

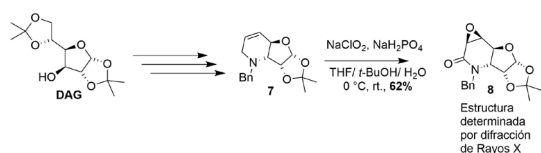
Premio a las Mejores Tesis en Ciencias Químicas “Rafael Illescas Frisbie” 2018 en Licenciatura: Q. Laura Yesenia Vázquez Amaya

Laura Yesenia Vázquez Amaya estudió la licenciatura en Química en la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla misma en la que se encuentra actualmente estudiando la maestría en Ciencias Químicas. La Química Vázquez Amaya ha sido ganadora del Premio a las Mejores Tesis en Ciencias Químicas “Rafael Illescas Frisbie” edición 2018 en la categoría de Licenciatura con la tesis titulada: *Síntesis diastereoselectiva directa de amidas glicídicas y su aplicación en la primera síntesis total de la 3 α ,4 α -epoxi-5 β -pipermetistina: Alcaloide extraído del piper methysticum* bajo la dirección de la Dra. Leticia Quintero Cortés y del Dr. Fernando Sartillo Piscil y la asesoría del M. C. Urbano Osorio Nieto.

Resumen de la tesis:

En este trabajo se describe la primera síntesis total asimétrica con asignación de la configuración absoluta del metabolito secundario biológicamente importante extraído del *Piper methoysticum*: la 3R,4R-Epoxi-5S-pipermetistina **1**. Se utilizó como etapa clave una reacción de oxidación tandem diastereoselectiva regida por el sustrato sobre alilpiperinas a sus correspondientes 2,3-epoxiamidas. Esta nueva reacción, diseñada por nuestro grupo de investigación y reportado en el año 2012,ⁱⁱ representa un protocolo sintético de bajo costo y amigable con el medio ambiente.

La primera estrategia diseñada para lograr la síntesis de la molécula objetivo **1**, se basó en la aplicación del “Chiron Approach”, con la diacetón-D-glucosa (DAG) como fuente natural de quiralidad (Esquema 1). Con esta estrategia accedimos a la dehidropiperidina **7** en buenos rendimientos, sobre la cual se aplicó la doble oxidación tandem C-H/C=C diastereoselectiva con NaClO₂. Sin embargo, a pesar de que la epoxiamida precursora α,α -trans-epoxi-2-piperidona (**8**) fue obtenida con alta diastereoselectividad, su estereoquímica no iba a proveer la configuración absoluta deseada. Esto nos obligó a diseñar una segunda estrategia.

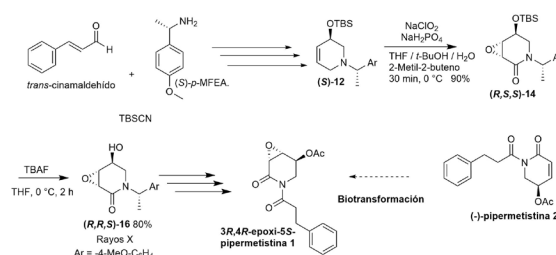


La estrategia alternativa se basó en el uso de la (S)-4-metoxifeniletamina [(S)-p-MFEA] como un agente de resolución quiral covalente (Esquema 2). A través de esta ruta se obtuvieron a las dehidropiperidinas **12** sobre las cuales se aplicó la misma oxidación tandem, con lo cual se obtuvo el intermediario clave **14** en altos rendimientos y con una completa estereoselectividad *anti* sin precedentes (cuando el grupo de hidroxilo estaba libre).



Q. Laura Yesenia Vázquez Amaya

Esto nos condujo finalmente a completar la primera síntesis total y asignación de la configuración absoluta de **1**. Adicionalmente, debido al curso mecanístico de la doble oxidación tandem, que implica la formación de una amida α,β -insaturada como intermediario, el cual es posteriormente epoxidado de manera tandem a la 2,3-epoxiamida, esta estrategia puede ser considerada como una evidencia experimental de la propuesta biosintética de la (-)-3 α ,4 α -epoxy-5 β -pipermetistina a partir de la (-)-pipermetistina (**2**).



Esquema 2. Estrategia del agente de resolución quiral y síntesis total.

Derivado de este trabajo, se publicó el artículo “The direct and highly diastereoselective synthesis of 3,4-epoxy-2piperidones. Application to the total synthesis and absolute configurational assignment of 3 α ,4 α -epoxy-5 β -pipermethystine” mismo que puede ser consultado en Osorio-Nieto, U.; Vázquez-Amaya, L. Y.; Höpfl, H.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Org. Biol. Chem.*, 2018, 16, 77-88.

Fuentes de consulta:

ⁱSmith, K. K.; Dharmaratne, W.; Feltenstein, M. W.; Broon, S. L.; Reach T. J.; Dhammika-Nanayakkara, N. P.; Khan, I. A.; Sufka, K. J. *Psychopharmacology* 2001, 155, 86-90.

ⁱⁱFuentes, L.; Osorio, U.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Vázquez-Cabrera, N.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* 2012, 77, 5515-5524.