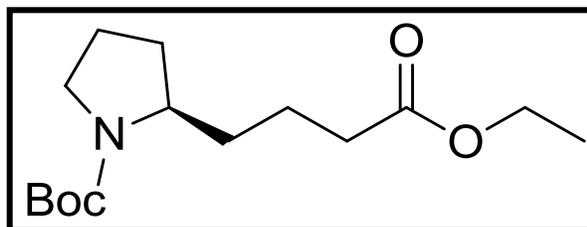
disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por columna en sílica gel (Hexano/AcOEt, 9:1). Se obtuvo el par de estereoisómeros como un aceite amarillo claro (0.066 g, 64%).

67. ^1H RMN (500 MHz, C_7D_8 , 90°C): δ 4.81 (1H, dt, $J=11.0$, 3 Hz), 4.26 (1H, ddd, $J=8.0$, 5.0, 5.0 Hz), 3.99 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 3.49 (1H, sa), 3.19 (1H, dt, $J=11.0$, 7.0 Hz), 2.50 (1H, ddd, $J=5.0$ Hz), 2.32 (1H, dt, $J=16.5$, 8.0 Hz), 1.95 (1H, m), 1.827 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.37 (3H, m), 1.06 (3H, t, $J=7.0$ Hz). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 172.6, 63.6, 60.64, 45.9, 40.7, 35.3, 30.8, 28.6, 26.2, 25.4, 14.3. m/z : 412, 312, 266, 184, 114, 70, 57. HRMS estimada para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{IO}_4\text{N}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 412.0985, observada 412.0988.

81. ^1H RMN (500 MHz, C_7D_8 , 90°C): δ 5.08 (1H, s), 3.99 (2H, q, $J=7$ Hz), 3.29 (1H, m), 3.18 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.26 (1H, dt, $J=16$, 8 Hz), 1.95 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.66 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.37 (2H, m), 1.07 (3H, t, $J=$ Hz). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 50°C): δ 172.2, 154.5, 61.7, 60.3, 47.0, 44.2, 34.6, 31.7, 28.3, 21.6, 14.0. m/z : 412, 266, 184, 114, 70, 57. HRMS estimada para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{IO}_4\text{N}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 412.0985, observada 412.0992.

(2R)-1-[[1,1-Dimetiletoxi]carbonil]-2-pirrolidinbutirato de etilo (66)

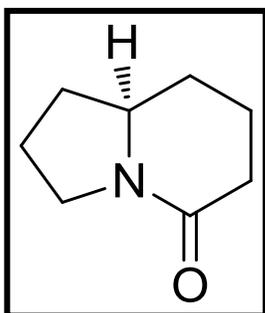
A una solución de **67** y **81** (0.465 g, 1.1313 mmol) en benceno (3.40 mL) se le adicionó hidruro de tributil estaño (0.45 mL, 1.697 mmol) y AIBN (1.857×10^{-3} g, 0.01131 mmol), la mezcla se desgaseó y se calentó



a reflujo por 30 minutos, tiempo necesario para que la materia prima se consumiera completamente (monitoreada por ccf). El disolvente se evaporó y el crudo de reacción se purificó por columna en sílica gel (Hexano/AcOEt, 9:1) obteniéndose el producto como un aceite incoloro (0.289 g, 90%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4.11 (2H, q, $J=6.9$ Hz), 3.73 (1H, sa), 3.29 (1H, m), 2.29 (2H, m), 1.95-1.75 (4H, m), 1.68-1.53 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.35 (1H, m), 1.24 (3H, t, $J=6.0$ Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173.3, 154.6, 78.8, 60.2, 56.9, 46.0, 34.2, 33.6, 30.7, 29.8, 28.5, 23.8, 23.0, 21.7,

14.2. m/z: 286, 230, 212, 186, 184, 114, 70, 57; HRMS estimada para C₁₅H₂₈O₄N (M + H⁺) 286.2018, observada 286.2022.

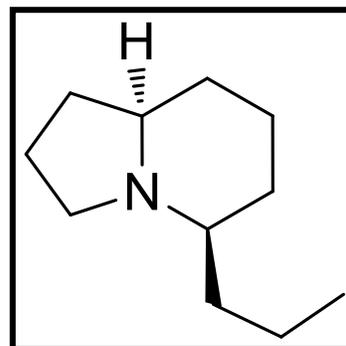
(8aR)-Hexahidroindolizin-5-ona (65)



A una mezcla de metanol (0.213 mL, 5.28 mmol) en acetato de etilo (4.3 mL) se le adicionó cloruro de acetilo (5.28 mmol) a 0°C, se agitó a esta temperatura por 10 minutos y a temperatura ambiente por 30 minutos más. Se enfrió en un baño de hielo, se adicionó una solución de **66** (0.10 g, 0.352 mmol) en 1.05 mL de acetato de etilo y se dejó agitando por 3.5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, la fase acuosa se llevó a pH básico con NaOH y se extrajo con CH₂Cl₂. El residuo obtenido al evaporar a presión reducida se purificó por columna cromatográfica en sílica gel (Hexano/AcOEt, 1:1) y el producto fue obtenido como un aceite incoloro (0.029 g, 60%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.55-3.55 (1H, m), 3.50-3.35 (2H, m), 2.53-2.24 (2H, m), 2.15-2.06 (2H, m), 2.00-1.89 (2H, m), 1.84-1.60 (2H, m), 1.51-1.20 (2H, m). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.3, 59.3, 44.9, 33.4, 30.7, 28.9, 22.0, 20.9. Los datos espectroscópicos de RMN, ¹H y ¹³C, son idénticos a los reportados en la literatura.³⁸

(5R, 8aR)-Octahidro-5-n-propil-indolizidina (2) o Indolizidina (-)-167B

Una solución de **65** (0.05 g, 0.36 mmol) en 1.08 mL de THF, se enfrió en un baño de hielo bajo atmósfera de Argón y se le agregó 0.54 mL de PrMgCl 2M en éter dietílico (0.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 4.5 horas, se enfrió a 0°C y se le adicionó ácido acético (0.11 mL) seguido de NaBH₄ (0.0164 g). Se agitó durante 1 hora a

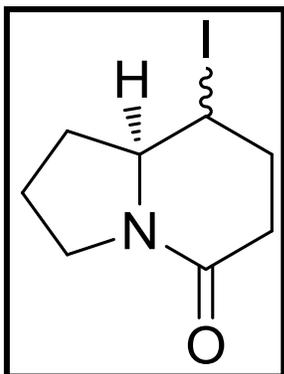


³⁸ Park, S. H.; Kang, H. J.; Ko, S.; Park, S.; Chang, S. *Tetrahedron. Asymmetry* **2001**, *12*, 2621-2624. (b) Padwa, A.; Sheehan, S. M.; Straub, C. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8648.

temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El residuo se purificó por columna en sílica gel (Hexano/AcOEt, 9:1) obteniéndose el producto como un aceite incoloro (0.017 g, 29%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 3.27 (1H, td, $J=8.7, 2.4$ Hz), 1.98 (2H, q, $J=9$ Hz), 1.76 (9H, m), 1.3 (7H, m), 0.9 (3H, t, $J=6.9$ Hz). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 65.1, 63.7, 51.4, 36.7, 31.4, 30.8, 30.6, 24.7, 20.3, 19.0, 14.4. Los datos espectroscópicos de RMN, ^1H y ^{13}C , son idénticos a los reportados en la literatura.³⁹

6.2 Síntesis de la (+)-dendroprimina

(8aR)-Hexahidro-8-yodo-indolizidin-5-ona (72)

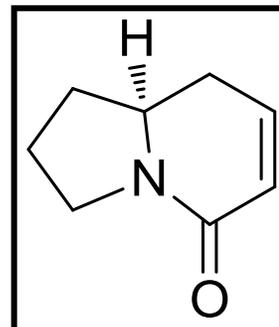


A una solución de metanol (0.4159 mL, 10.279 mmol) en acetato de etilo (8.4 mL) se le adicionó cloruro de acetilo (0.73 mL, 10.279 mmol) a 0°C y se agitó por 10 minutos a esta temperatura y posteriormente a temperatura ambiente por 30 minutos más. Se enfrió en un baño de hielo, se adicionó una solución de **67** y **81** (0.25 g, 0.608 mmol) en 1.83 mL de acetato de etilo y se dejó en agitación por 3.5 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y la fase acuosa se alcalinizó con NaOH y posteriormente fue lavada con CH_2Cl_2 . El producto fue purificado por columna cromatográfica en sílica gel (Hexano/AcOEt, 1:1) obteniéndose como un sólido blanco (0.113 g, 70%), p.f. 123°C . ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3.70 (4H, m), 2.54 (4H, m), 2.30 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.55 (1H, m), ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 167.9, 65.8, 46.5, 34.4, 32.0, 23.1, 20.4. m/z: 266, 265, 138, 70; HRMS estimada para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ONI}$ ($\text{M} + \text{H}^+$) 266.0042, observada 266.0047.

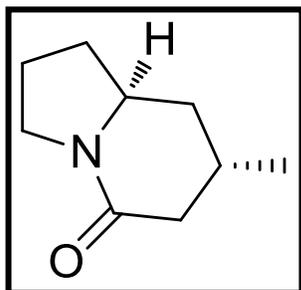
³⁹ (a) Reddy, P. G.; Baskaran, S. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3093; (b) Polniaszek, R. P.; Belmont, S. E. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4688.

(8aR)-Tetrahydro-indolizidin-5-ona (71)

0.062 g de **72** se disolvieron en 2.4 mL de DMF, se le agregó 0.1426 mL de DBU y la solución se calentó a reflujo por 5 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por columna en sílica gel (Hexano/AcOEt, 1:1). El producto se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo (0.0285 g, 89%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.50 (1H, ddd, *J*=9, 6.9 Hz), 5.97 (1H, dd, *J*=9.6, 3 Hz), 3.67 (2H, m), 3.48 (1H, m), 2.47 (1H, m), 2.05 (1H, m), 1.82-1.47 (4H, m). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 163.4, 138.0, 127.7, 56.5, 44.0, 33.5, 30.4, 22.7. Los datos espectroscópicos de RMN, ¹H y ¹³C, son idénticos a los reportados en la literatura.



(7R, 8aR)-Hexahidro-7 metil-indolizidin-5-ona (70)



A una suspensión de CuI (0.2776 g, 1.457 mmol) en 8.86 mL de éter dietílico, se agregó MeLi 1.6 M en éter dietílico (2.27 mL, 3.64 mmol) a 0°C bajo atmósfera de argón y la solución resultante se agitó a 0°C por 30 minutos. La solución se enfrió a -78°C y se le agregó BF₃.OEt₂ (0.183 mL, 1.457 mmol). La mezcla se agitó a -78°C por 5 minutos, se agregó una solución de **71** en 4.5 mL éter dietílico (0.100 g, 0.7289 mmol) y la solución resultante se llevó a 25°C y se agitó a esta temperatura por 4 horas. Se agregó solución saturada de NH₄Cl (20 mL), se separaron las fases y la acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con NaSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en sílica gel (Hexano/AcOEt, 1:1) obteniéndose **70** como un aceite amarillo (0.025 g, 22%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3.53 (2H, m), 3.41 (1H, m), 2.43 (1H, dd, *J*=17.1, 6 Hz), 1.04 (3H d, *J*=6 Hz). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 169.21, 54.21, 44.57, 38.31, 34.73, 33.45, 25.59, 22.12, 19.88.