

Universidad de Granada
Facultad de Farmacia
Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica



TESIS DOCTORAL

**SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE
HIACINTACINAS NATURALES Y
ANÁLOGAS NO NATURALES**

**Fernando Sánchez-Cantalejo Jimena
GRANADA 2010**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Fernando Sánchez Cantalejo Jimena
D.L.: GR 765-2012
ISBN: 978-84-694-0959-6

Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica
Facultad de Farmacia
Universidad de Granada

Memoria de Tesis Doctoral presentada por el Ldo. **Fernando Sánchez-Cantalejo Jimena** con objeto de obtener el grado de Doctor en Farmacia por la Universidad de Granada.

Granada, noviembre 2010

DIRECTORES

**Fdo. Juan Antonio Tamayo Torres
Montalbán**

Prof. Titular de Química Orgánica
Química Orgánica
Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada.

Fdo. Francisco Franco

Prof. Ayudante Doctor de
Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada.

DOCTORANDO

Fdo. Fernando Sánchez-Cantalejo Jimena

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.- IMINOCICLITOLES Y GLICOSIDASAS	3
1.2.- IMINOCICLITOLES COMO INHIBIDORES DE LAS GLICOSIDASAS. MECANISMO DE ACCIÓN.....	7
1.3.- TIPOS DE IMINOCICLITOLES.....	9
1.3.1.- MONOCÍCLICOS.....	9
1.3.2.- BICÍCLICOS.....	10
2.- ANTECEDENTES.....	15
2.1.- SÍNTESIS DE PIRROLIDINAS POLIHIDROXILADAS.....	19
2.1.1.- SÍNTESIS DE (-)-5-EPI-HIACINTACINA A₄	20
2.1.2.- SÍNTESIS DE (+)- Y (±)-5-EPI-HIACINTACINA A₁	21
2.1.3.- SÍNTESIS DE (±)-7a-EPI-HIACINTACINA A₁	28
2.1.4.- SÍNTESIS DE (+)-HIACINTACINA A₆	29
2.1.5.- SÍNTESIS DE (+)-HIACINTACINA A₇	30
2.1.6.- SÍNTESIS DE (-)-1-EPI-HIACINTACINA A₇	31
2.2.- SÍNTESIS DE PIRROLIZIDINAS PENTAHIDROXILADAS.....	34
2.2.1.- SÍNTESIS DE (+)-CASUARINA	34
2.2.2.- SÍNTESIS DE (+)-3-EPI-CASUARINA	41

2.2.3.- SÍNTESIS DE (+)- y (-)-UNIFLORINA A	42
---	----

3.- PARTE TEÓRICA.....45

3.1.- INTRODUCCIÓN.....	47
-------------------------	----

3.2.- SÍNTESIS DE PIRROLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS.....	50
--	----

3.2.1.- SÍNTESIS DE (+)-5-EPI-HIACINTACINA A ₅ , [(1R,2S,3R,5S,7aR)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (19).....	50
--	----

3.2.2.- SÍNTESIS DE (+)-ENT-5-EPI-HIACINTACINA A ₄ , [(1R,2S,3R,5S,7aS)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (18).....	55
--	----

3.2.3.- SÍNTESIS DE (+)-7a-EPI-HIACINTACINA A ₁ , [(1S,2R,3R,7aS)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (20)	57
---	----

3.2.4.- SÍNTESIS DE (+)-5,7a-DIEPI-HIACINTACINA A ₆ , [(1S,2R,3R,5S,7aS)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (21) Y (+)-HIACINTACINA A ₆ , [(1S,2R,3R,5R,7aR)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (16).....	63
---	----

3.2.5.- SÍNTESIS DE (-)-HIACINTACINA A ₇ , [(1S,2R,3R,5S,7aR)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (17) Y (-)-1-EPI-HIACINTACINA A ₇ , [(1R,2R,3R,5S,7aR)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (22).....	68
--	----

3.2.6.- SÍNTESIS DE (+)-7a-EPI-HIACINTACINA C ₁ , [(1S,2R,3R,5R,6R,7R,7aR)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (23) Y (+)-5,7a-DIEPI-HIACINTACINA C ₁ , [(1S,2R,3R,5S,6R,7R,7aS)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (24)	73
---	----

3.2.7.- SÍNTESIS DE (+)-HIACINTACINA C ₅ , [(1R,2R,3R,5S,6S,7S,7aR)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (25) Y (+)-6,7-DIEPI-HIACINTACINA C ₅ , [(1R,2R,3R,5S,6R,7R,7aR)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (26)	79
---	----

4.- EXPERIMENTAL	85
4.1.- MÉTODOS GENERALES	87
4.2.- SÍNTESIS DE PIRROLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS	88
4.2.1.- SÍNTESIS DE (+)-5-EPI-HIACINTACINA A₅, (19)	88
4.2.1.1.- Síntesis de (2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-3,4-dibenciloxi-<i>N</i>-bencil oxycarbonil-2'-<i>O</i>-<i>terc</i>-butildifenilsilil-2,5-bis(hidroxi metil) pirrolidina (139)	88
4.2.1.2.- Síntesis de 4-[(3<i>E</i>,2'<i>R</i>,3'<i>R</i>,4'<i>S</i>,5'<i>R</i>)-3',4'-dibencil oxi-<i>N</i>-benciloxycarbonil-5'-<i>terc</i>-butildifenilsililoximetilpirro lidin-2'-il]but-3-en-2-ona (143)	89
4.2.1.3.- Síntesis de (1<i>R</i>,2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aR</i>)-1,2-dibenciloxi-3-<i>terc</i>-butildifenilsililoximetil-5-metilpirrolizidina (147)	90
4.2.1.4.- Síntesis de (1<i>R</i>,2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aR</i>)-1,2-dihidroxi-3- hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5-<i>epi</i>hiacintacina A₅, 19]	91
4.2.2.- SÍNTESIS DE (+)-ENT-5-EPI-HIACINTACINA A₄, (18)	92
4.2.2.1.- Síntesis de (2<i>R</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-3,4-dibenciloxi-<i>N</i>-bencil oxycarbonil-2,5-bis(hidroxi metil)-2'-<i>O</i>-pivaloilpirrolidina (140)	92
4.2.2.2.- Síntesis de 4-[(3<i>E</i>,2'<i>S</i>,3'<i>R</i>,4'<i>S</i>,5'<i>R</i>)-3',4'- dibenciloxi-<i>N</i>-benciloxycarbonil-5'-pivaloiloximetilpirroli din-2'-il]but-3-en-2-ona (150)	93
4.2.2.3.- Síntesis de (1<i>R</i>,2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aS</i>)-1,2-dibenciloxi-5- metil-3-pivaloiloximetilpirrolizidina (154)	94
4.2.2.4.- Síntesis de (1<i>R</i>,2<i>S</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aS</i>)-1,2-dibenciloxi-3-	

hidroximetil-5-metilpirrolizidina (155).....	95
4.2.2.5.- Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5- <i>epi</i> hiacintacina A ₄ , 18].....	96
4.2.3.- SÍNTESIS DE (+)-7 <i>a</i> - <i>EPI</i> -HIACINTACINA A ₁ , [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (20)	97
4.2.3.1- Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3,4-bis(benciloxi)-2'- <i>O</i> -(<i>terc</i> -butildifenilsilil)- <i>N</i> -(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidina (162).....	97
4.2.3.2- Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,4-bis(benciloxi)-2'- <i>O</i> -benzoil-5'- <i>O</i> -(<i>terc</i> -butildifenilsilil)- <i>N</i> -(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-2,5-bis(hidroximetil) pirrolidina (163).....	98
4.2.3.3.- Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3,4-bis(benciloxi)-2'- <i>O</i> -benzoil- <i>N</i> -(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidina (164).....	99
4.2.3.4.- Síntesis de 3-[(2 <i>E</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)- <i>N'</i> -(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)pirrolidin-2-il]propanoato de metilo (166).....	100
4.2.3.5.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil) pirrolizidin-5-ona (170).....	101
4.2.3.6.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil) pirrolizidina (171).....	102
4.2.3.7.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetilpirrolizidina [(+)-7 <i>a</i> - <i>epi</i> -hiacintacina A ₁],(20)	103
4.2.4.- SÍNTESIS DE (+)-5,7 <i>a</i> - <i>DIEPI</i> -HIACINTACINA A ₆ , [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (21)	103

4.2.4.1.- Síntesis de 4-[(3 <i>E</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)- <i>N'</i> -(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)pirrolidina-2'-il]but-3-en-2-ona (172).....	103
4.2.4.2.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina (176).....	105
4.2.4.3.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-dihidroxi-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7 <i>a</i> -diepi-hiacintacina A ₆], (21).....	106
4.2.5.- SÍNTESIS DE (+)-HIACINTACINA A ₆ , [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (16).....	106
4.2.5.1.- Síntesis de 4-[(3 <i>E</i> ,2' <i>R</i> ,3' <i>S</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)- <i>N'</i> -(<i>terc</i> -butiloxicarbonil)pirrolidina-2'-il]but-3-en-2-ona (173).....	106
4.2.5.2.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-1,2-bis(benciloxi)-3-(benzoiloximetil)-5-metilpirrolizidina (178).....	107
4.2.5.3.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina (179).....	109
4.2.5.4.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-1,2-dihidroxi-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina [(+)-hiacintacina A ₆], (16).....	109
4.2.6.- SÍNTESIS DE (-)-HIACINTACINA A ₇ , [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (17) Y (-)-1- <i>EPI</i> -HIACINTACINA A ₇ , [(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (22).....	110
4.2.6.1.- Síntesis de (<i>E</i>)-4-[(2' <i>R</i> ,3' <i>R</i> ,4' <i>R</i> ,5' <i>R</i>)-4'-benciloxi- <i>N</i> -benciloxi carbonil-3'-benzoiloxi-5'- <i>terc</i> -butildifenilsililoximetil-pirrolidina-2'-il]but-3-en-2-ona (181).....	110
4.2.6.2.- Síntesis de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>aR</i>)-(180) y (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,	

5<i>R</i>,7<i>aR</i>)-2-benciloxi-1-benzoiloxi-3-<i>terc</i>-butildifenilsililoxi metil-5-metilpirrolizidina (184)	111
4.2.6.3.- Síntesis de (1<i>R</i>,2<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aR</i>)-2-benciloxi-3-<i>terc</i>-butildifenilsililoximetil-1-hidroxi-5-metilpirrolizidina (185)	113
4.2.6.4.- Síntesis de (1<i>R</i>,2<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aR</i>)- (188) y (1<i>S</i>,2<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aR</i>)-2-benciloxi-1-hidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (189)	114
4.2.6.5.- Síntesis de (1<i>R</i>,2<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aR</i>)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(-)-1-<i>epi</i>-hiacintacina A₇], (22)	116
4.2.6.6.- Síntesis de (1<i>S</i>,2<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>S</i>,7<i>aR</i>)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(-)-hiacintacina A₇], (17)	117
4.2.7.- SÍNTESIS DE (+)-7<i>a</i>-EPI-HIACINTACINA C₁, [(1<i>S</i>,2<i>R</i>,3<i>R</i>,5<i>R</i>,6<i>R</i>,7<i>R</i>,7<i>aR</i>)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (23)	117
4.2.7.1.- Síntesis de (2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-<i>N-terc</i>-butiloxicarbonil-2-[(1'<i>R</i>,2'<i>S</i>)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil]pirrolidina (193)	117
4.2.7.2.- Síntesis de (2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-2-[(1'<i>R</i>,2'<i>S</i>)-1',2'-diacetiloxi-3'-oxobutil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-<i>N-terc</i>-butiloxicarbonil pirrolidina (192)	118
4.2.7.3.- Síntesis de (2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-2-[(1'<i>R</i>,2'<i>R</i>,3'<i>S</i>)-1',2'-diacetiloxi-3'-hidroxibutil]-3,4-dibencil-5-(benzoiloximetil)-<i>N-terc</i>-butiloxicarbonil pirrolidina (194) y (2<i>S</i>,3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>R</i>)-2-[(1'<i>R</i>,2'<i>R</i>,3'<i>R</i>)-1',2'-diacetiloxi-3'-hidroxibutil]-3,4-dibencil-5-(benzoiloximetil)-<i>N-terc</i>-butiloxicarbonilpirrolidina (195)	119

4.2.7.4.- Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)- <i>N-terc</i> -butiloxicarbonilpirrolidina (190)	120
4.2.7.5.- Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>S</i>)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)pirrolidina (196)	121
4.2.7.6.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (199)	122
4.2.7.7.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5- metilpirrolizidina [(+)-7 <i>a-epi</i> -hiacintacina C ₁], (23)	123
4.2.8.- SÍNTESIS DE (+)-5,7 <i>a</i> -DIEPI-HIACINTACINA C ₁ , [(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (24)	124
4.2.8.1.- Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)- <i>N-terc</i> -butiloxicarbonilpirrolidina (191)	124
4.2.8.2.- Síntesis de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-[(1' <i>R</i> ,2' <i>S</i> ,3' <i>R</i>)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxipirrolidina-5-(benzoiloximetil) (197)	125
4.2.8.3.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (201)	126
4.2.8.4.- Síntesis de (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7 <i>a</i> -diepi-hiacintacina C ₁], (24)	126

4.2.9.- SÍNTESIS DE (+)-HIACINTACINA C₅, [(1R,2R,3R,5S,6S,7S,7aR)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (25)....127

4.2.9.1.- Síntesis de (E)-4-[(2'R,3'R,4'R,5'R)-3',4'-dibenciloxi-N-benciloxycarbonil-5'-terc-butildifenilsililoximetilpirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona (203).....127

4.2.9.2.- Síntesis de (2R,3R,4R,5R)-3,4-dibenciloxi-N-benciloxycarbonil-2-terc-butildifenilsililoximetil-5-[(1'S,2'R)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil]pirrolidina (202) y (2R,3R,4R,5R)-3,4-dibenciloxi-N-benciloxycarbonil-2-terc-butildifenilsililoximetil-5-[(1'R,2'S)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil] pirrolidina (205).....128

4.2.9.3.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,6S,7S,7aR)-1,2-dibenciloxi-3-terc-butildifenilsililoximetil-6,7-dihidroxi-5-metilpirrolizidina (206).....130

4.2.9.4.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,6S,7S,7aR)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (208).....131

4.2.9.5.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,6S,7S,7aR)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-hiacintacina C₅], (25).....131

4.2.10.- SÍNTESIS DE (+)-6,7-DIEPI-HIACINTACINA C₅, [(1R,2R,3R,5S,6R,7R,7aR)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina], (26).....132

4.2.10.1.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,6R,7R,7aR)-1,2-dibenciloxi-3-terc-butildifenilsililoximetil-6,7-dihidroxi-5-metilpirrolizidina (207).....132

4.2.10.2.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,6R,7R,7aR)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (209).....133

4.2.10.3.- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-6,7-di *epi*-hiacintacina C₅], (26).....134

5.- SUMMARY.....135

5.1.- INTRODUCTION.....137

5.2.- METHODOLOGY.....142

5.3.- RESULTS AND CONCLUSIONS.....145

6.- CONCLUSIONES.....151

7.- ESPECTROS

I.- INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- IMINOCICLITOLES Y GLICOSIDASAS

La presente Tesis Doctoral tiene como objetivo la preparación estereocontrolada de iminoazúcares, aza-azúcares o iminociclitolos. Químicamente, los aza-azúcares se definen como alcaloides polihidroxiados que presentan semejanza estructural con los azúcares naturales y en los que el átomo de oxígeno del anillo se ha sustituido por un átomo de nitrógeno.

Debido a dicha semejanza los iminoazúcares son capaces de ocupar el lugar de los carbohidratos en importantes procesos bioquímicos, como la hidrólisis de los enlaces glicosídicos de oligosacáridos y glicoconjugados catalizada por enzimas glicosidasas y glicosiltransferasas. Así, al actuar sobre el sitio activo del enzima e impedir la unión del azúcar actúan como

inhibidores competitivos, razón por la que este tipo de compuestos son conocidos también con el nombre de glicomiméticos.

Las enzimas glicosidasas y glicosiltransferasas juegan un papel fundamental en numerosos procesos bioquímicos como la digestión de los alimentos, el catabolismo de glicoconjugados en los lisosomas celulares, o en procesos de post-traducción de glicoproteínas¹. De esta forma se puede deducir que los aza-azúcares, al tener capacidad para modular la actividad de estas enzimas, tienen un uso potencial como fármacos en el tratamiento de patologías relacionadas con la biosíntesis o la degradación de carbohidratos y glicoconjugados tales como diabetes, cáncer, infecciones víricas o bacterianas y enfermedades de almacenamiento lisosomal².

El uso en terapéutica de extractos de plantas ricas en iminoazúcares se remonta a la medicina tradicional china. En occidente el aceite de Haarlem, que fue el primer medicamento producido a escala industrial en el siglo XVII y cuyo principal componente era el extracto –rico en iminoazúcares– de las hojas de *Morus Alba*, se empleó para el tratamiento de la diabetes y del blanqueamiento de la piel³. Sin embargo, no fue hasta principio de los años 60 cuando comenzó el estudio científico de los aza-azúcares con la síntesis independiente, por parte de Paulsen⁴, Jones⁵ y Hanessian⁶, de derivados de azúcares en los que el átomo de oxígeno endocíclico se sustituía por un nitrógeno. Unos años más tarde, en 1966, junto a la primera síntesis de la 1-

¹ a) Asano, N.; Nash, R.J.; Molyneux, R.J.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 1645; b) Compain, P.; Martin, O.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077; c) Watson, A.A.; Fleet, G.W.J.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R.J. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 265; d) Borges de Melo, E.; Silveira, A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10277.

² Winchester, B.G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 645.

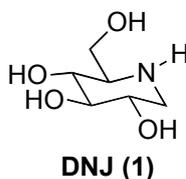
³ Compain, P.; Martin, O.R. *Iminosugars: from synthesis to therapeutic Applications*, John Wiley and sons, 2007.

⁴ a) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 597; b) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 454.

⁵ a) Jones, J.K.N.; Turner, J.C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4699; b) Jones, J.K.N.; Szarek, W.A. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 636.

⁶ a) Hanessian, S.; Haskell, T.H. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2604; b) Hanessian, S. *Chem. Commun* **1966**, 796.

desoxinojirimicina (DNJ, **1**) publicada por Paulsen⁷, Inouye aisla⁸ este mismo producto de *Streptomyces ssp.* y describe sus propiedades como antibiótico.



La acción de los iminoazúcares sobre la digestión de alimentos se debe a la existencia de enzimas glicosidasas integradas en las membranas celulares de algunas regiones del intestino delgado. En esta localización, este tipo de enzimas transforman los carbohidratos complejos procedentes de los alimentos de la dieta en monosacáridos simples asimilables por el organismo. De este modo, una inhibición de la acción de estas glicosidasas permitiría regular la absorción de azúcares, y en consecuencia, disminuir el nivel de los mismos en sangre. Por este motivo, los inhibidores de glicosidasas intestinales están siendo empleados con éxito en el tratamiento de la diabetes⁹.

Los glicoconjugados se pueden definir como productos complejos en cuya estructura se distingue una porción azucarada que se combina con otra de diferente naturaleza. Entre ellos se encuentran productos tan importantes como las glicoproteínas, los glicopéptidos o los glicolípidos. Las glicosidasas presentes en los lisosomas tienen la función de catalizar la hidrólisis de estos glicoconjugados para, de esta forma, reciclar los materiales celulares. Una hidrólisis insuficiente de éstos, debida a un defecto del enzima, puede producir enfermedades relacionadas con su almacenamiento excesivo en los lisosomas¹⁰. Un ejemplo es la enfermedad de Gaucher en la que una alteración en el plegamiento de la proteína es responsable de la pérdida de actividad del enzima. En este sentido, los iminoazúcares son capaces también de

⁷ a) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 495; b) Paulsen, H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3385.

⁸ a) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288; b) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125.

⁹ Rinhehart, B.L.; Robinson, K.M.; Liu, P.S.; Payne, A.J.; Wheatley, M.E.; Wagner, S.R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1987**, *241*, 915.

¹⁰ Cenci di Bello, I.; Dorling, P.; Winchester, B. *J. Biochem.* **1983**, *215*, 693.

comportarse como chaperonas químicas (compuestos de naturaleza no proteica que tras su unión al enzima ayudan a éste a adoptar su conformación correcta) y por ello de emplearse en el tratamiento de este tipo de patologías, ya que al unirse al sitio activo del enzima le permiten recuperar su estructura tridimensional correcta y devolverle su actividad¹¹.

Los aza-azúcares tienen también un uso potencial como fármacos anticancerígenos¹². Debido a que la capacidad de invasión y migración que presentan a menudo las células cancerosas tiene su origen en los patrones de glicosidación alterados que muestran estas células en su superficie, la actuación sobre las enzimas glicosidasas y glicosiltransferasas que participan en el procesamiento de las glicoproteínas de membrana constituye una estrategia eficaz en el tratamiento de esta enfermedad¹³.

En el proceso de fijación de muchos virus a la membrana de las células animales, así como en su fase de infección, juegan un papel crucial las glicoproteínas presentes en la superficie del virus. Interfiriendo en la síntesis de estas glicoproteínas víricas, mediante el empleo de inhibidores de glicosidasas, es posible impedir la penetración del virus en la célula hospedadora. De este modo, los iminoazúcares podrían emplearse como una estrategia más en el tratamiento de las enfermedades víricas¹⁴.

Recientemente, la investigación desarrollada a lo largo de varias décadas en el campo de los aza-azúcares ha dado su fruto con la aprobación, por parte de la FDA, del uso de la *N*-(2-hidroxietil)-1-desoxinojiricima (**2**) (Miglitol[®]) y la *N*-(*n*-butil)-1-desoxinojirimicina (**3**) (Zavesca[®]), ambos

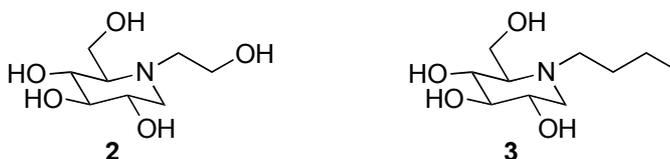
¹¹ a) Takeuchi, M.; Kamata, K.; Yoshida, M.; Kameda, Y.; Matsui, K.J. *J. Biochem.* **1990**, *108*, 42; b) Sawkar, A.R.; Adamski-Werner, S.L.; Cheng, W.-C.; Wong, C.-H.; Beutler, E.; Zimmer, K.-P.; Kelly, J.W. *Chem. Biol.* **2005**, *12*, 1235.

¹² a) Dwek, R.A.; *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683; b) Olden, K.; Breton, P.; Grzegorzewski, K.; Yasuda, Y.; Gause, B.L.; Oredipe, O.A.; Newton, S.A.; White, S.L. *Pharmac. Ther.* **1991**, *50*, 285.

¹³ Sánchez-Fernández, E.M.; Rísquez-Cuadro, R.; Chasseraud, M.; Ahidouch, A.; Ortiz Mellet, C.; Ouadid-Ahidouch, H.; García Fernández, J.M. *Chem. Comm.* **2010**, *46*, 5328.

¹⁴ Häusler, H.; Kawakami, R.P.; Mlaker, E.; Severn, W.B.; Wrodnigg, T.M.; Stütz, A.E. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 435.

derivados de la 1-desoxinojirimicina para el tratamiento de la diabetes no insulino-dependiente y de la enfermedad de Gaucher tipo-1, respectivamente.



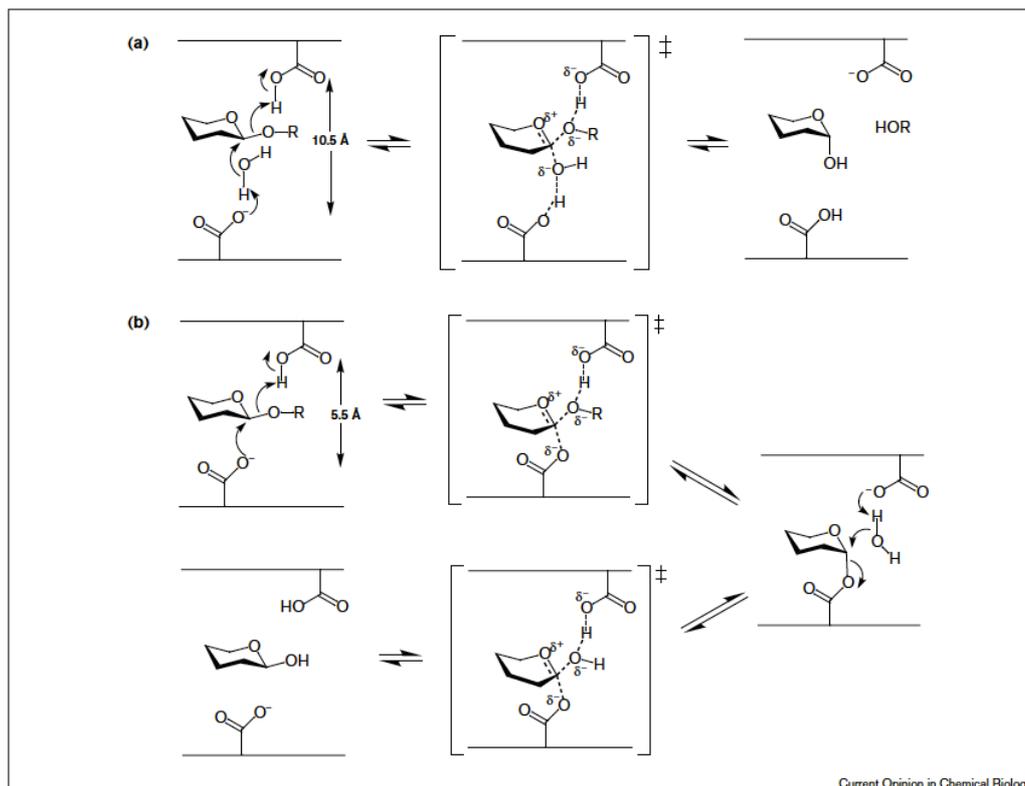
Por último, es importante destacar que la manipulación de la síntesis de glicoproteínas mediante el uso de inhibidores de glicosidasas también puede ser de gran ayuda en el desarrollo de otros tipos de fármacos como anti-inflamatorios o antibióticos¹⁴.

1.2.- IMINOCICLITOLES COMO INHIBIDORES DE GLICOSIDASAS. MECANISMO DE ACCIÓN

Una característica fundamental de las glicosidasas es su selectividad ya que no sólo son capaces de distinguir dos azúcares entre sí, sino también los anómeros α y β de un mismo azúcar.

Atendiendo a la estereoquímica del producto de hidrólisis, se pueden distinguir dos tipos de glicosidasas: las que invierten la configuración del azúcar de partida y aquellas que la retienen. De acuerdo con los estudios realizados por Rye y Withers¹⁵, ambos mecanismos transcurren a través de un estado de transición con carácter de ión oxocarbenio con la participación de dos restos de ácido carboxílico, uno de los cuales se comporta como ácido y el otro como base, presentes en el centro activo del enzima. A continuación se comentan las diferencias más significativas entre ambos mecanismos:

¹⁵ a) Rye, C.S.; Withers, S.G. *Curr. Opin.Chem. Biol.* **2000**, *4*, 573; b) Withers, S.G.; Yip, V.L.Y. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2707.



a) Mecanismo con inversión de la configuración; b) Mecanismo con retención de la configuración.

a) Las glicosidasas que invierten la configuración presentan los dos residuos de ácido carboxílico separados por una distancia aproximada de 10,5 Å, lo que permite la inserción de una molécula de agua entre el resto carboxilo, que se comporta como base, y el carbono anomérico del azúcar que se hidroliza.

b) En los enzimas que actúan con retención de la configuración los restos carboxilo están situados a una distancia menor de 5,5 Å. Esta distancia no permite la inserción de la molécula de agua, lo que obliga a que la hidrólisis transcurra en dos etapas, con inversión de la configuración en cada una, y por lo tanto con una retención global de la configuración con respecto al azúcar de partida. El intermedio de tipo glicosilenzima que se ha llegado a caracterizar en varias ocasiones apoya esta teoría.

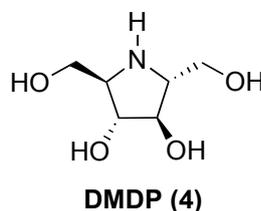
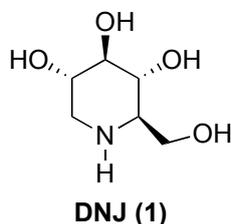
De acuerdo a este mecanismo ampliamente aceptado se puede afirmar que un inhibidor de glicosidasas debe ser capaz de reproducir lo más fielmente posible el estado de transición del complejo azúcar-enzima a pH fisiológico. En este sentido, los iminoazúcares que presentan una estructura cíclica polihidroxilada, con un átomo de nitrógeno que debe encontrarse protonado en condiciones fisiológicas, se perfilan, tal y como se ha demostrado², como adecuados miméticos de carbohidratos en la reacciones catalizadas por enzimas glicosidasas.

1.3.- TIPOS DE IMINOCICLITOLES

Desde un punto de vista estructural los alcaloides polihidroxilados con propiedades glicomiméticas que se han aislado de plantas y microorganismos se pueden clasificar en dos grandes grupos: monocíclicos y bicíclicos.

1.3.1.- MONOCÍCLICOS

Dentro de este apartado se encuentran las **pirrolidinas polihidroxiladas** como el 2,5-didesoxi-2,5-imino-D-manitol¹⁶ (DMDP, **4**), presente en un gran número de plantas y microorganismos, lo que sugiere que debe tratarse de un metabolito común, y las **piperidinas polihidroxiladas** como la 1-desoxinojirimicina¹⁷ (DNJ, **1**), aislada inicialmente de las raíces de *Morus spp.*¹⁸.



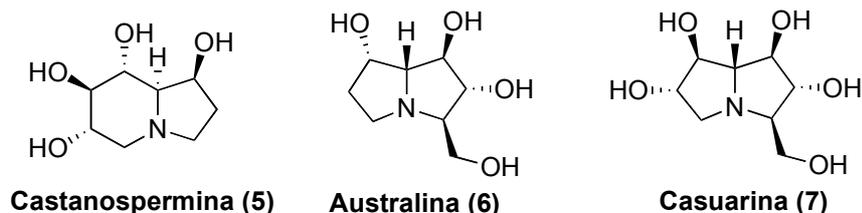
¹⁶ a) Welter, A.; Jadot, J.; Dardenne, G.; Marlier, M.; Casimir, J. *Phytochemistry* **1976**, *15*, 747; b) Nash, R.J.; Watson, A.A.; Asano, N. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Elsevier: Oxford, 1996; Vol. 11, capítulo 5.

¹⁷ Schmidt, D.D.; Frommer, W.; Müller, L.; Truscheit, E. *Naturwiss.* **1979**, *66*, 584.

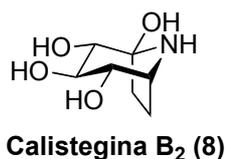
¹⁸ Yagi, M.; Kouno, T.; Aoyagi, Y.; Murai, H. *J. Agric. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *50*, 571.

1.3.2.- BICÍCLICOS

En este grupo se encuentran las **indolizidinas polihidroxiadas** como la castanospermina (**5**)¹⁹, un alcaloide tóxico que inhibe la α -glucosidasa de los lisosomas y **pirrolizidinas polihidroxiadas** como la australina (**6**)²⁰ y casuarina (**7**)²¹. Esta última aislada de plantas que han sido tradicionalmente utilizadas en el tratamiento de diabetes, cáncer de pulmón e infecciones bacterianas²².



Finalmente, el grupo lo cierran los compuestos con estructura derivada del **nortropano** como la calistegina B₂ (**8**)²³ que también presentan actividad como glicomiméticos.



¹⁹ a) Hohenschutz, L.D.; Bell, E.A.; Jewess, P.J.; Leworthy, D.P.; Pryce, R.J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, *20*, 811; b) Saul, R.; Chambers, J.P.; Molyneux, R.J.; Elbein, A.D. *Arch. Biochem. Biophys.* **1983**, *221*, 593.

²⁰ Molyneux, R.J.; Benson, M.; Wong, R.Y.; Tropea, J.E.; Elbein, A.D. *J. Nat. Prod.* **1988**, *51*, 1198.

²¹ Nash, R.J.; Thomas, P.I.; Waig, R.D.; Fleet, G.W.J.; Wormald, M.R.; De Q. Lilley, P.M.; Watkin, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7849.

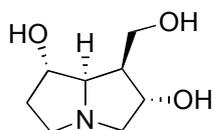
²² a) Maiti, A.P.; Pal, S.C.; Chattopadhyay, D.; De, S.; Nandy, A. *Ancient Sci. Life* **1985**, *5*, 113; b) Nair, R.B.; Santhakumari, G. *Ancient Sci. Life* **1986**, *6*, 80.

²³ a) Tepfer, D.A.; Goldman, A.; Pamboukdjian, N.; Maille, M.; Lepingle, A.; Chevalier, D.; Denairé, J.; Rosemberg, C. *J. Bacteriol.* **1988**, *170*, 1153; b) Tepfer, D.A. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 2125.

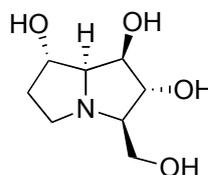
Las **pirrolizidinas polihidroxiladas** pueden, a su vez, clasificarse en dos grupos diferentes:

a) **Necinas**, que presentan una ramificación en C-1 (grupo hidroximetilo) como la rosmarinecina (**9**).

b) **Alexinas**, donde la ramificación se sitúa en C-3, como la alexina (**10**) y la ya mencionada australina (**6**), aisladas de *Alexa leiopetala* y *Castanospermum australe*, respectivamente, y que han resultado ser importantes inhibidores selectivos de glicosidasas, así como agentes antivirales y antirretrovirales.



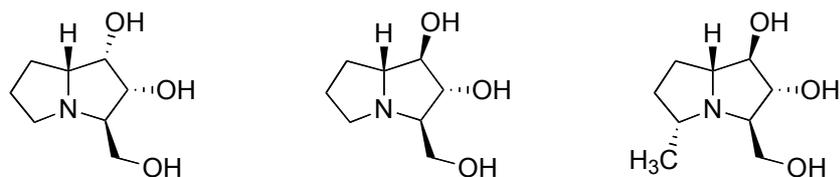
Rosmarinecina (9)



Alexina (10)

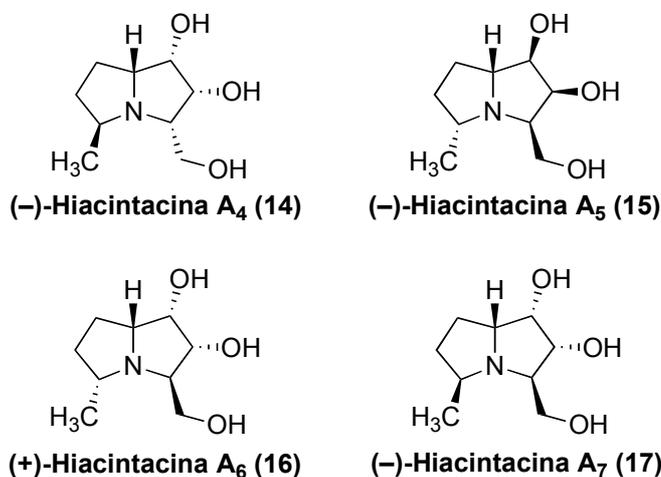
Las *hiacintacinas* son un tipo especial de **alexinas** que además de la ramificación en C-3 pueden tener otra en C-5. Hasta el año 2000 sólo se conocían siete de estos compuestos²⁴ aislados de los bulbos de *Muscari armeniacum* y de los tallos de *Hyacinthoides non-scripta*, de los cuales se representan, a continuación, algunos ejemplos: las hiacintacinas A₁ (**11**), A₂ (**12**) y A₃ (**13**).

²⁴ a) Kato, A.; Adachi, I.; Miyauchi, M.; Ikeda, K.; Komae, T.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Wormald, M.R.; Fleet, G.W.J.; Asano, N. *Carbohydr. Res.* **1999**, *316*, 95; b) Asano, N.; Kuroi, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Adachi, I.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1.



(+)-Hiacintacina A₁ (11) (+)-Hiacintacina A₂ (12) (+)-Hiacintacina A₃ (13)

En los años 2002 y 2003, el grupo de N. Asano²⁵, en una reinvestigación de los extractos de las semillas de *Castanospermum australe* y de los bulbos de *Scilla sibirica*, identifica siete nuevos compuestos, algunos de los cuales se muestran en la siguiente figura. En total, y hasta la fecha, se han descrito diecinueve hiacintacinas naturales, algunas de las cuales han mostrado valores de inhibición enzimática prometedores y que permiten pensar en el potencial uso de este tipo de compuestos como inhibidores de glicosidasas.



(-)-Hiacintacina A₄ (14)

(-)-Hiacintacina A₅ (15)

(+)-Hiacintacina A₆ (16)

(-)-Hiacintacina A₇ (17)

²⁵ a) Yamashita, T.; Yasuda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Fleet, G.W.J.; Asano, N. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1875; b) Kato, A.; Kano, E.; Adachi, I.; Molyneux, R.J.; Watson, A.A.; Nash, R.J.; Fleet, G.W.J.; Wormald, M.R.; Kizu, H.; Ikeda, K.; Asano, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 325.

Desde los años noventa nuestro grupo viene desarrollando nuevas metodologías para la síntesis estereoselectiva de polihidroxiindolizidinas²⁶ utilizando como intermedios clave derivados de 4-octulosas²⁷ y desoxi-4-octulosas²⁸, obtenidos a su vez a partir de D-fructosa y L-sorbosa. Asimismo, se han preparado pirrolidinas²⁹ y pirrolizidinas³⁰ polihidroxiladas utilizando D-fructosa como material quiral de partida.

En el presente trabajo, hemos centrado nuestra atención en la preparación estereoselectiva de pirrolizidinas polihidroxiladas usando como intermedios clave polihidroxipirrolidinas ortogonalmente protegidas, y sintetizadas anteriormente por nuestro grupo²⁹ a partir de D-fructosa. Este azúcar simple es la hexulosa natural más abundante con 60.000 Tm/año y ocupa el cuarto lugar en la lista de producción mundial de carbohidratos³¹. Los once productos finales sintetizados se muestran a continuación.

²⁶ a) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Mota, A.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1015; b) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Rodríguez, C.; Ramírez, A.; Mota, A.J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1269; c) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Mota, A.J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2071.

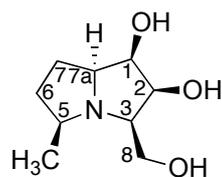
²⁷ a) Izquierdo, I.; Plaza, M.T. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 303; b) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Rodríguez, M.; Asenjo, R.; Ramírez, A. *Carbohydr. Res.* **1998**, *308*, 217.

²⁸ a) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Rodríguez, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3593; b) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Mota, A.J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2597.

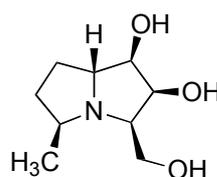
²⁹ a) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Franco, F. *Carbohydr. Res.* **2001**, *330*, 401; b) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1503; c) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Rodríguez, M.; Franco, F.; Martos, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11697; d) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Rodríguez, M.; Tamayo, J.A.; Martos, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2693; e) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Yáñez, V. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1440.

³⁰ a) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Robles, R.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2481; b) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Franco, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1581; c) *ibid* **2003**, *14*, 3933; d) *ibid* **2004**, *15*, 1465; e) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3635; f) *ibid*, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6527; g) *ibid*, *J. Carbohydr. Chem.* **2006**, *25*, 281; h) Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A.; Rodríguez, M.; Martos, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6006.

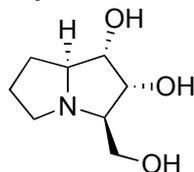
³¹ Lichtenthaler, F.W. *Carbohydr. Res.* **1998**, *313*, 69.



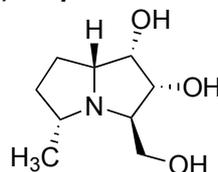
(+)-Ent-5-epi-hiacintacina A₄ (18)



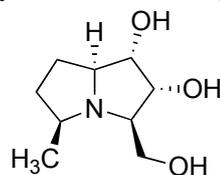
(+)-5-Epi-hiacintacina A₅ (19)



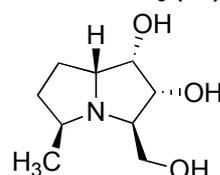
(+)-7a-Epi-hiacintacina A₁ (20)



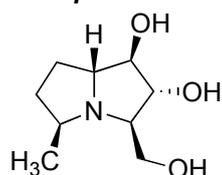
(+)-Hiacintacina A₆ (16)



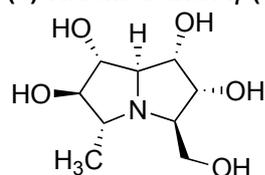
(+)-5,7a-Diepi-hiacintacina A₆ (21)



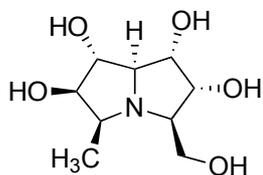
(-)-Hiacintacina A₇ (17)



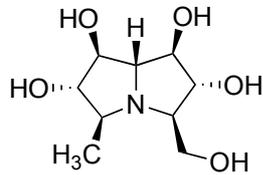
(-)-1-Epi-hiacintacina A₇ (22)



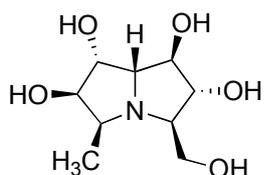
(+)-7a-Epi-hiacintacina C₁ (23)



(-)-5,7a-Diepi-hiacintacina C₁ (24)



(+)-Hiacintacina C₅ (25)



(+)-6,7-Diepi-hiacintacina C₅ (26)

II.- ANTECEDENTES

2.- ANTECEDENTES

Como se ha comentado anteriormente en la Introducción de la presente Memoria los aza-azúcares son potentes inhibidores de glicosidasas, enzimas que catalizan una amplia variedad de procesos biológicos, razón por la cual este tipo de compuestos pueden considerarse como potenciales agentes terapéuticos. A continuación, se enumeran algunos ejemplos de sus posibles aplicaciones terapéuticas ya esbozadas en la Introducción².

a) Agentes Anticancerosos

Las glicosidasas son enzimas que participan tanto en el catabolismo como en el procesado de glicoproteínas, además intervienen en la transformación de las células normales en células cancerosas y en la migración e invasión de las células tumorales. También es un hecho bien sabido que en pacientes con diferentes tipos de tumores, los niveles de glicosidasas en sangre están elevados por encima de lo normal, puesto que dichas enzimas excretadas

al flujo sanguíneo participan en la degradación de la matriz celular de las células tumorales.

El uso de alcaloides polihidroxiados para prevenir la formación de oligosacáridos anómalos unidos a asparagina durante la formación de glicoproteínas, está siendo empleado como una estrategia para tratar diferentes tipos de cáncer.

b) Estimulantes del Sistema Inmune

Algunos alcaloides polihidroxiados presentan actividad sobre la proliferación medular en huesos e incluso pueden proteger contra la citotoxicidad que presentan los agentes anticancerosos convencionales. Otros, se ha visto que son capaces de regenerar la respuesta inmune en pacientes inmunodeprimidos.

c) Antidiabéticos^{9,15}

Desde la década de los 70 se conoce la aplicación de alcaloides polihidroxiados en el tratamiento de la diabetes. Su aplicación se debe a que éstos inhiben disacaridasas específicas que participan en la digestión de los azúcares en el intestino de los mamíferos, disminuyendo así el paso de éstos a la sangre.

d) Antivirales

Este tipo de alcaloides también pueden actuar como agentes antivirales. La presencia de estos compuestos interfiere en el acoplamiento de las glicoproteínas de membrana de los virus con sus receptores en la superficie celular, impidiendo así la infección de la célula y, por lo tanto, la proliferación del virus.

e) Fármacos para el Tratamiento de la Enfermedad de Gaucher Tipo-1

En esta rara enfermedad se produce una disminución de la actividad de las enzimas que catalizan la degradación de los glicoesfingolípidos (GSL), generalmente debido a una mutación genética. Esto provoca neurodegeneración por el continuo almacenamiento de GSL en los lisosomas de las células del SNC. Los alcaloides polihidroxiados pueden ser utilizados

para disminuir la biosíntesis de estos GSL, así como para incrementar su degradación al aumentar la actividad del enzima que los metaboliza. De esta forma se equilibra la síntesis con la degradación, previniendo el almacenamiento excesivo.

f) Tratamiento de Agentes Infecciosos y Patologías Relacionadas

Un área nueva de investigación se centra en la aplicación de derivados sintéticos de alcaloides polihidroxilados como inhibidores de las enzimas que participan en la biosíntesis de las paredes celulares de microorganismos patógenos. Se ha comprobado que esta estrategia es capaz de reducir la adhesión de los glóbulos rojos infectados por *Plasmodium falciparum* (parásito causante de la malaria) a los endotelios vasculares, evitando así la aparición de coágulos sanguíneos.

g) Otras Aplicaciones

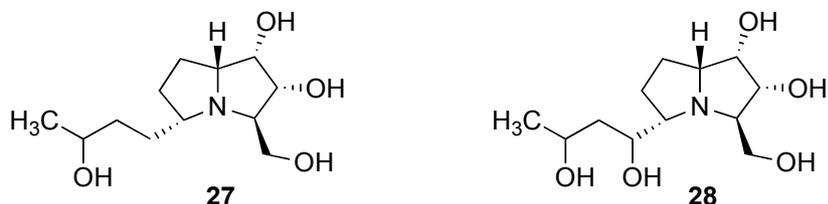
Se han investigado también posibles aplicaciones de estos alcaloides en el tratamiento de la esclerosis múltiple y la artritis, así como en el transplante de órganos.

Todo esto ha provocado que en las últimas décadas el esfuerzo sintético invertido en el desarrollo de este tipo de sustancias haya alcanzado su cota más alta, siendo numerosos los grupos de investigación que en la actualidad se dedican a su síntesis.

2.1.- SÍNTESIS DE HIACINTACINAS TRIHIDROXILADAS

Como también se ha comentado anteriormente en la Introducción, las hiacintacinas son iminoazúcares con estructura pirrolizidínica que presentan una ramificación en C-3, y en algunos ejemplos otra en C-5. Se clasifican, atendiendo al número de grupos hidroxilo que poseen, en tres grupos: **A**, **B** o **C**, dependiendo de que existan en su estructura tres, cuatro o cinco grupos hidroxilo, respectivamente. Aunque con posterioridad han sido aisladas de especies vegetales de muy diversa índole, su nombre se debe a que en un principio su distribución se encontraba restringida a la familia *Hyacinthaceae*, siendo especialmente prolífico el género *Scilla*.

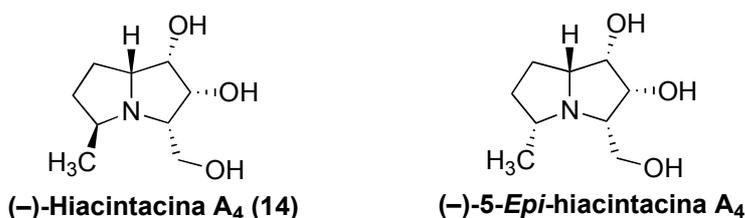
Recientemente, se han identificado nuevas hiacintacinas más complejas que las conocidas hasta ahora en las que la ramificación en C-5 es una cadena alquílica de cuatro átomos con diferente grado de sustitución. Como ejemplo se muestran las pirrolizidinas **27** y **28** aisladas por Asano en 2004 de *S. peruviana*³².



A continuación se recogen las síntesis descritas hasta la fecha de los productos preparados en la presente Memoria, así como la de sus correspondientes productos naturales.

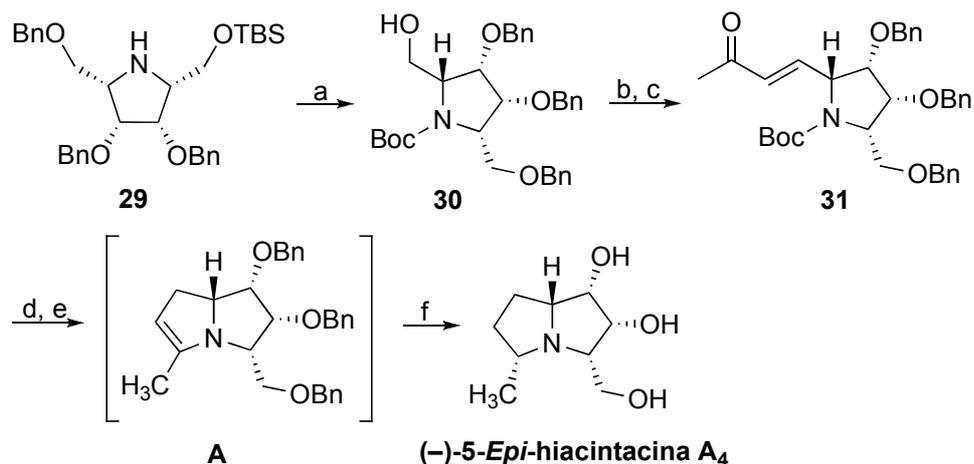
2.1.1.- Síntesis de (-)-5-*epi*-hiacintacina A₄

En 2007, Cao *et al.*³³ describen la preparación de la (-)-5-*epi*-hiacintacina A₄, enantiómera de **18**, una de las pirrolizidinas descritas en esta Memoria de Tesis Doctoral. Siguiendo una metodología muy parecida a la desarrollada por nuestro grupo, emplean como intermedio la pirrolidina ortogonalmente protegida de configuración DGADP **29**, obtenida a partir de D-glucosa. La desprotección selectiva del hidroxilo en 2', seguida del alargamiento de la cadena mediante reacción de Wittig da lugar a la cetona α,β -insaturada **31**. Tras la reducción del doble enlace, desprotección del nitrógeno y una nueva hidrogenación catalítica obtienen la (-)-5-*epi*-hiacintacina A₄ (**18**).



³² Asano, N.; Ikeda, K.; Kasahara, M.; Arai, Y.; Kizu, H. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 846.

³³ Zhou, L.; Chen, J.; Cao, X.-P. *Synthesis* **2007**, 1359.



a) i. Boc_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 ; ii. $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, THF ; b) $(\text{COCl})_2$, DMSO , Et_3N , -78°C ; c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOMe}$, tolueno; d) 10% Pd-C , H_2 , MeOH ; e) HCl , después Amberlita IRA-400 (OH); f) 10% Pd-C , H_2 (4 bar), MeOH .

2.1.2.- Síntesis de (+)- y (±)-hiacintacina A₁

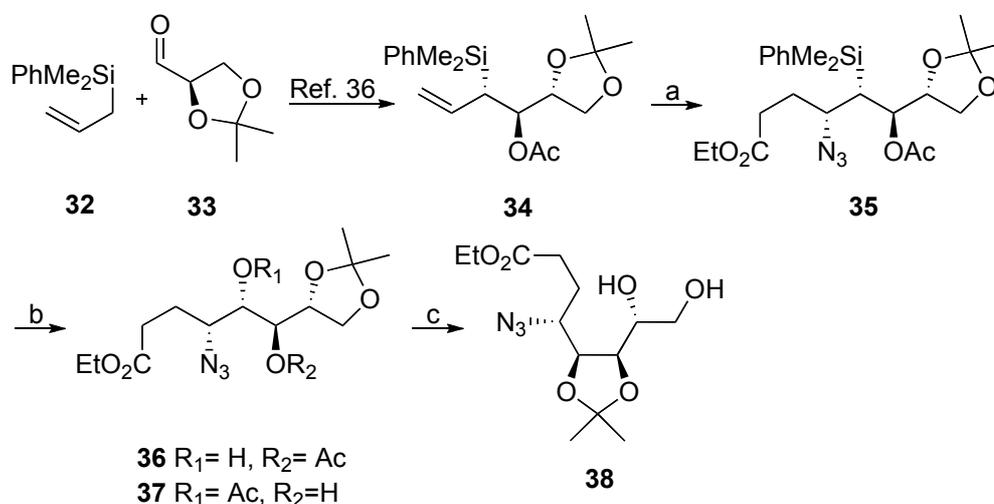
La (+)-hiacintacina A₁ (**11**) fue sintetizada por primera vez en 2005 por Renaud *et al.*³⁴ junto a su epímera en C-3 (**41**), empleando como paso clave la carboazidación radicalaria estereoselectiva de un alilsilano quirales.³⁵ La síntesis comienza con la transformación del alilsilano **34**, preparado³⁶ fácilmente mediante alilación del aldehído **33**, en una mezcla 85:15 de *syn/anti* β-azidosilanos, de la que el producto *syn* deseado **35** resultó ser el mayoritario. A continuación el grupo sililo, responsable del estereocontrol de la reacción de carboazidación, se oxida con retención de la configuración mediante la

³⁴ Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2587.

³⁵ a) Ollivier, C.; Renaud, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4717; b) Ollivier, C.; Renaud, P.; Panchaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3460; c) Panchaud, P.; Ollivier, C.; Renaud, P.; Zigmantas, S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2755; d) Chabaud, L.; Landais, Y.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4257; e) Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173.

³⁶ Roush, W.R.; Grover, P.T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1981.

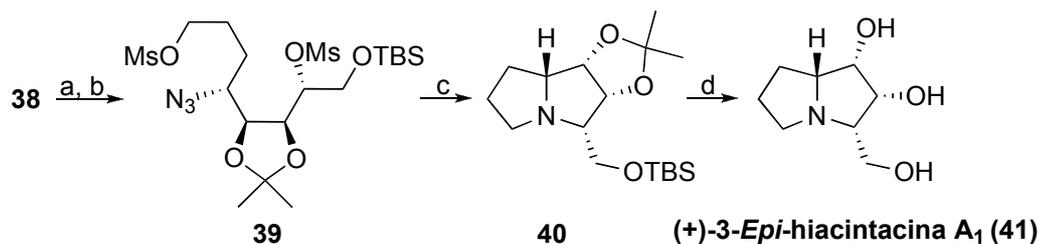
metodología de Tamao-Fleming³⁷ originando una mezcla de **36** y **37**, que se transforma en el diol **38**, como se muestra a continuación.



a) $EtOC(S)SCH_2CO_2Et$, $(Bu_3Sn)_2$, $t-BuON=NOt-Bu$, $PyrSO_2N_3$; b) $AcOOH$, KBr , $AcONa$, $AcOH$; c) i. DOWEX 1X10 (CO_3^{2-}), $MeOH$; ii. 2,2-Dimetoxipropano, $p-TsOH$; iii. $Zn(NO_3)_2$, CH_3CN .

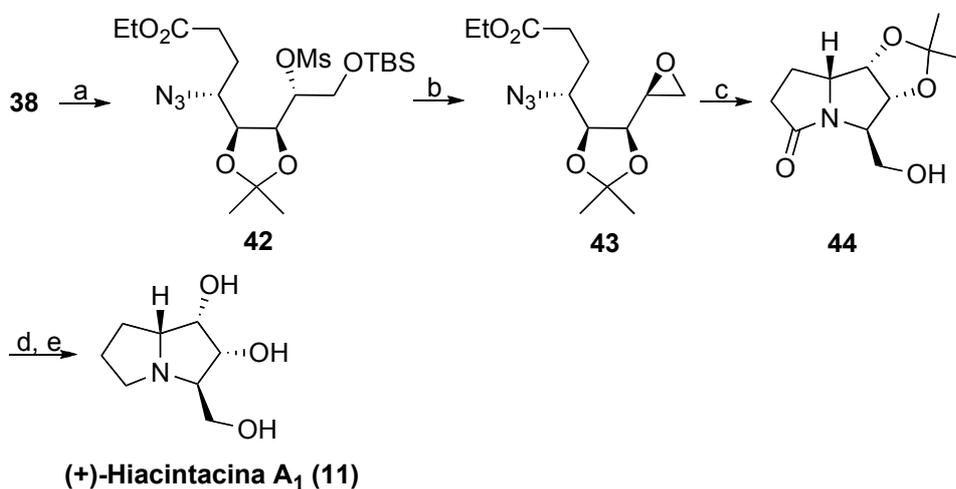
La reducción del grupo azido en **39**, tal y como se muestra en el siguiente esquema, conduce a la pirrolizidina protegida **40** que, finalmente, se transforma en la (+)-3-*epi*-hiacintacina **A₁** (**41**).

³⁷ a) Fleming, I.; *Chemtracts: Org. Chem.* **1996**, 1-64; b) Landais, Y; Jones, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7599; c) Tamao, K. *In Advances in Silicon Chemistry*, Jai Press Inc.: Greenwich, **1996**, Vol. 3.



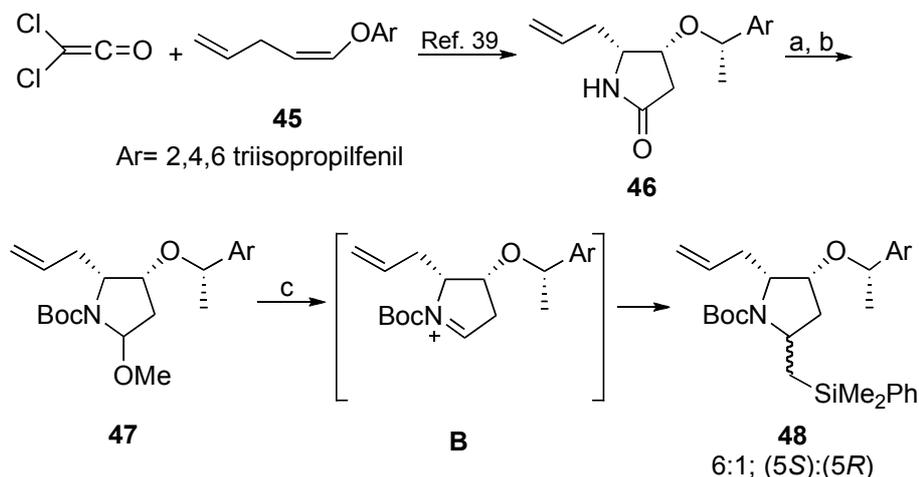
a) i. TBSCl, Py; ii. LiCl, NaBH₄, THF; b) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂; c) H₂, Pd/C, NEt₃, AcOEt; d) i. HCl, MeOH; ii. DOWEX 1X10 (OH⁻).

Para sintetizar la (+)-hiacintacina A₁ llevaron a cabo una doble inversión en C-7 de **38**. La primera de ellas la consiguieron mediante la transformación de **42** en el epóxido **43**, y la segunda tras la apertura de este anillo por la amina resultante de la hidrogenación de la azida. Finalmente, la reducción de la lactama y la eliminación del grupo isopropilideno en la pirrolizidinona **44** les permitió obtener el producto natural **11**.



a) i. TBSCl, Py; ii. MsCl, Py; b) i. TBAF, THF; ii. K₂CO₃, MeOH; c) i. H₂, Pd/C, MeOH; ii. NEt₃, MeOH; d) H₄AlLi, THF; e) i. HCl, MeOH; ii. DOWEX 1X10 (OH⁻).

En 2008, Delair *et al.* publican una síntesis de la hiacintacina A₁ en la que usan productos aquirales como material de partida³⁸. A partir de dicloroacetona y el éter de enol **45** preparan, mediante un procedimiento previamente descrito³⁹, la pirrolidinona **46**. A continuación, obtienen la pirrolidina **48** como una mezcla 6:1 de diastereómeros, tras la alquilación del ión aciliminio **B** con un reactivo de organocobre generado *in situ*.



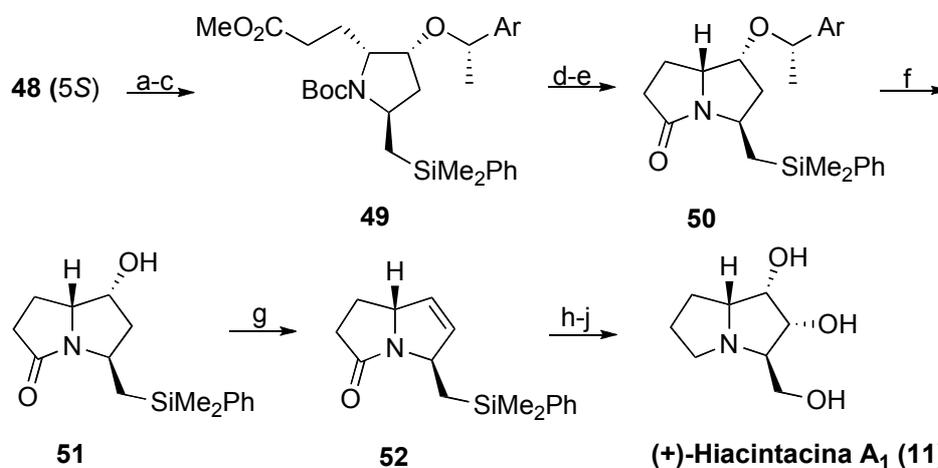
a) Boc₂O, DMAP, Et₃N; b) i. LiEt₃BH; ii. *p*-TSH, MeOH; c) PhMe₂SiCH₂MgCl, CuBr·SMe₂, BF₃·OEt₂, Et₂O:Me₂O.

El compuesto **48** se transforma, en tres etapas y de manera sencilla, en **49** a través de la hidratación con regioselectividad anti-Markonikov de su doble enlace terminal, la oxidación hasta ácido carboxílico del grupo hidroxilo generado en esta última transformación y esterificación con diazometano. El tratamiento con ácido de la pirrolizidinona **50**, obtenida mediante ciclación intramolecular de **49**, libera el auxiliar quiral (*S*)-(-)-Stericol[®] y genera **51**, que se transforma mediante eliminación de Chugaev en **52**. La dihidroxilación estereoselectiva con OsO₄, del doble enlace generado en la etapa anterior,

³⁸ Reddy, P.V.; Veyron, A.; Koos, P.; Bayle, A.; Greene, A.E.; Delair, P. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1170.

³⁹ a) Roche, C.; Delair, P.; Greene, A.E. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1741; b) Roche, C.; Kadlecíková, K.; Veyron, A.; Delair, P.; Philouze, C.; Greene, A.E.; Flot, D.; Burghammer, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8352.

conduce a la (+)-hiacintacina A₁ (**11**) tras la oxidación previa del enlace carbono-silicio y la reducción de la lactama.

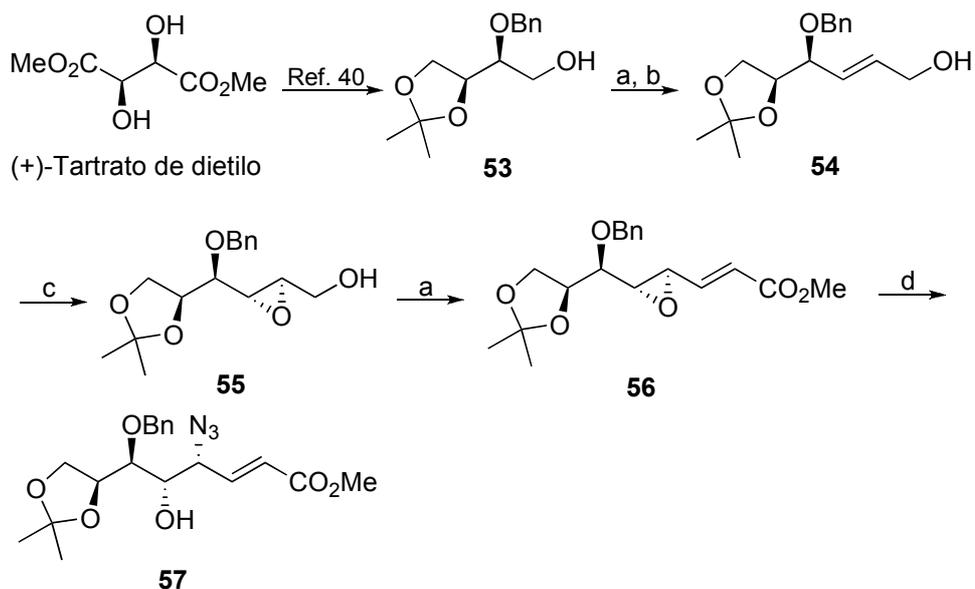


a) Si₂BH, H₂O₂; b) Dess-Martin; c) i. NaClO₂; ii. CH₂N₂; d) TMSOTf; e) Tolueno, Δ; f) TFA; g) i. KH, CS₂, MeI; ii. Δ; h) OsO₄, NMO, acetona; i) HBF₄·OMe₂, KF, AMCPB; j) BH₃·SMe₂.

También en 2008, S. Chandrasekhar *et al.* describen una síntesis sencilla de la (+)-hiacintacina A₁, usando, en este caso, tartrato de dietilo como producto quiral de partida⁴⁰. El alargamiento de la cadena de **53** proporciona el alcohol alílico **54** que, mediante epoxidación asimétrica de Sharpless, conduce a **55** con un exceso diastereomérico superior al 98%. Un nuevo alargamiento de la cadena en dos átomos de carbono proporciona el γ,δ-epoxi éster α,β-insaturado **56**, que se transforma en **57** a través de un procedimiento catalizado por Pd desarrollado por Miyashita⁴¹.

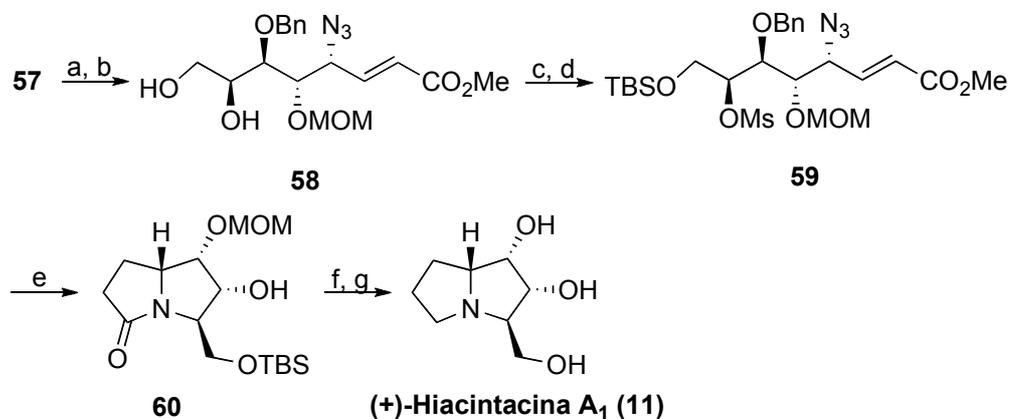
⁴⁰ a) Steuer, B.; Wehner, V.; Lieberknecht, A.; Jager, V. *Org. Synth.* **1997**, *74*, 1; b) Fujita, K.; Nakai, H.; Kobayashi, S.; Inoue, K.; Nojima, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3507.

⁴¹ Miyashita, M.; Mizutani, T.; Tadano, G.; Iwata, Y.; Miyazawa, M.; Tanino, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5094.



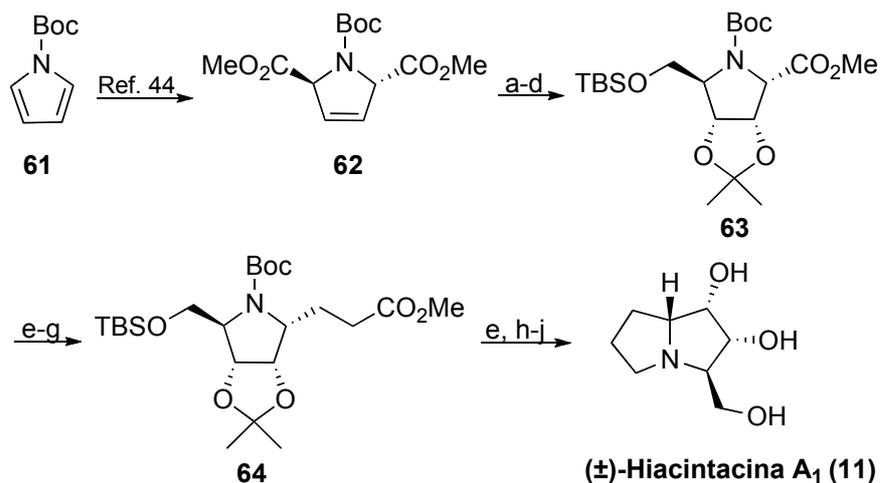
a) i. IBX, AcOEt; ii. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{CH}_3$, CH_2Cl_2 ; b) DIBAL-H, CH_2Cl_2 ; c) (-)-DET, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, TBHP, CH_2Cl_2 ; d) TMSN_3 , $\text{Pd}(\text{PPh})_4$.

Una sencilla modificación de grupos protectores en **57** permite su transformación en **58** que, a su vez, según se indica en el siguiente esquema, da lugar al derivado **59**. La hidrogenación de **59** genera la lactama **60**, que tras la eliminación de los grupos protectores y la reducción con H_4AlLi conduce a la (+)-hiacintacina A_1 (**11**).



a) MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 ; b) PPTS, MeOH; c) TBSCl, ImH, CH_2Cl_2 ; d) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 ; e) i. H_2 , Pd-C, EtOH; ii. K_2CO_3 , EtOH, H_2O ; f) PTSA, MeOH; g) H_4AlLi , THF.

Donohoe ha publicado dos síntesis de la hiacintacina A₁, la primera de ellas como racemato en 2005⁴² y la segunda en 2008 donde describe la preparación de la (+)-hiacintacina A₁ natural⁴³. Este grupo, que había desarrollado con anterioridad una metodología para reducir parcialmente y de forma estereoselectiva pirroles sustituidos hasta las correspondientes 2,5-*cis* o *trans* pirrolinas⁴⁴, obtuvo por primera vez este producto natural como par *d,l* partiendo de la *trans*-pirrolina racémica **62**, tal como se indica en el siguiente esquema.



a) OsO₄, Me₃NO, CH₂Cl₂; b) Dimetoxipropano, *p*-TsOH, acetona; c) NaBH₄, THF/MeOH; d) TBSCl, ImH, DMF; e) DIBAL-H, CH₂Cl₂; f) Ph₃P=CHCO₂CH₃, tolueno; g) H₂/PtO₂, MeOH; h) MsCl, Py; i) TESOTf, 2,6-lutidina, CH₂Cl₂; j) (COCl)₂, MeOH.

Usando la misma metodología pero partiendo de la *cis*-pirrolina **65**⁴⁵ consiguieron obtener en 2008 la (+)-hiacintacina A₁ enantioméricamente pura. En este caso, fue necesario transformar **65** en la pirrolidina **68**, que posee la

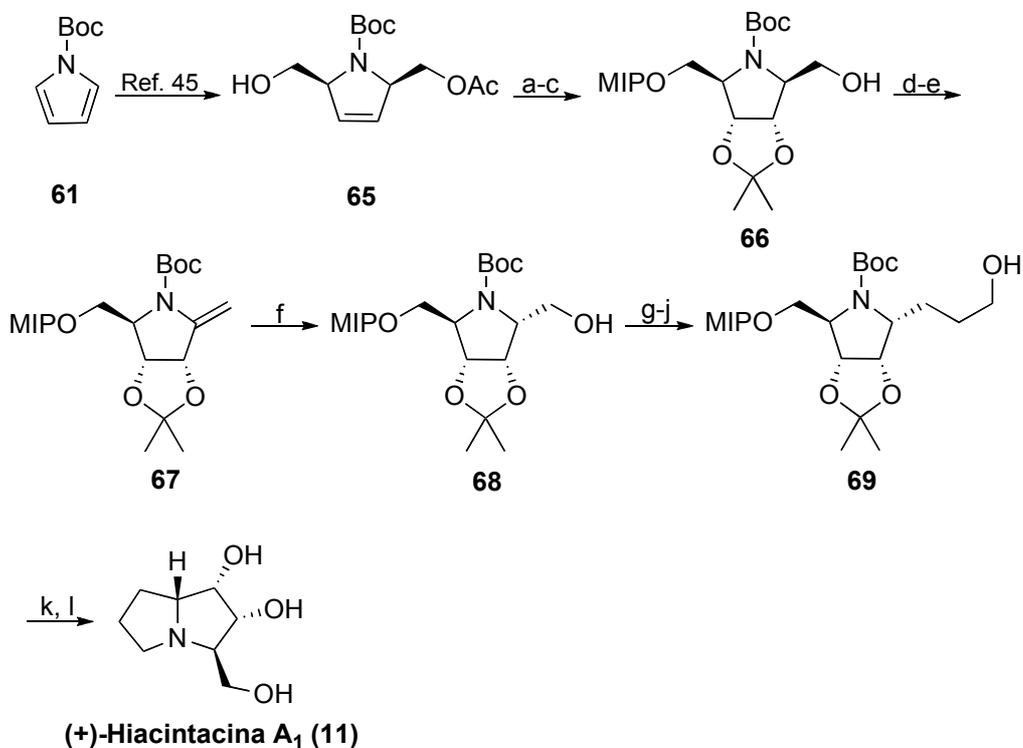
⁴² Donohoe, T.J.; Sintim, H.O.; Hollinshead, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7297.

⁴³ Donohoe, T.J.; Thomas, R.E.; Cheeseman, M.D.; Rigby, C.L.; Bhalay, G.; Linney, I.D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3615.

⁴⁴ Donohoe, T.J.; Headly, C.E.; Cousins, R.P.C.; Cowley, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 999.

⁴⁵ Donohoe, T.J.; Rigby, C.L.; Thomas, R.E.; Nieuwenhuys, W.F.; Bhatti, F.L.; Linney, I.D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6298.

configuración 2,5-*trans* (posiciones 3 y 7a de la pirrolizidina) característica del producto natural. Esta inversión de la configuración se llevó a cabo mediante la hidroboración-oxidación de la enamina **67**, obtenida a partir de **66**, como se indica en el siguiente esquema.



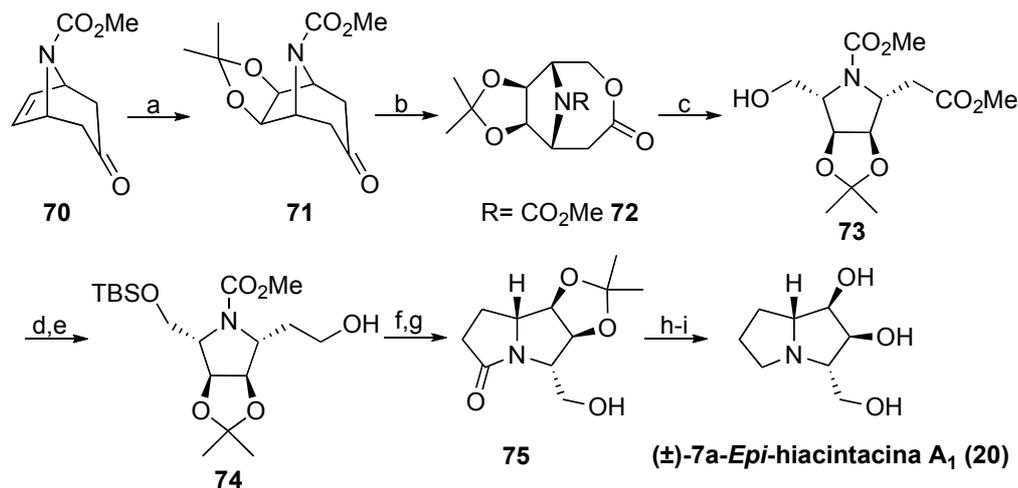
a) OsO₄, Me₃NO, CH₂Cl₂; b) 2-Metoxipropeno, *p*-TsOH, DMF; c) i. 2-Metoxipropeno, PPTS; ii. K₂CO₃, MeOH; d) Ms₂O, DMAP, CH₂Cl₂; e) DBU, NaI, DME; f) i. BH₃, THF; ii. NaOH, H₂O₂; g) TPAP, NMO, CH₂Cl₂; h) Ph₃P=CHCO₂CH₃, tolueno; i) H₂, PtO₂, MeOH; j) LiBH₄, THF; k) Ms₂O, Py; l) i. ZnBr₂, CH₂Cl₂; ii. H₂O.

2.1.3.- Síntesis de (±)-7a-*epi*-hiacintacina A₁

En 2009, S. Laschat *et al.* describen la preparación de la (±)-7a-*epi*-hiacintacina A₁ (**20**) a partir de la tropanona **70**⁴⁶, usando como paso clave la oxidación de Baeyer-Villiger del intermedio protegido **71**. De este modo,

⁴⁶ Affolter, A.; Baro, A.; Frey, W.; Laschat, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6626.

obtienen la pirrolidina **73**, tras la apertura con metanol de la lactona racémica **72**. La sustitución por bromo del grupo hidroxilo libre en **74** mediante la metodología de Appel, seguida del intercambio bromo-litio, proporciona el segundo anillo de la pirrolizidina por ataque nucleofílico del compuesto organolítico, generado *in situ*, sobre el carbamato que protege al nitrógeno⁴⁷. Por último, la reducción de la lactama **75** resultante, y la eliminación de los grupos protectores proporciona, la (\pm)-7a-*epi*-hiacintacina A₁ (**20**).



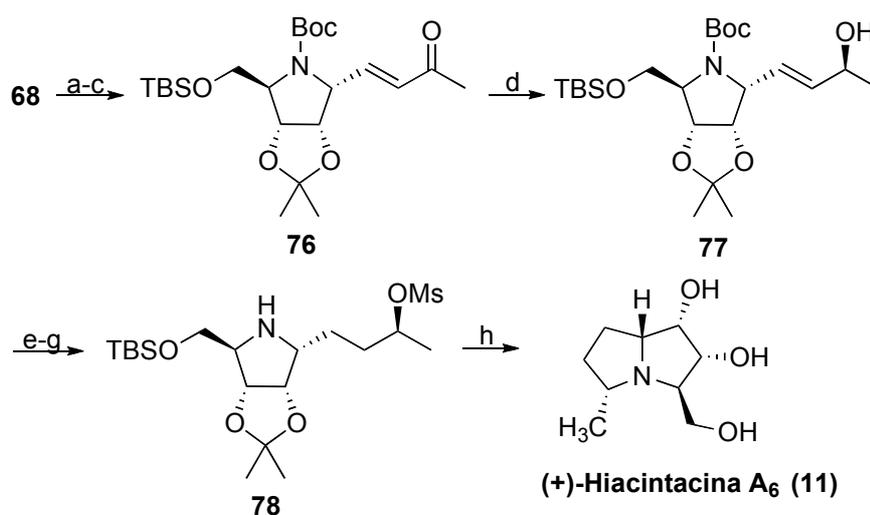
a) i. K₂OsO₄, NMO, acetona:H₂O:*t*-BuOH; ii. Dimetoxipropano, TsOH; b) AMCPB, dicloroetano; c) K₂CO₃, MeOH; d) TBSCl, imidazol, DMF; e) H₄AlLi, Et₂O; f) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂; g) *t*-BuLi, THF, -80°C; h) i. BH₃·SMe₂, THF; ii. MeOH, Δ; i) HCl, MeOH, Δ; ii) H₂O, DOWEX 1x8 (OH⁻).

2.1.4.- Síntesis de (+)-hiacintacina A₆

En 2008, junto a la (+)-hiacintacina A₁ (**11**) anteriormente comentada y a la (+)-hiacintacina A₇ (**17**), Donohoe obtiene por primera vez la (+)-hiacintacina A₆ natural⁴³ (**16**).

⁴⁷ De la Fuente, M.; Domínguez, D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10019.

Comenzando con el diol **68**, empleado ya en la síntesis de la (+)-hiacintacina A₁, obtienen la cetona α,β -insaturada **76** mediante el alargamiento de la cadena en tres átomos de carbono. Tras el cambio del grupo protector sobre el hidroxilo primario, reducen la cetona de forma altamente estereoselectiva, usando el enantiómero *R* en la reacción de Corey-Bakshi-Shibata. A continuación, después de hidrogenar el doble enlace del alqueno y desproteger el nitrógeno, generan el segundo ciclo de la pirrolizidina mediante la sustitución nucleofílica intramolecular en el mesilato **78**. Finalmente, la eliminación de los grupos protectores les permitió obtener la (+)-hiacintacina A₆ natural.



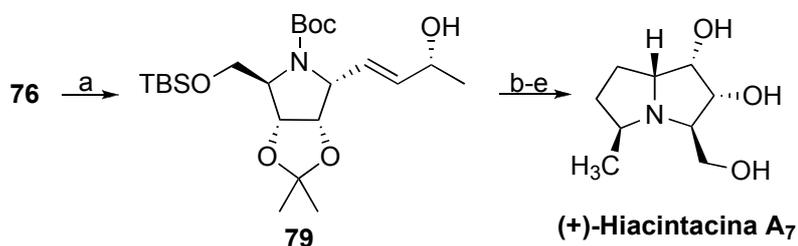
a) NMO, TPAP, CH₂Cl₂; b) i. (EtO)₂P(O)CH₂COCH₃, NaH, THF; ii. HCl 1M; c) TBSCl, ImH, DMAP, DMF; d) *n*-Bu(*R*)-CBS, BH₃, THF; e) H₂, PtO₂, AcOEt; f) ZnBr₂, CH₂Cl₂; g) MsCl, NEt₃, CHCl₂; h) (COCl)₂, MeOH.

2.1.5.- Síntesis de (+)-hiacintacina A₇

Junto a las ya comentadas síntesis de la (+)-hiacintacina A₁ (**11**) y (+)-hiacintacina A₆ (**16**), Donohoe describe también en la misma publicación de 2008, la preparación de la (+)-hiacintacina A₇⁴³, enantiómera del producto natural (**17**).

La única diferencia con respecto a la síntesis de la (+)-hiacintacina A₆, es la reducción de la cetona α,β -insaturada **76**, ya que en este caso emplean el

enantiómero *S* en la reacción de Corey-Bakshi-Shibata, que origina el alcohol **79** como diastereómero mayoritario.

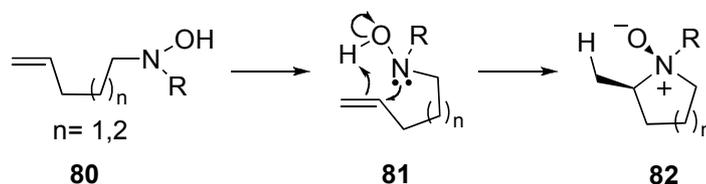


a) *n*-Bu(*S*)-CBS, BH₃, THF; b) H₂, PtO₂, AcOEt; c) ZnBr₂, CH₂Cl₂; d) MsCl, NEt₃, CHCl₂; e) (COCl)₂, MeOH.

2.1.6.- Síntesis de (-)-1-*epi*-hiacintacina A₇

Aunque como se describe más adelante en la presente Memoria, la primera síntesis de este producto fue descrita por nuestro grupo, con posterioridad, otros autores han publicado dos nuevos procedimientos en los que aparece nombrado como (-)-5-*epi*-hiacintacina A₃. Esta discrepancia a la hora de nombrar el compuesto, se debe a que estos otros autores toman la hiacintacina A₃, objetivo de sus respectivas síntesis, como producto natural de referencia.

En 2008, Kaliappan *et al.*⁴⁸ describen una elegante síntesis de este producto en tan sólo tres etapas, utilizando una ciclación de Cope-House⁴⁹ como paso clave. Como se muestra en el siguiente esquema, esta reacción se puede considerar como la inversa de la eliminación de Cope.

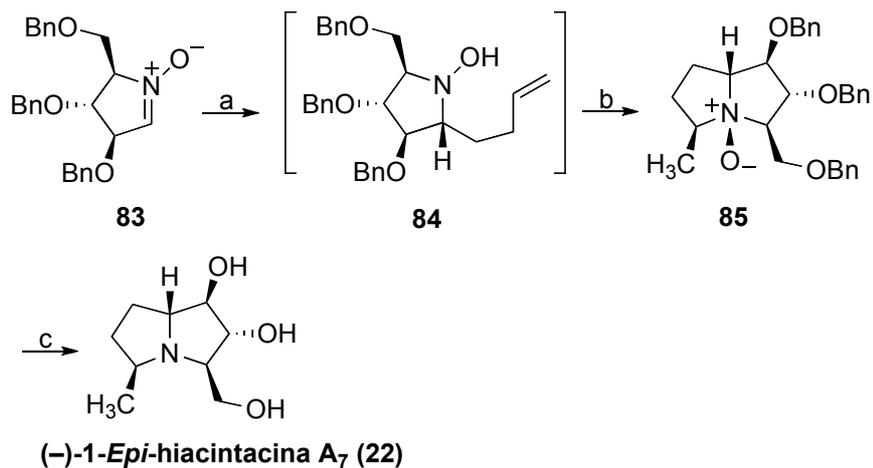


Esquema 1. Mecanismo de la ciclación de Cope-House.

⁴⁸ Kaliappan, K.P.; Das, P. *Synlett* **2008**, 841.

⁴⁹ House, H.O.; Manning, D.T.; Melillo, D.G.; Lee, L.F.; Haynes, O.R.; Wilkes, B.E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 855; b) House, H.O.; Lee, L.F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 863.

Esta sencilla ruta sintética comienza con la adición de bromuro de 3-butenilmagnesio sobre la nitrona conocida **83**⁵⁰, que origina como único diastereómero la hidroxilamina **84**. A continuación, y simplemente agitando una disolución de **84** en cloroformo a temperatura ambiente, obtienen con un rendimiento del 99% la pirrolizidina N-óxido **85**, a través de la ciclación de Cope-House anteriormente mencionada. Finalmente, tras la hidrogenación de **85** en medio ácido, donde se reduce la amina N-óxido y se eliminan los grupos protectores bencilo, consiguen la (-)-1-*epi*-hiacintacina A₇ (**22**).



a) Bromuro de 3-butenilmagnesio, THF, -78°C; b) CHCl₃; c) H₂, Pd-C, MeOH, THF, HCl 6N.

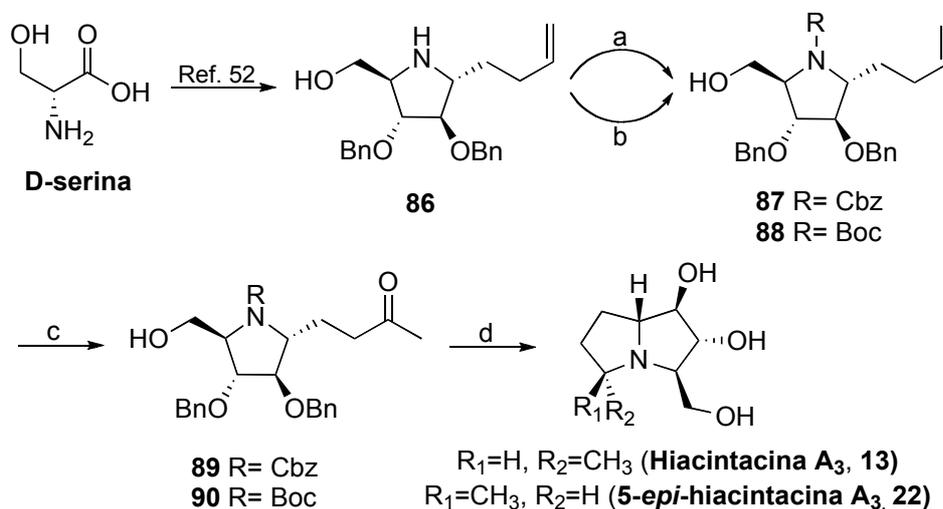
Marco *et al.* describen en 2009, junto a la preparación de las hiacintacinas naturales A₂ y A₃, la síntesis de la 5-*epi*-hiacintacina A₃⁵¹. En este caso la D-serina es el material quiral de partida, que se transforma mediante un procedimiento conocido en la pirrolidina **86**.⁵² La protección del nitrógeno, seguida de la oxidación de Wacker, conduce a las cetonas **89** y **90**, que se hidrogenan en medio ácido, obteniéndose una mezcla de hiacintacina A₃ (**13**) y de su epímera en C-5 (**22**). Estos dos productos se obtienen en

⁵⁰ Cardona, F.; Faggi, E.; Liguori, F.; Cacciarini, M.; Goti, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2315.

⁵¹ Ribes, C.; Falomir, E.; Carda, M.; Marco, J.M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6965.

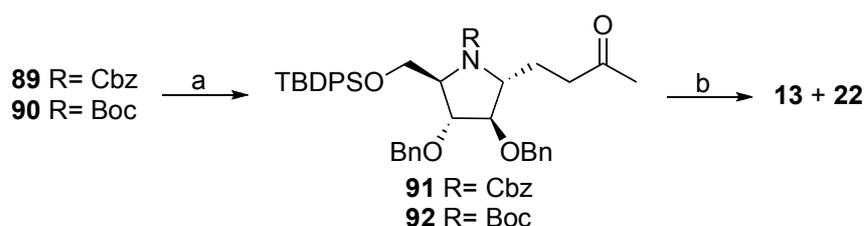
⁵² Ribes, C.; Falomir, E.; Murga, J.; Carda, M.; Marco, J.M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1355.

proporciones variables dependiendo de las condiciones experimentales en que se lleva a cabo la reacción. Así, si la hidrogenación se lleva a cabo en medio neutro y posteriormente en medio ácido obtienen una mezcla 1.2:1 de **22** y **13**. En cambio, si desde el principio la hidrogenación se lleva a cabo en medio ácido, la 5-*epi*-hiacintacina A₃ (**22**) es prácticamente el producto exclusivo de la reacción.



a) Boc₂O, NEt₃; b) CbzCl, Na₂CO₃, THF aq; c) PdCl₂, CuCl, DMF aq, O₂; d) H₂, Pd/C, HCl:MeOH 1:10, t.a.

Con el fin de incrementar el rendimiento del producto natural, las pirrolidinas **89** y **90** se transformaron en los derivados sililados **91** y **92**. De este modo, los autores pretendían estudiar si el hidroxilo primario libre afectaba a la diastereoselectividad de la reducción. La hidrogenación de **91** en las mismas condiciones anteriores (adicionando el ácido desde el comienzo) volvió a dar como producto mayoritario **22**, mientras que **92** sólo conducía a una mezcla 1:1 de las pirrolizidinas epímeras.



a) TBDPSCl, Imidazol, DMF; b) H₂, Pd/C, HCl:MeOH 1:10, 2d, t.a.

2.2.- SÍNTESIS DE PIRROLIZIDINAS PENTAHIDROXILADAS

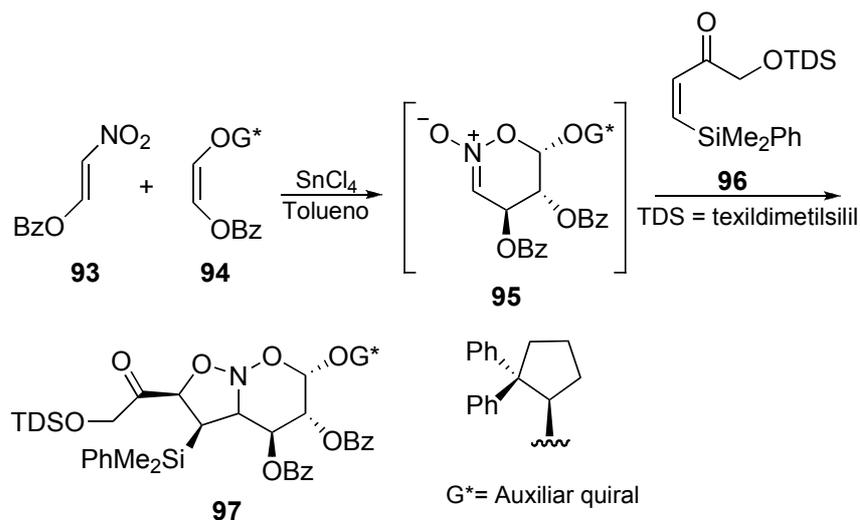
Debido a la ausencia de antecedentes sintéticos de hiacintacinas del tipo C, objeto de la presente Memoria, se van a describir las estrategias empleadas en la preparación de otros alcaloides pirrolizidínicos pentahidroxilados.

2.2.1.- Síntesis de (+)-casuarina

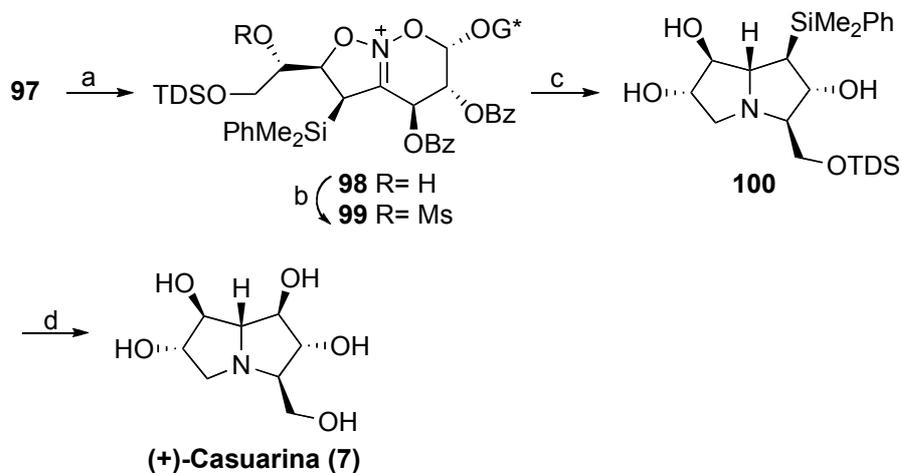
En 1999 S. E. Denmark describe por primera vez la síntesis de una pirrolizidina pentahidroxilada, la (+)-casuarina (**7**)⁵³. Empleando la cicloadición tandem [4+2]/[3+2] de nitroalquenos desarrollada por su grupo⁵⁴ consigue establecer en un sólo paso cuatro de los cinco estereocentros del producto final. La síntesis comienza con una reacción hetero Diels-Alder entre el nitroalqueno **93** y el Z-benzoiloxi vinil éter quiral **94** que origina el nitronato intermedio **95**, que sin aislarse se emplea como sustrato en la siguiente cicloadición [3+2] con la β-silil enona **96**. El resultado de esta reacción secuencial es una mezcla de varios estereoisómeros de los cuales el mayoritario es el nitroso acetal **97**.

⁵³ Denmark, S.E.; Hurd, A.R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1311.

⁵⁴ a) Denmark, S.E.; Thorarensen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5672; b) Denmark, S.E.; Martinborough, E.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3048; c) Denmark, S.E.; Seierstad, M.J.; Herbert, B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 884.

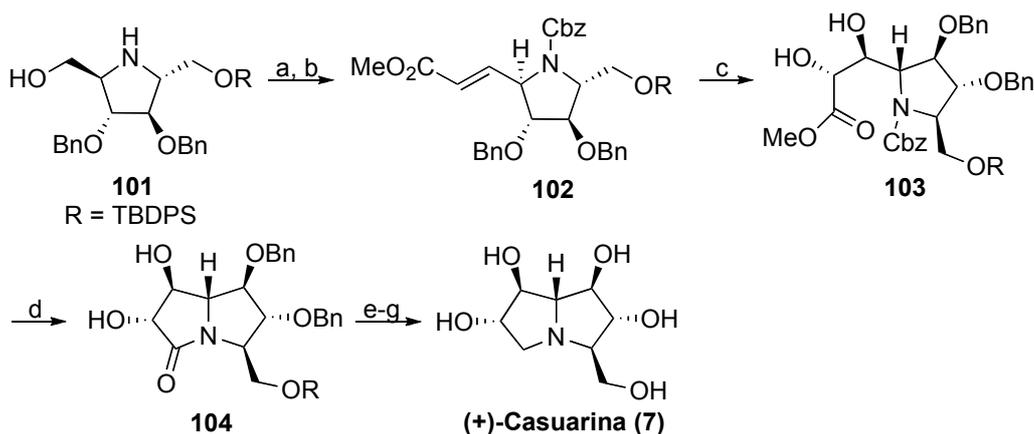


El quinto estereocentro del producto natural lo establecieron mediante la reducción diastereoselectiva con L-Selectrida de la cetona en **97** obteniendo como producto mayoritario el alcohol deseado **98** en una proporción 10:1. La transformación del hidroxilo libre de **99** en el correspondiente mesilato, seguida de la hidrogenación y tratamiento con base, dio lugar a la pirrolizidina **100**. Finalmente, la oxidación de este último producto con la metodología de Tamao-Fleming les permitió obtener la (+)-casuarina (**7**).



a) L-Selectrida, THF; b) Ms₂O, Py; c) i. H₂ 260 psi, Ni-Raney, MeOH; ii. K₂CO₃; d) i. Hg(OTFA)₂, TFA, AcOH; ii. AcO₂H.

La segunda síntesis de este producto natural fue llevada a cabo por nuestro grupo⁵⁵ usando la pirrolidina ortogonalmente protegida **101**, preparada previamente también por nosotros a partir de D-fructosa^{29b}. La protección del nitrógeno y el alargamiento de la cadena en dos átomos de carbono condujeron al alqueno **102** que mediante el empleo del catalizador quirral DHQ-CLB desarrollado por K. B. Sharpless⁵⁶ permitió obtener el diol **103** deseado como producto mayoritario respecto al otro posible diastereoisómero. Finalmente, la desprotección de la lactama **104** condujo a la (+)-casuarina (**7**).



a) CbzCl, K₂CO₃, acetona; b) i. TPAP, NMO, CH₂Cl; ii. Ph₃P=CHCO₂Me, CH₂Cl₂; c) OsO₄, DHQ-CLB, NMO, acetona/H₂O; d) i. H₂, MeOH; ii. MeONa, MeOH; e) i. BH₃·SMe₂, THF; ii. MeOH; f) *n*-Bu₄N⁺F⁻·3H₂O, THF; g) i. H₂, Pd-C, HCl, MeOH; ii. Amberlita IRA 400 (OH⁻).

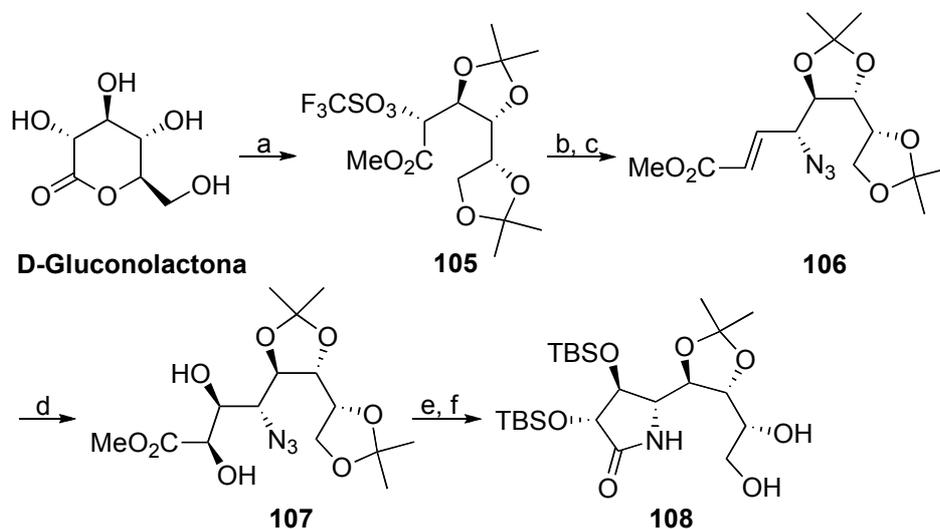
En 2006, Fleet *et al.* prepararon la (+)-casuarina en 18 pasos a partir de D-gluconolactona con un rendimiento global del 1,4%⁵⁷. En la síntesis, el diol

⁵⁵ Izquierdo, I.; Plaza, M.T.; Tamayo, J.A. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6527.

⁵⁶ a) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483; b) Jacobsen, E. N.; Markó, I.; Mungall, S. W.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 1968; (c) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768.

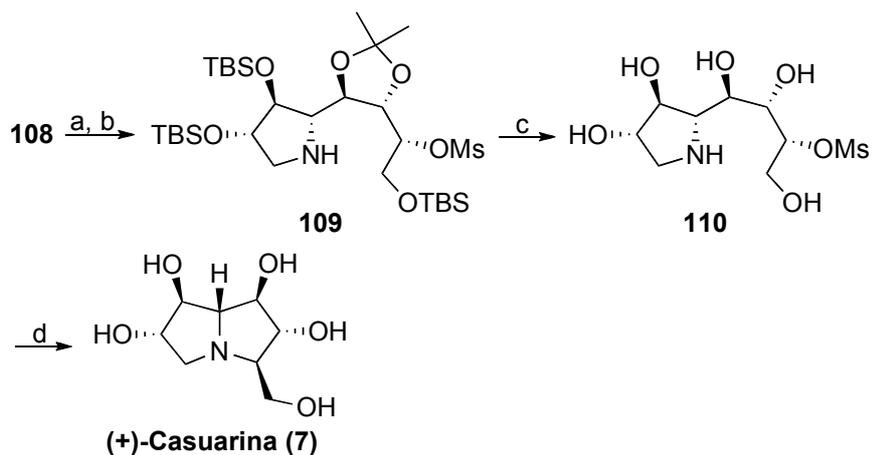
⁵⁷ Van Ameijde, J.; Horne, G.; Wormald, M.R.; Dwek, R.A.; Nash, R.J.; Jones, P.W.; Evison, E.L.; Fleet, G.W.J. *Tetrahedron:Asymmetry*, **2006**, *17*, 2702.

107, obtenido como diastereómero mayoritario en la dihidroxilación del alqueno **106**, se transforma en la lactama **108** mediante tres pasos que implican la reducción de la azida en posición cuatro, protección de los hidroxilos como éteres de sililo y eliminación selectiva del acetal terminal.



a) i. DMP, *p*-TsOH, MeOH; ii. (CF₃SO₂)₂O, Py, CH₂Cl₂; b) NaN₃, DMF; c) i. DIBALH, PhCH₃; ii. Ph₃P=CHCO₂Me; d) OsO₄, NMO, *t*-BuOH/H₂O; e) i. H₂, Pd/C, THF; ii. PhCH₃, Δ; iii. *t*-BuMe₂SiCl, ImH, THF; f) AcOH, MeOH/H₂O.

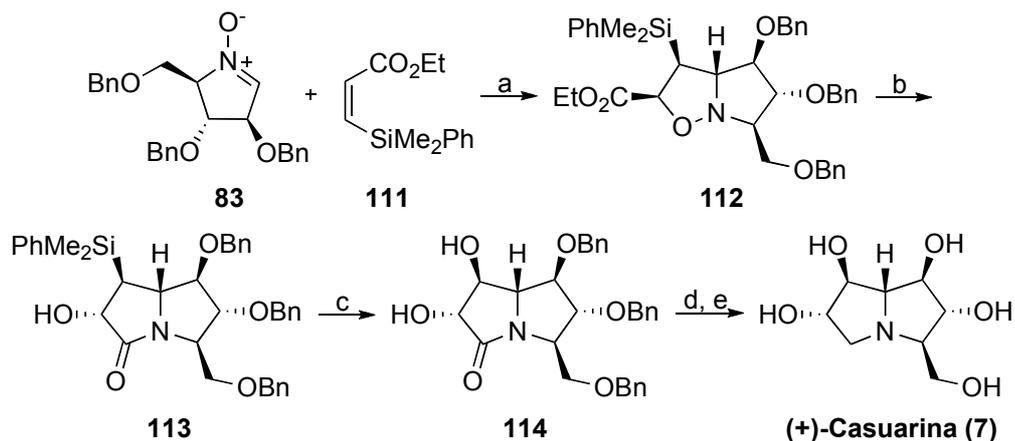
La presencia en **108** de un acetal entre hidroxilos *trans* impedía la ciclación intramolecular y obligó a anticipar la eliminación de los grupos protectores dejando como último paso de la síntesis la formación del esqueleto bicíclico.



a) i. TBSCl, Py; ii. MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂; b) BH₃·THF, THF ; c) TFA, H₂O ; d) AcONa, H₂O.

En el año 2009 Goti *et al.* describen una cuarta síntesis de la (+)-casuarina⁵⁸. Como paso clave emplean una cicloadición 1,3-dipolar altamente regio y estereoselectiva entre la nitrona **83**, previamente preparada por su grupo⁵⁰, y el alqueno *Z* **111** que les permite obtener la pirroloisoxazolidina **112** como único estereoisómero. La síntesis se completa mediante la ruptura reductora del enlace N-O de **112**, una oxidación de Tamao-Fleming y la reducción y desprotección de la lactama **114**.

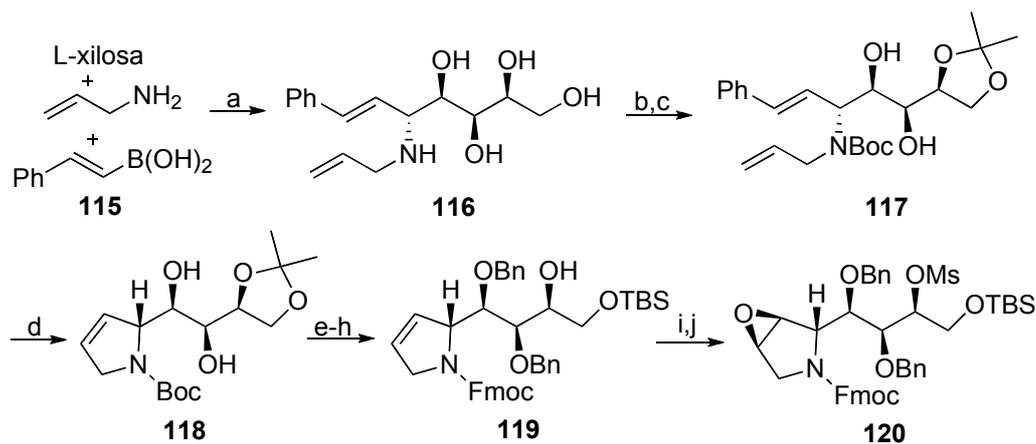
⁵⁸ Cardona, F.; Parmeggiani, E.F.; Bonaccini, C.; Gratteri, P.; Sim, L.; Gloster, T.M.; Roberts, S.; Davies, G.J.; Rose, D.R.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1627.



a) CH_2Cl_2 ; b) Zn, AcOH/ H_2O ; c) i. $\text{Hg}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$, TFA, AcOH, CHCl_3 ; ii. Ac_2O ; d) H_4AlLi , THF; e) H_2 , Pd/C, HCl, MeOH.

Este mismo año, Pyne *et al.* han descrito una nueva síntesis de la (+)-casuarina en la que usan L-xilosa como producto quiral de partida⁵⁹. Mediante una reacción de Petasis entre L-xilosa, alilamina y el ácido borónico **115** derivado del (*E*)-estireno obtienen el tetrol **116**. Tras proteger de forma selectiva el diol terminal como acetónido, obtienen el anillo de pirrolina de **118** mediante una reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM). Después de varias manipulaciones de grupos protectores consiguen obtener el compuesto **119** cuya oxidación conduce de forma altamente estereoselectiva al epóxido **120** como único diastereómero.

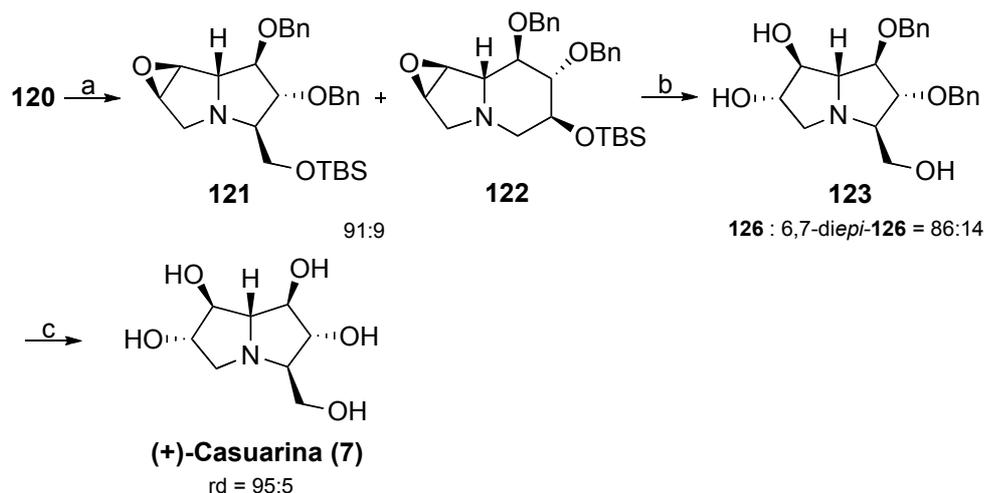
⁵⁹ Ritthiwigrom, T.; Willis, A.C.; Pyne, S.G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 815.



a) EtOH; b) (Boc)₂, NEt₃, MeOH; c) DMP, PPTS, acetona; d) Cat. Grubb I, CH₂Cl₂; e) NaH, BnBr, *n*-BuNI, THF; f) HCl, MeOH; g) TBSCl, DMAP, ImH, THF; h) FmocCl, NaHCO₃, THF; i) Ozono, CF₃COCH₃, Na₂EDTA, NaHCO₃, CH₃CN/H₂O; j) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂.

La desprotección del nitrógeno conduce mediante ciclación intramolecular a la pirrolizidina deseada **121** junto con una pequeña proporción de la indolizidina **122** inesperada. La formación de **122** se explica mediante la migración del grupo protector sililo inducida por el medio básico empleado en la mesilación del alcohol **119**. Para la apertura del anillo de oxirano de **120** usaron una metodología desarrollada por Saracoglu⁶⁰ que emplea bisulfito sódico como catalizador ácido y como nucleófilo, obteniendo una mezcla 86:14 del producto deseado **123** y de su estereoisómero 6,7-diepi-**123**. Por último, la eliminación de los bencilos proporcionó la (+)-casuarina (**7**) con una pureza diastereomérica de 95:5.

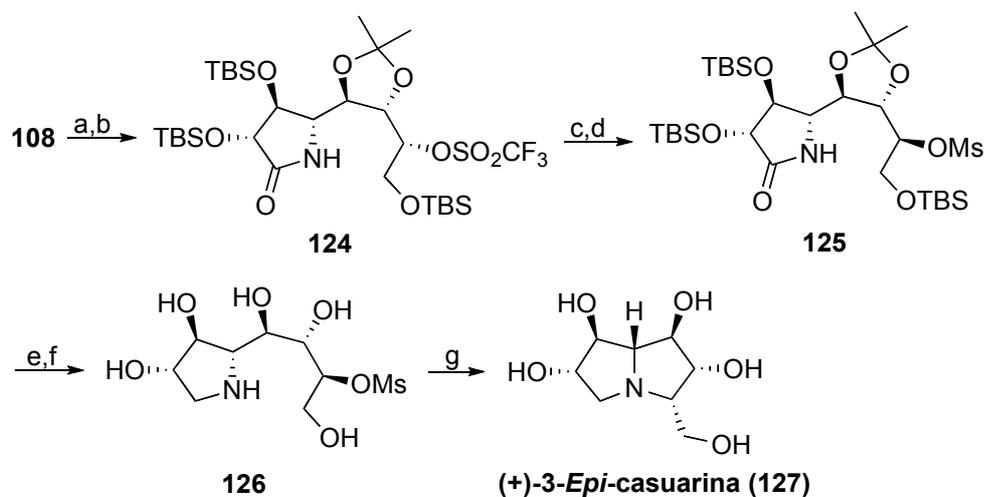
⁶⁰ Cavdar, H.; Saracoglu, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 985.



a) Piperidina, CH₃CN; b) i. NaHSO₄, CH₂Cl₂ ii. H₂O; c) H₂ (1 atm), PdCl₂, MeOH.

2.2.2.- Síntesis de (+)-3-*epi*-casuarina

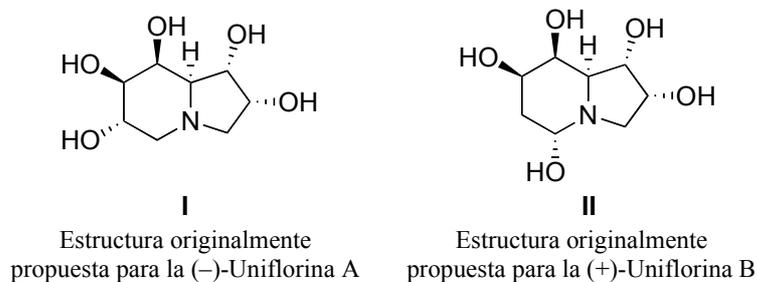
En la misma publicación⁵⁷ en la que Fleet *et al.* preparan la (+)-casuarina, describen también el aislamiento y la síntesis de este nuevo producto natural a partir del mismo diol intermedio (**108**) y empleado en la síntesis de la primera.



a) TBSCl, Py; b) (CF₃SO₂)₂O, Py, CH₂Cl₂; c) i. CF₃CO₂Cs, 2-butanona; ii. K₂CO₃, MeOH; d) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂; e) BH₃·THF, THF; f) TFA, H₂O; g) AcONa, H₂O.

2.2.3.- Síntesis de (+) y (-)-uniflorina A

Los productos naturales (-)-uniflorina A (**128**) y (+)-uniflorina B fueron aislados en el año 2000 de las hojas de *Eugenia Uniflora* L. por Momose⁶¹. Basándose en estudios de RMN, las estructuras inicialmente propuestas para estos dos alcaloides naturales fueron las de las indolizidinas que se muestran a continuación.



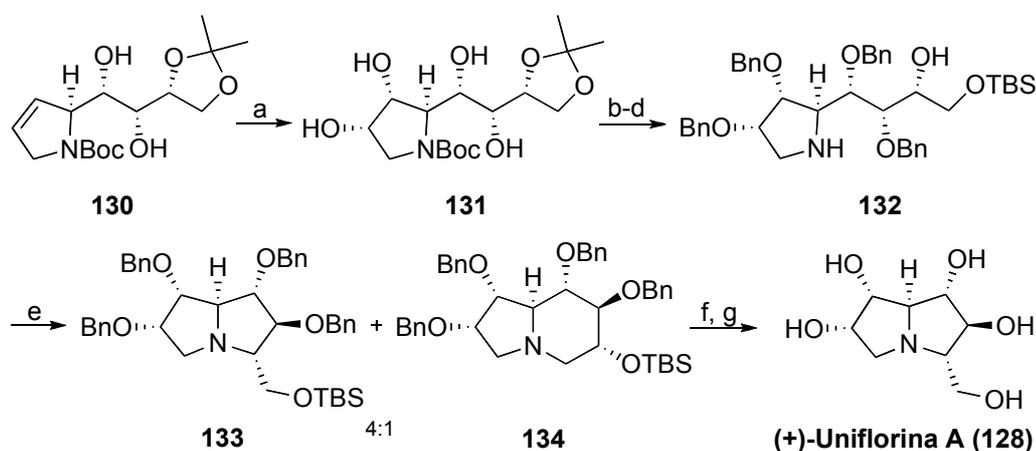
La falta de concordancia entre las estructuras **I** y **II** sintetizadas de forma inequívoca por Pyne *et al.* y los⁶² datos de los productos naturales publicados por Momose, indicaron que la asignación inicial no era correcta. La revisión de los datos publicados llevó a Pyne a concluir, en base a los espectros de RMN y al poder rotatorio, que el producto considerado originariamente como uniflorina B (**II**) correspondía con el producto natural conocido (+)-casuarina (**7**). Del mismo modo, llegaron a la conclusión de que el compuesto inicialmente considerado como uniflorina A y con estructura indolizidínica, debería corresponder con otra 1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetilpirrolizidina con la misma configuración relativa en C-1, C-2, C-3, C-7 y C-7a que la casuarina, es decir, la 6-*epi*-casuarina (**128**). En el mismo año 2008, Pyne confirmó la estructura de la uniflorina A que ya había

⁶¹ a) Matsumura, T.; Kasai, M.; Hayashi, T.; Arisawa, M.; Manose, Y.; Arai, I.; Amagaya, S.; Komatsu, Y. *Pharm. Biol.* **2000**, *38*, 302; b) Arisawa, M.; Hayashi, T.; Momose, Y. *Food Style* **21** **2001**, *5*, 69; c) Momose, Y. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* **2000**, *7*. (JP 2000072770, CAN 132:203147).

⁶² Davis, A.S.; Pyne, S.G.; Skelton, B.W.; White, A.H. *J. Org. Chem.* **2006**, *69*, 3139.

anticipado mediante su síntesis y posterior comparación con los datos publicados por Momose⁶³.

En esta síntesis de la (+)-uniflorina A, Pyne utiliza como intermedio la pirrolina **130**, enantiómera de **118** (empleada por este mismo autor en la síntesis anteriormente mencionada de la (+)-casuarina), obtenida de forma idéntica a la de su imagen especular pero empleando D-xilosa como producto quiral de partida. La dihidroxilación *syn* de **130** tiene lugar exclusivamente por la cara menos impedida estéricamente originando **131** como único diastereoisómero. La reacción intramolecular de Mitsunobu en **132**, preparado a partir del producto anterior mediante la manipulación de grupos protectores, condujo a una mezcla 4:1 de la pirrolizidina **133** y de la indolizidina isómera **134**. La formación de **134** fue explicada por los autores mediante la migración del grupo protector sililo sobre el hidroxilo secundario libre catalizada por el medio básico de la reacción.



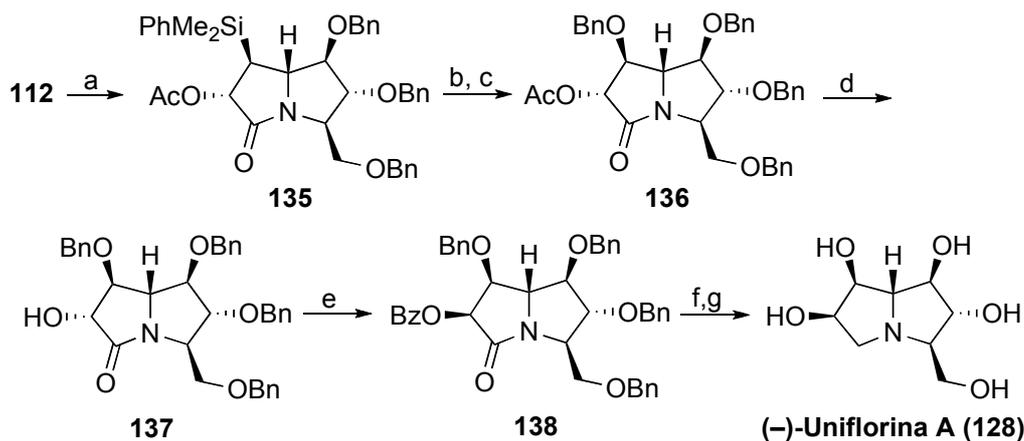
a) $K_2OsO_4 \cdot H_2O$, NMO, acetona/ H_2O ; b) NaH, BnBr, *n*-Bu₄NI, THF; c) HCl, MeOH; d) TBSCl, DMAP, NEt₃, CH₂Cl₂; e) DIAD, Ph₃P, Py; f) HCl, MeOH; g) H₂ (1 atm), PdCl₂, MeOH.

El producto final **131** presentó un espectro de RMN de ¹H idéntico al del producto natural aislado por Momose y una rotación óptica específica muy

⁶³ Ritthiwigrom, T.; Stephen, G.P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2769.

parecida pero de signo contrario, lo que permitió demostrar la asignación inicial errónea de la (-)-uniflorina A, reasignar su estructura y confirmar la hipótesis de Pyne acerca de su verdadera naturaleza.

Un año después, Goti describe la primera síntesis del producto natural (-)-uniflorina A a partir de la misma pirroloisoxazolidina **112** que había usado para preparar la (+)-casuarina⁶⁴. La diferencia respecto a la síntesis de ésta última reside en la inversión de la configuración en posición 6, que se realiza mediante una reacción de Mitsunobu sobre el alcohol **137**.



a) i. Zn, AcOH, H₂O; ii. Ac₂O, Py; b) i. Hg(CF₃CO₂)₂, TFA, AcOH, CHCl₃; ii. AcO₂H; c) Cl₃C(NH)OBn, CF₃CO₂H, Et₂O; d) Ambersep 900 (OH⁻), MeOH; e) BzOH, PPh₃, DIAD, THF; f) H₄AILi, THF; g) H₂, Pd/C, HCl, MeOH, después Dowex 50X8.

En 2010 Pyne publica la síntesis de la (-)-uniflorina A, obtenida de forma idéntica a la de su enantiómera no natural anteriormente descrita, pero partiendo de L-xilosa⁶⁵.

⁶⁴ Parmeggiani, C.; Martella, D.; Cardona, F.; Goti, A. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 2058.

⁶⁵ Ritthiwigrom, T.; Willis, A.C.; Pyne, S.G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 815.

III.- PARTE TEÓRICA

3.- PARTE TEÓRICA

3.1.- INTRODUCCIÓN

La presente Tesis Doctoral tiene como objetivo la síntesis estereoselectiva de alcaloides pirrolizidínicos polihidroxiados naturales pertenecientes al grupo de las hiacintacinas, así como análogos no naturales de éstos. Como ya se comentó en la introducción de la presente Memoria, estos productos, presentes ampliamente, aunque no de manera exclusiva en la familia *Hyacinthaceae*, se caracterizan porque además de la ramificación en C-3 de la pirrolizidina suelen presentar otra en C-5.

La metodología empleada en la preparación de estos productos se ha basado en el uso de pirrolidinas ortogonalmente protegidas, previamente sintetizadas por nuestro grupo a partir de D-fructosa, como productos de

partida. Estas pirrolidinas totalmente desprotegidas constituyen por sí mismas productos finales, algunas de ellas naturales, pero también pueden emplearse como intermedios en la preparación de productos de mayor complejidad estructural.

Al comparar las pirrolidinas protegidas de partida con las hiacintacinas finales, se observa como éstas últimas presentan dos o tres átomos de carbono más, así como una estructura bicíclica frente a la monocíclica de las primeras. De forma general, la secuencia de pasos que se ha empleado para lograr esta transformación se indica a continuación:

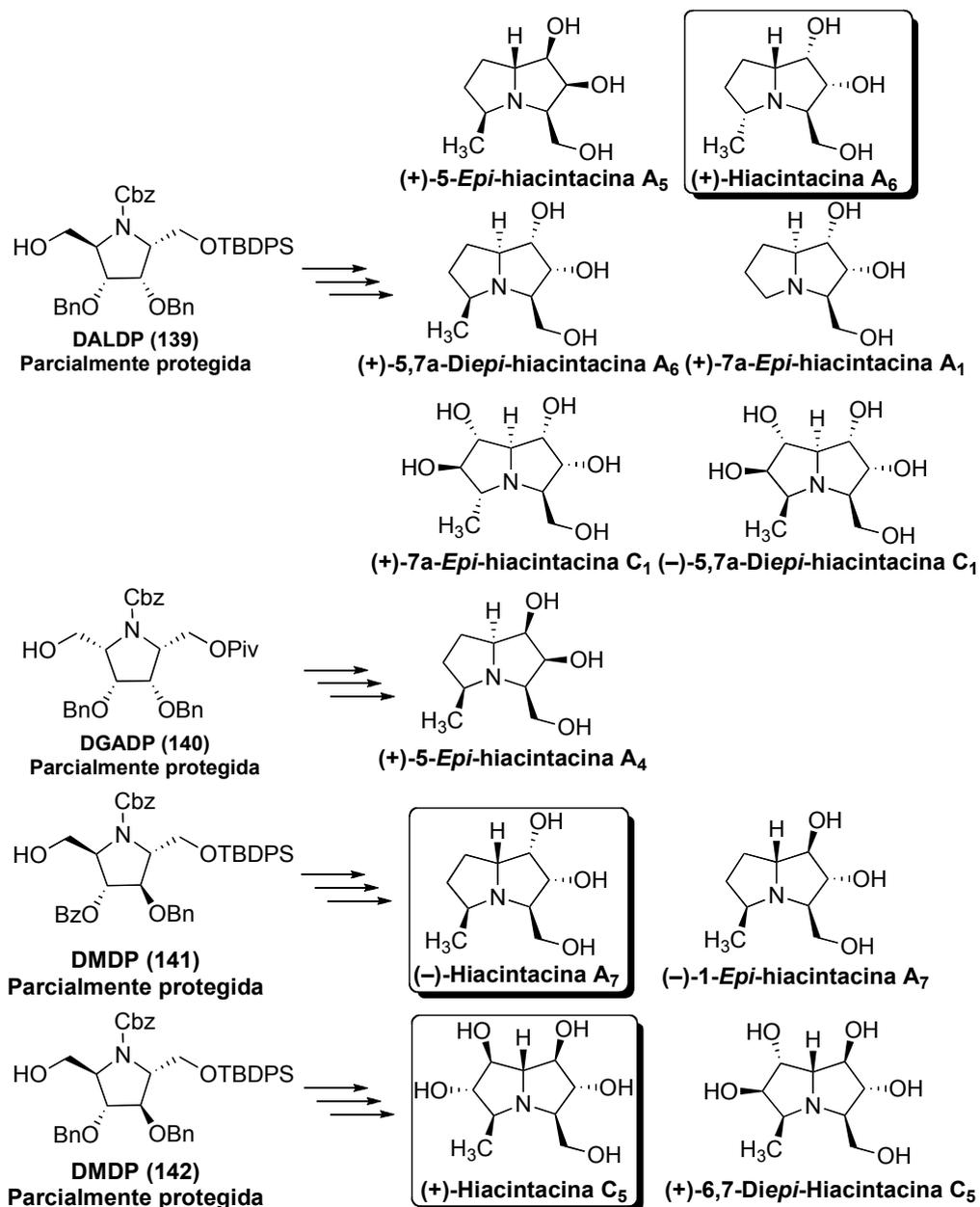
a) Alargamiento de la cadena de la pirrolidina intermedia por el grupo hidroximetilo desprotegido. En la mayoría de los casos, debido a su mayor simplicidad, se empleó la metodología de Wittig con el iluro de fosforo previamente preparado y sólo cuando no fue posible obtener un rendimiento satisfactorio mediante este procedimiento se utilizó la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.

b) En el caso de los productos finales que sólo presentan tres grupos hidroxilo (hiacintacinas del grupo A) el doble enlace obtenido en la reacción anterior se redujo hidrogenando, mientras que en aquellos casos en los que era necesario introducir grupos hidroxilos en el anillo B de la pirrolizidina este doble enlace se oxidó con OsO₄.

c) Ciclación intramolecular para conseguir la estructura bicíclica característica de las hiacintacinas. En la mayoría de los casos esta transformación se realizó mediante aminación reductora estereoselectiva. Las únicas excepciones a esta metodología general tuvieron lugar en las síntesis de la (+)-7*a-epi*-hiacintacina A₁ (**20**), (+)-7*a-epi*-hiacintacina C₁ (**25**) y (-)-5,7*a-diepi*-hiacintacina C₁ (**26**) donde la ciclación intramolecular se llevó a cabo mediante lactonización en el primer caso y sustitución nucleofílica intramolecular en los dos restantes.

d) La determinación de la configuración de los nuevos estereocentros generados se ha llevado a cabo en todos los casos mediante estudios NOE realizados sobre los intermedios pirrolizidínicos protegidos.

A continuación se muestra un esquema de las hiacintacinas finales obtenidas en la presente Memoria, junto a sus correspondientes pirrolidinas ortogonalmente protegidas de partida.



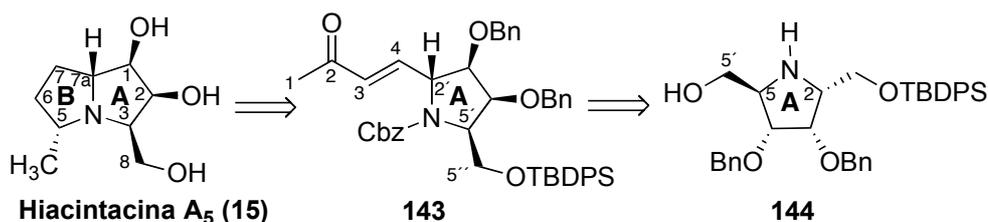
Esquema 2. Hiacintacinas sintetizadas en la presente Memoria junto a sus correspondientes pirrolidinas de partida. Los sustancias enmarcadas en recuadros corresponden a productos naturales.

3.2.- SÍNTESIS DE PIRROLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS

3.2.1.- SÍNTESIS DE (+)-5-EPI-HIACINTACINA A₅ [(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina].

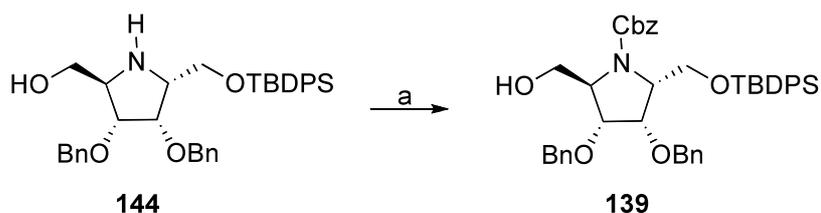
La (-)-hiacintacina A₅ (**15**), aislada por primera vez de los bulbos de *Scilla Sibirica* en 2002^{25a}, ha demostrado ser un inhibidor moderado (IC₅₀ 110 μM) de la enzima amiloglucosidasa. El hecho de que hasta la fecha no existiese ninguna síntesis publicada de este producto natural nos animó a acometerla ya que de tener éxito, nos permitiría establecer sin ambigüedad su configuración absoluta.

Como se muestra en el siguiente esquema retrosintético, decidimos emplear como producto de partida la pirrolidina adecuadamente protegida de configuración DALDP **144**, preparada anteriormente por nuestro grupo a partir de D-fructosa^{29c,66}. De este modo, dispondríamos del anillo **A** de la molécula objetivo y sólo nos quedaría construir el anillo **B**, que como ya se ha comentado en la introducción se conseguiría mediante el alargamiento de la cadena en tres átomos de carbono por el extremo C-5' libre de la pirrolidina, seguido de una ciclación intramolecular estereoselectiva.



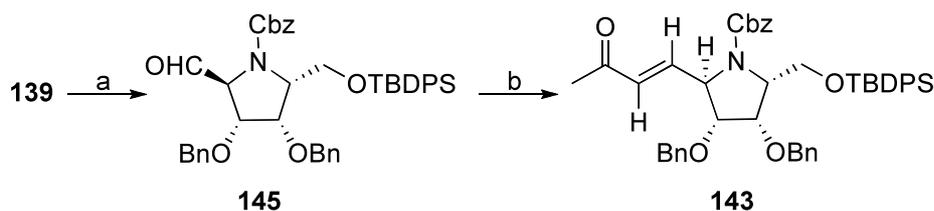
La síntesis comienza con la protección del nitrógeno libre de la pirrolidina **144** como carbamato de bencilo con objeto de evitar la oxidación de la amina durante la preparación del aldehído **145**, así como la posible condensación intermolecular entre la amina libre y el aldehído resultante. Además, de este modo se consigue disminuir la polaridad de los productos siguientes, facilitando así su manipulación.

⁶⁶ Izquierdo, I.; Plaza, M.-T.; Rodríguez, M.; Franco, F.; Martos, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1904.



a) CbzCl, K₂CO₃, Me₂CO.

La oxidación del alcohol **139** tuvo lugar en 60 min. a temperatura ambiente mediante el empleo de la mezcla de N-óxido de N-metilmorfolina y perrutenato de tetra-*n*-propilamonio como catalizador. Debido al bajo rendimiento obtenido en la reacción de Wittig entre el aldehído **145** y acetilmetiléntrifenilfosforano decidimos preparar el alqueno **143** mediante la metodología más laboriosa de Horner-Wadsworth-Emmons, en la que era necesario tratar previamente el fosfonato con base para conseguir el intermedio nucleófilo que reacciona con la cetona. De este modo se obtuvo el producto deseado con un 60% de rendimiento desde el alcohol de partida **139**. Este resultado podría explicarse teniendo en cuenta que la nucleofilia del carbanión derivado del fosfonato es superior a la del iluro de fósforo, lo que incrementa su reactividad frente a compuestos carbonílicos impedidos estéricamente como **145**.



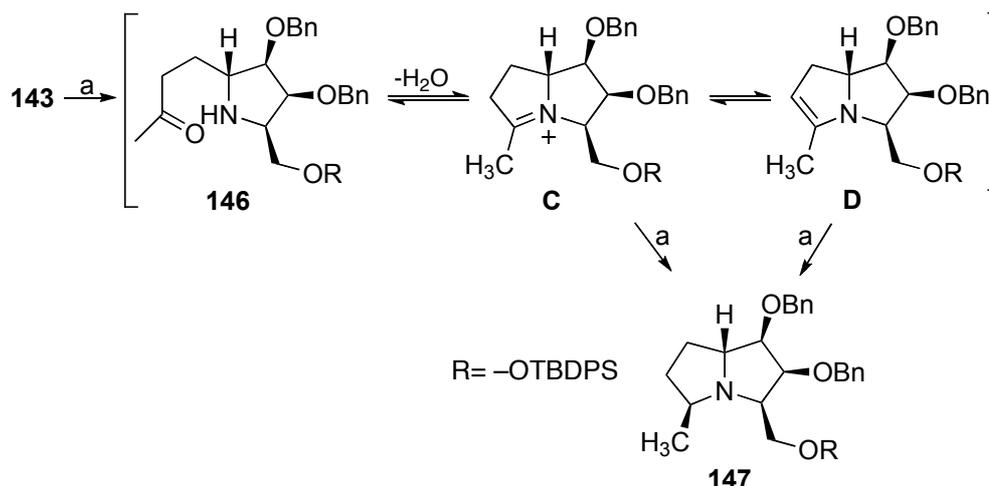
a) NMO, TPAP, CH₂Cl₂, TM 4Å; b) (EtO)₂P(O)CH₂COCH₃, NaH, THF.

Como es sabido^{30,67}, la presencia de un grupo carbamato complica los espectros de RMN. A pesar de ello y aunque carece de importancia, debido a que el siguiente paso es la hidrogenación del doble enlace C(3)–C(4), se pudo concluir que sólo se obtiene el alqueno de configuración *E* como demuestran

⁶⁷ Aamlid, K.H.; Hough, L.; Richardson, A.C. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 117.

los valores de 16.1 y 16.2 Hz de la constante de acoplamiento $J_{3,4}$ de la mezcla de rotámeros.

La hidrogenación catalítica con níquel-Raney del alqueno **143** desencadena una reacción tándem que se inicia con la reducción del doble enlace y la desprotección del nitrógeno, dando lugar a la cetona pirrolidínica saturada **146**, que no se aísla y que bajo las condiciones de reacción experimenta una aminación reductora estereoselectiva que conduce a la pirrolizidina protegida **147** como único diastereómero.



a) H₂, Níquel-Raney, MeOH.

La configuración del nuevo estereocentro generado en C-5 de la pirrolizidina **147** se determinó mediante estudios NOE. Así, las interacciones entre H-3 y H-5 y entre Me y H-8 muestran que la configuración de este centro estereogénico es *S*, y por lo tanto contraria a la que buscábamos y que nos conduciría por tanto a la (-)-hiacintacina A₅ (**15**) natural.

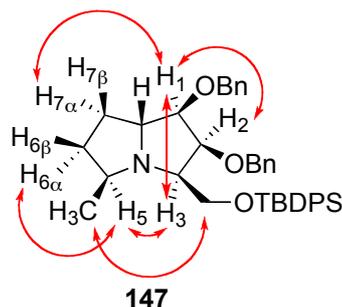


Figura 1. Interacciones NOE en el compuesto **147**.

La estructura del intermedio que se hidrogena en la aminación reductora es un asunto controvertido, ya que *a priori* es difícil saber si se trata del ión iminio **C** o de su enamina isómera **D**. Los antecedentes que hemos encontrado en la literatura sobre la síntesis de pirrolizidinas mediante esta metodología^{51,68} coinciden en considerar al ión pirrolizidinio correspondiente como el intermedio que se reduce. Además, los estudios conformacionales simples realizados para los dos posibles intermedios **C** y **D** también refuerzan esta teoría. Así, como se puede observar en la siguiente imagen, la cara β del doble enlace C(5)–N en el ión iminio **C** se encuentra totalmente bloqueada por los grupos protectores bencilo y TBDPS del anillo A, lo que impediría la aproximación de la molécula de hidrógeno por dicha dirección y la forzaría a entrar por la cara α , explicando de este modo la formación exclusiva de la pirrolizidina **147**. Por el contrario, si la enamina **D** fuese el intermedio que se reduce sería de esperar que se formase cierta proporción del producto de adición por la cara β , ya que el bloqueo que ejercen los grupos protectores sobre esta cara es considerablemente menor que en el caso del ión iminio. Estos argumentos junto a otros que se indicarán más adelante en la síntesis de la (+)-hiacintacina C₅ (**25**) y de su epímera en C-6 y C-7 (**26**), nos llevan a postular que el intermedio que se reduce en este tipo de reacciones es el ión pirrolizidinio.

⁶⁸ a) Provot, O.; Celerier, J.P.; Petit, H.; Lhomme, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2163; b) Takahata, H.; Bandoh, H.; Momose, T. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4401; c) Oppolzer, W.; Bochet, C.G.; Merifield, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7015; d) Dhimane, H.; Vanucci-Bacqué, C.; Hamon, L.; Lhomme, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1955; e) Takahata, H.; Takahashi, S.; Azer, N.; Eldefrawi, A.T.; Eldefrawi, M.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1293.

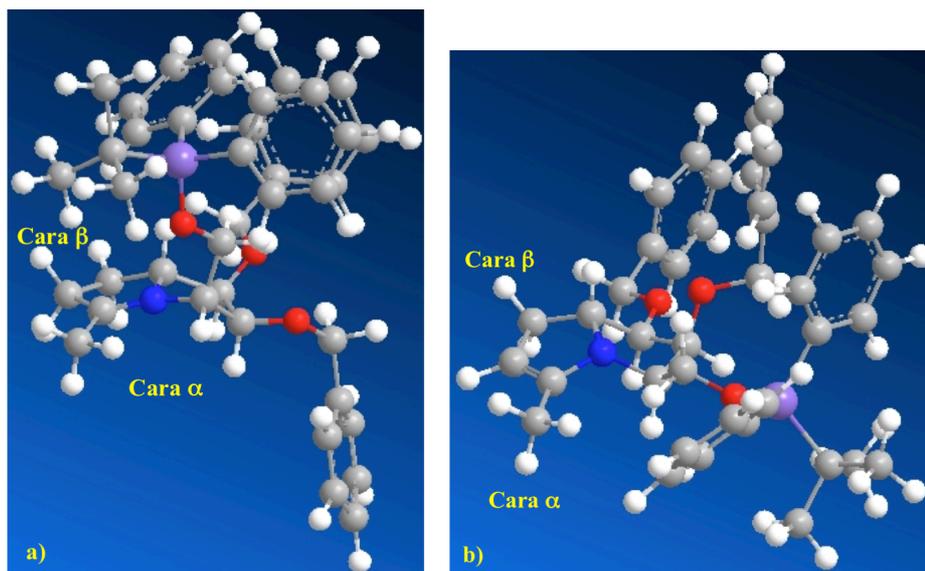
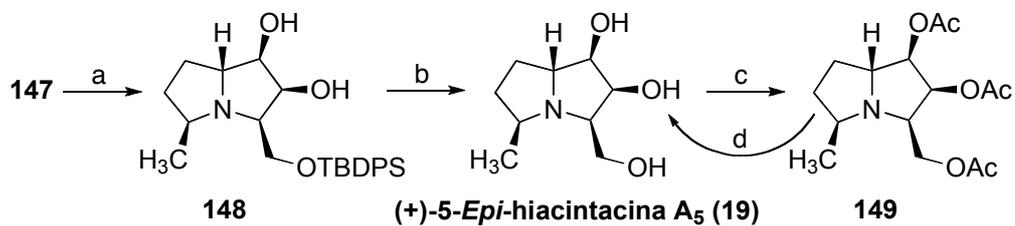


Imagen 1. a) Predicción conformacional del ión pirrolizidinio **C** en la que se observa como la cadena lateral en C-3 con el voluminoso grupo TBDPS bloquea la cara β de este intermedio. b) Modelo conformacional para la enamina **D** donde se muestra como la adición de hidrógeno puede tener lugar tanto por la cara α como por la β .

A continuación, la eliminación de los grupos protectores proporcionó la (-)-5-*epi*-hiacintacina A_5 (**19**) que fue caracterizada en forma de su derivado per-*O*-acetilado **149**.

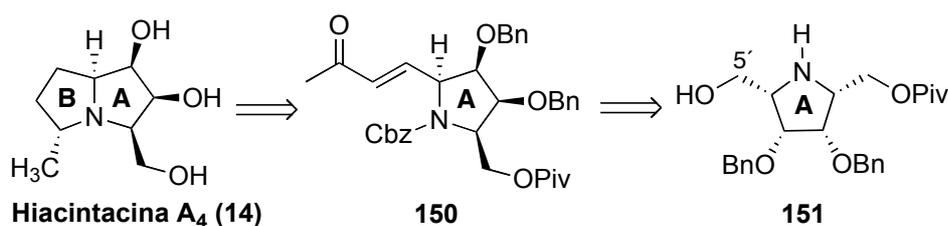


a) H_2 , Pd-C 10%, MeOH, HCl, después IRA-400 (OH^-); b) TBAF·3H₂O, THF; c) Ac₂O, DMAP (cat.), Py; d) MeONa (cat.), MeOH.

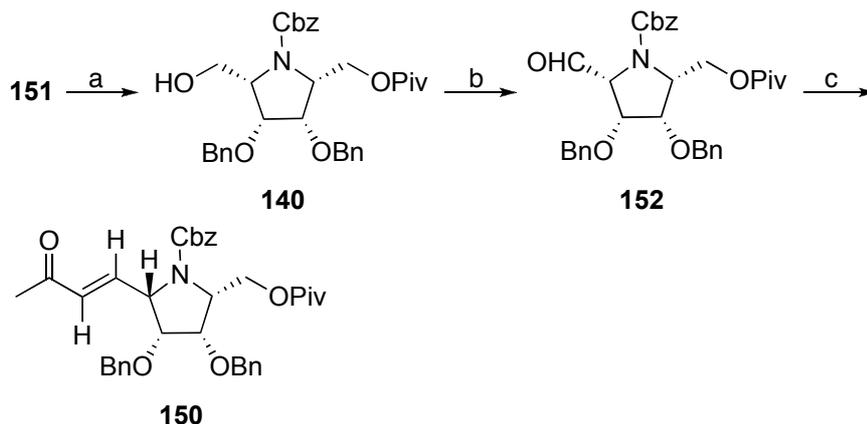
3.2.2.- SÍNTESIS DE (+)-5-EPI-HIACINTACINA A₄ [(1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina].

Mediante el empleo de la pirrolidina de configuración DGADP^{29d} (**151**) sintetizada anteriormente por nuestro grupo nos propusimos preparar la (-)-hiacintacina A₄ o en su defecto, tal como indicaban los precedentes con los que contábamos, su epímera en C-5 no natural. Esta pirrolizidina polihidroxilada, también aislada por primera vez en 2002 por Asano de los bulbos de *Scilla sibirica*^{25a}, no ha mostrado, hasta el momento, actividad inhibitoria relevante frente a ninguna de las enzimas de la amplia batería con las que se ha ensayado.

El hecho de que no existiese ninguna síntesis descrita de este producto natural nos animó a llevarla a cabo ya que, de tener éxito, nos permitiría confirmar la configuración absoluta de la (-)-hiacintacina A₄ (**14**). Como se muestra en el siguiente esquema retrosintético, la pirrolidina intermedia **151** daría lugar al anillo A del producto final, mientras que el anillo B lo obtendríamos mediante aminación reductora intramolecular al hidrogenar el compuesto intermedio **150**, obtenido tras del alargamiento de la cadena de **151** por su extremo 5' libre.

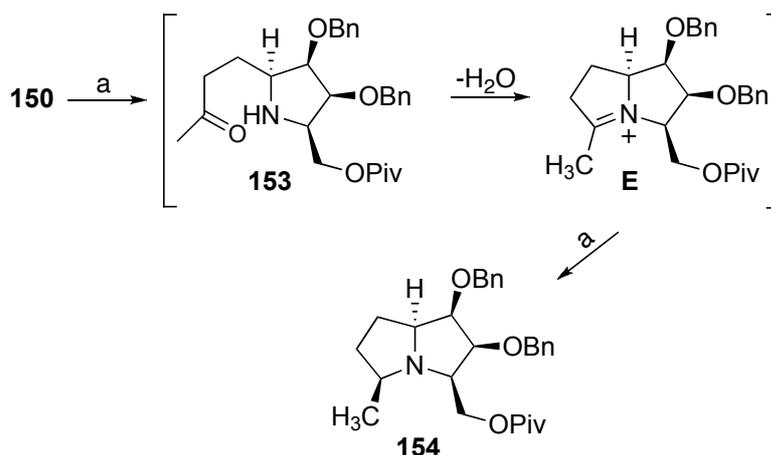


Antes de llevar a cabo el alargamiento de la cadena de la pirrolidina se protegió el nitrógeno de **151** como carbamato de bencilo con objeto de evitar las reacciones colaterales ya descritas en la síntesis de la (-)-5-*epi*-hiacintacina A₅. En este caso, la reacción de Wittig entre el aldehído **152**, obtenido por oxidación de **140**, y acetilmetiléntrifenilfosforano condujo al alqueno deseado **150** con un rendimiento aceptable del 52% desde el alcohol **140**, evitando así la metodología más engorrosa de Horner-Wadsworth-Emmons. De nuevo, y aunque careciese también de importancia, la constante de acoplamiento $J_{3,4}$ de 16.2 Hz en el espectro de RMN de ¹H de **150** indicaba la formación exclusiva del estereoisómero *E* de este alqueno.



a) CbzCl, K₂CO₃, Me₂CO; b) NMO, TPAP, CH₂Cl₂, TM 4Å; c) Ph₃P=CHCOCH₃, tolueno, reflujo.

La hidrogenación catalítica del alqueno **150** condujo exclusivamente a la pirrolizidina protegida **154** a través de la misma secuencia de pasos anteriormente descrita para **143**.



a) H₂, Niquel-Raney, MeOH.

Los estudios NOE realizados sobre la pirrolizidina **154** permitieron confirmar nuestra predicción acerca de la configuración del nuevo estereocentro generado en C-5. De este modo, las interacciones observadas entre H-3 y H-5 y entre Me y H-8 mostraron de forma inequívoca la configuración *S* para esta posición. De nuevo, la alta estereoselectividad

observada en esta reacción se puede explicar por el impedimento estérico ejercido por los grupos protectores (especialmente el pivaloilo en la cadena lateral en C-3) que bloquean la cara β del ión iminio intermedio **E** y que obligan a la molécula de hidrógeno a entrar por la cara α más accesible.

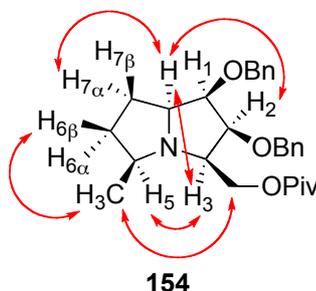
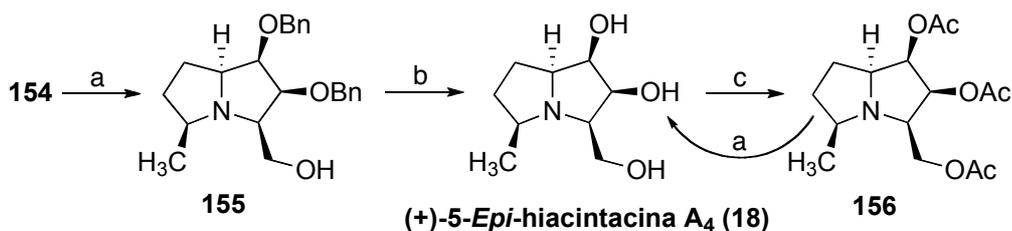


Figura 2. Interacciones NOE en el compuesto **154**.

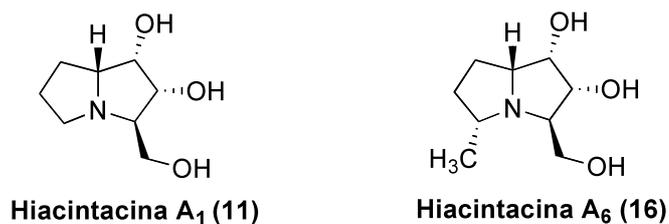
Por último, la desprotección de **154** nos condujo a la (+)-5-*epi*-hiacintacina A₄ (**18**) que fue caracterizada a través de su derivado per-*O*-acetilado **156**.



a) MeONa (cat.), MeOH; b) H₂, Pd-C 10%, MeOH, HCl, después IRA-400 (OH⁻); c) Ac₂O, DMAP (cat.), Py.

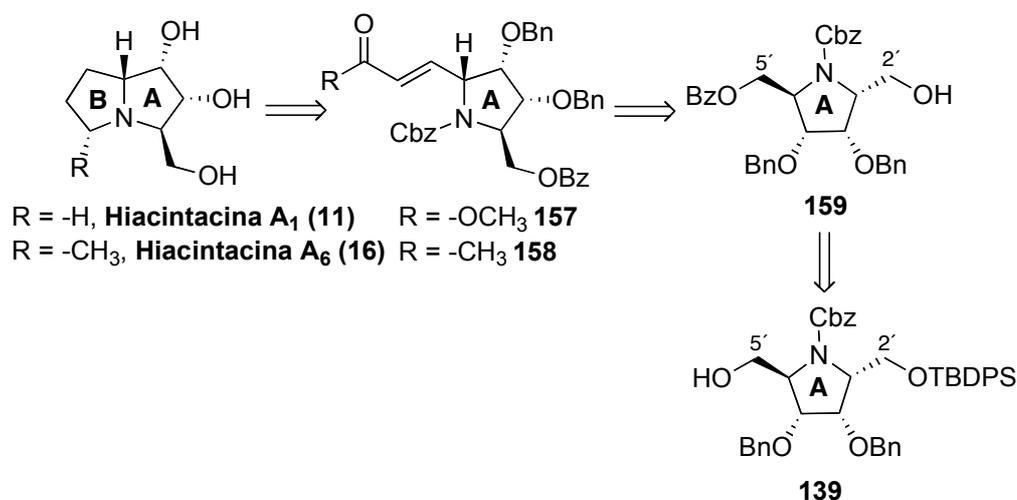
3.2.3.- SÍNTESIS DE (+)-7a-EPI-HIACINTACINA A₁ [(1S,2R,3R,7aS)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina].

Nuestro siguiente objetivo consistió en la preparación de las pirrolizidinas naturales (+)-hiacintacina A₁ (**11**) y (+)-hiacintacina A₆ (**16**). La semejanza estructural existente entre estos dos productos, cuya única diferencia se encuentra en el patrón de sustitución en posición 5, nos permitió abordar su síntesis de forma conjunta.

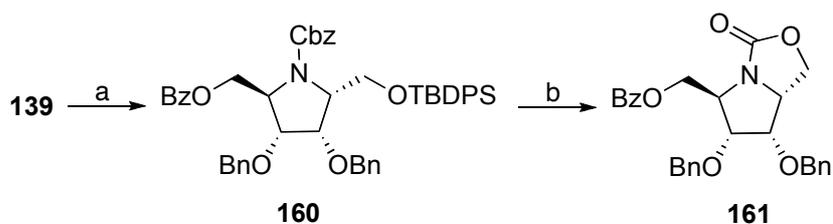


La primera de ellas, aislada en el año 2000 por Asano^{24b} de los bulbos de *Muscari armeniacum*, es un potente inhibidor de la lactasa intestinal de rata con una IC₅₀ de 4.4 μM así como un inhibidor moderado de la α-L-fucosidasa y de la amiloglucosidasa con una IC₅₀ de 46 y 25 μM respectivamente. Por otro lado, la (+)-hiacintacina A₆, también aislada por Asano^{25a} junto a las ya comentadas (-)-hiacintacina A₄ y (-)-hiacintacina A₅ de *Scilla sibirica* no presenta actividad inhibitoria significativa frente a glicosidasas.

En el siguiente esquema retrosintético se muestra cómo la pirrolidina de configuración DALDP **139**, empleada anteriormente en la preparación de la (-)-5-*epi*-hiacintacina A₅ (**19**), es un sustrato idóneo para obtener el anillo A de estas dos hiacintacinas naturales. Sin embargo, a diferencia de la síntesis de la ya mencionada **19**, el alargamiento de la cadena necesario para construir el anillo B de la pirrolizidina debe realizarse por el extremo C-2' de **139**.

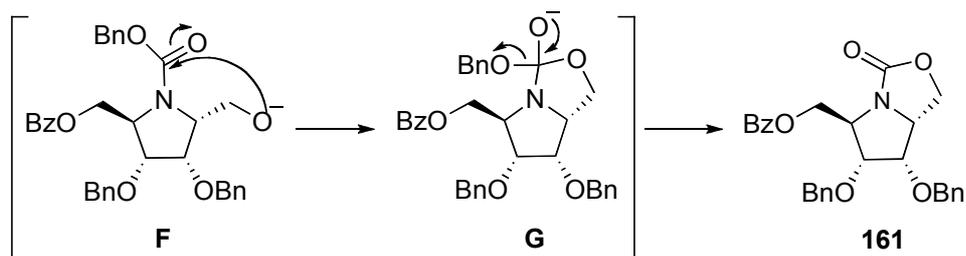


La presencia de grupos protectores ortogonales en la pirrolidina **139**, convertía la preparación de **159** en una tarea sencilla. Así en principio, simplemente protegiendo el hidroxilo libre en **139** con un grupo que posteriormente resistiese las condiciones de eliminación del silil éter en C-2' bastaría para obtener la pirrolidina necesaria **159**. De este modo, entre los diferentes grupos disponibles se optó por proteger esta posición como benzoato debido a la simplicidad de su formación y de su posterior eliminación.

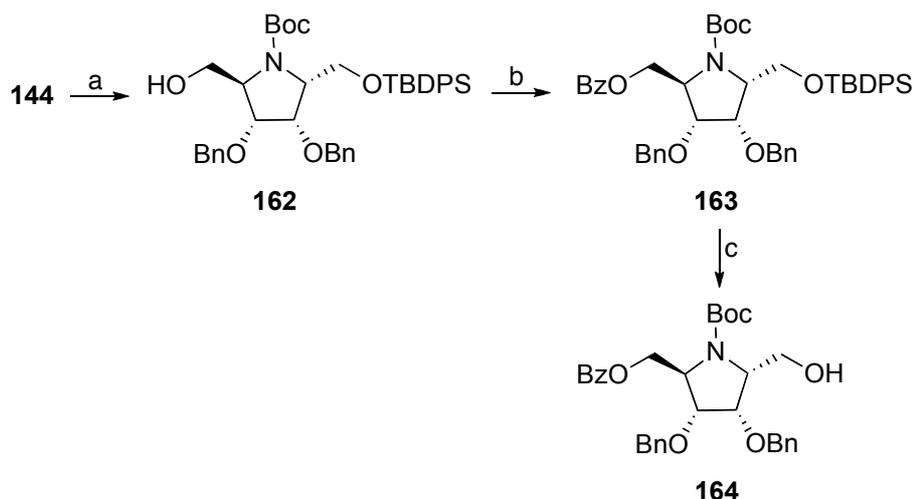


a) BzCl, NEt₃, CH₂Cl₂; b) TBAF·3 H₂O, THF.

Sin embargo, la desprotección de **160** condujo como único producto al carbamato bicíclico **161**, en lugar de a la pirrolidina deseada **159**, a través de la siguiente reacción intramolecular.

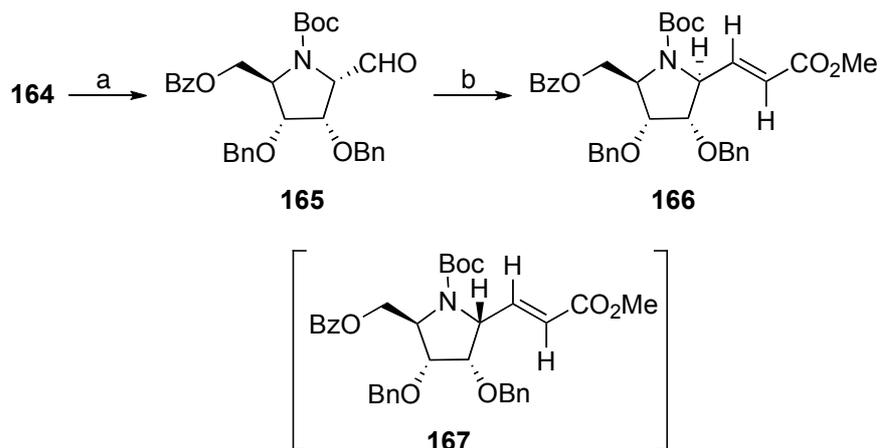


Con objeto de evitar esta reacción colateral se decidió sustituir el grupo protector sobre el nitrógeno, comprobándose que con el carbamato de *tert*-butilo no ocurría esta reacción indeseada. De esta forma, se pudo continuar con la síntesis preparando la pirrolidina deseada **164** de acuerdo al esquema que se muestra a continuación.



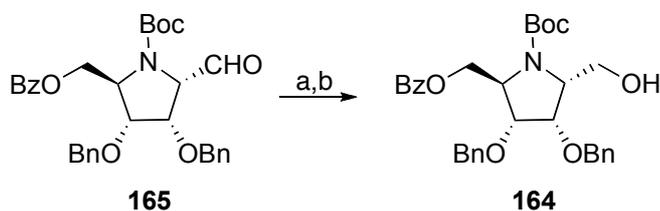
a) $(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$, NEt_3 , CH_2Cl_2 ; b) BzCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 ; c) $\text{TBAF} \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$, THF .

La reacción de Wittig entre el aldehído **165** y metoxicarbonilmetiléntrifenilfosforano en tolueno a reflujo durante 8 horas, dio lugar de forma inesperada al éster (*E*)- α,β -insaturado **166** como único producto en lugar del alqueno deseado **167**. La configuración en C-2' de este producto no se pudo determinar hasta bien avanzada la síntesis debido a la complejidad del espectro de RMN de ^1H de **166**, en el que se solapaban las señales de los dos rotámeros del producto. Por esta razón, no sospechamos que podía haber tenido lugar esta inversión hasta los estudios NOE realizados a la pirrolizidina protegida **171**. La prueba definitiva que permitió confirmar dicha inversión fue, como se indicará más adelante, la coincidencia de los datos analíticos y espectroscópicos de nuestro producto final con los de la (\pm)-7a-*epi*-hiacintacina A_1 publicada por Lascaht⁴⁶, así como las discrepancias que presentaba con respecto a los de la (+)-hiacintacina A_1 natural.



a) NMO, TPAP, CH_2Cl_2 , TM 4Å; b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, tolueno, reflujo, 8 h.

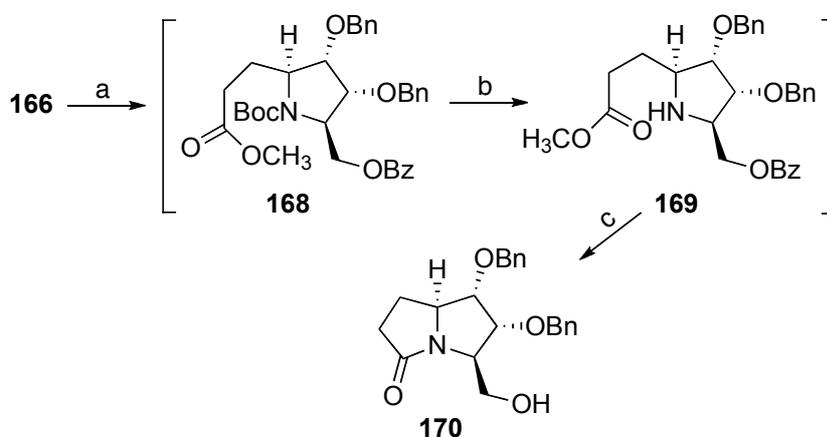
De acuerdo con nuestra experiencia, esta inversión sólo podía haber tenido lugar durante el alargamiento de la cadena en **164**. Con objeto de averiguar si esta inversión se había producido en el aldehído **165** o en el éster insaturado **167** el compuesto **165** se sometió a las condiciones de la reacción de Wittig. Así, el calentamiento en tolueno a reflujo durante 24 h del aldehído **165** y su posterior reducción con NaBH_4 condujo exclusivamente al alcohol **164** de partida, lo que indicaba que la epimerización debía producirse una vez formado el éster (*E*)- α,β -insaturado **167** de forma rápida y completa.



a) Tolueno, reflujo, 24 h; b) NaBH_4 , MeOH.

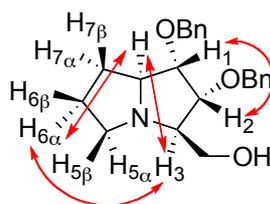
Puesto que el producto epimerizado **166** conducía a la 7*a*-*epi*-hiacintacina A_1 (**20**) y no al producto natural deseado **11**, se intentó obtener **167** mediante el uso de diferentes condiciones de reacción. Así, se llevó a cabo la reacción de Wittig a temperaturas inferiores y empleando otros disolventes como THF o CH_2Cl_2 . Sin embargo, ninguna de las condiciones utilizadas permitió obtener el éster sin invertir **167**.

Contrariados por los resultados anteriores, decidimos continuar con el intermedio **166**, que nos conduciría a la 7a-*epi*-hiacintacina A₁ (**11**). Así, la hidrogenación catalítica con Pd-C y a presión atmosférica del alqueno **166** condujo al éster saturado **168**. La ausencia de señales correspondientes a protones vinílicos en el espectro de RMN de ¹H de **168** realizado a una alícuota de la mezcla de reacción confirmó la reducción del doble enlace. Sin caracterizaciones adicionales se continuó la secuencia de reacción desprotegiendo el nitrógeno en medio ácido para obtener la pirrolidina **169** que tampoco se llegó a aislar. El tratamiento de **169** con MeONa/MeOH catalizó la lactamización así como la eliminación del grupo protector benzoato en C-5' obteniéndose la 5-pirrolizidinona **170** con un rendimiento del 86% desde el éster insaturado **166**.



a) H₂, Pd-C 10%, MeOH; b) TFA, CH₂Cl₂; c) MeONa, MeOH, reflujo.

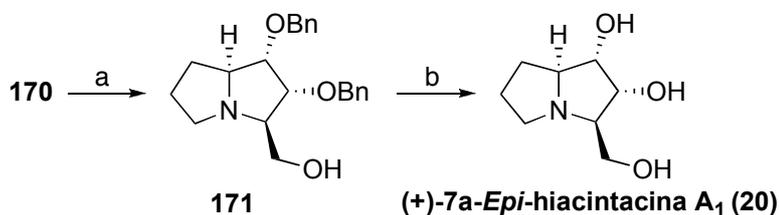
Los estudios NOE llevados a cabo sobre la pirrolizidina **171**, obtenida a partir de **170** mediante reducción con BH₃·SMe₂, mostraron una fuerte interacción entre H-7a y H-3 lo que indicaba una configuración opuesta a la esperada inicialmente para H-7a. Este resultado fue el que nos hizo sospechar, como ya se ha comentado anteriormente, que debía haberse producido una inversión de la configuración en posición C-2 de **167** durante el alargamiento de la cadena y lo que nos llevó a realizar los estudios con los que concluimos que dicha inversión había tenido lugar durante la reacción de Wittig.



171

Figura 3. Interacciones NOE en el compuesto 171.

Finalmente, la desbencilación de la pirrolizidina **171** condujo a la (+)-7a-*epi*-hiacintacina A₁ (**20**) cuyos datos físicos y espectroscópicos coincidían con los publicados para este producto por Laschat quien lo había sintetizado como racemato. De este modo se pudo confirmar de forma inequívoca la estructura de nuestro producto final.

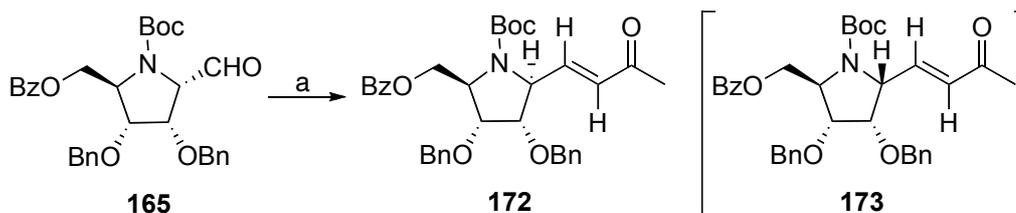


a) i. $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$, THF; ii. MeOH, reflujo; b) H_2 , Pd-C 10%, MeOH, HCl, después IRA-400 (OH⁻) y cromatografía Dowex 50Wx8 (200-400 mesh).

3.2.4.- SÍNTESIS DE (+)-5,7a-DIEPI-HIACINTACINA A₆ [(1S,2R,3R,5S,7aS)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina] Y (+)-HIACINTACINA A₆ [(1S,2R,3R,5R,7aR)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina].

Tras la infructuosa síntesis de la (+)-hiacintacina A₁ (**11**) dirigimos nuestros esfuerzos a la preparación de la (+)-hiacintacina A₆ (**16**) aprovechando los precursores pirrolidínicos obtenidos en la síntesis de la (+)-7a-*epi*-hiacintacina A₁ (**20**).

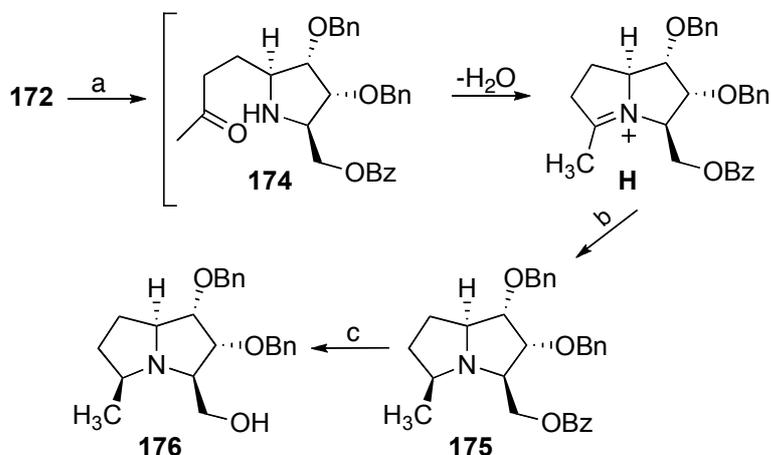
En primer lugar el aldehído **165** se hizo reaccionar por metodología de Wittig con acetilmetiléntrifenilfosforano en tolueno a reflujo durante 2 horas obteniéndose dos productos de los cuales sólo pudo aislarse el aparentemente mayoritario por cromatografía en capa fina **172**, epímero en C-2 del producto deseado **173**.



a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$, tolueno, reflujo, 8 h.

De nuevo y debido también a la complejidad del espectro de RMN de ^1H en el que aparecía una mezcla irresoluble de rotámeros fue imposible confirmar la configuración absoluta de **172** hasta los estudios NOE realizados en la pirrolizidina protegida **176**.

La hidrogenación catalítica de **172** seguida del tratamiento con HCl/MeOH para eliminar el grupo protector sobre el nitrógeno dio lugar a la pirrolidina intermedia **174** en forma de clorhidrato que no se llegó a aislar. La neutralización con MeONa/MeOH condujo a la amina libre **174** que rápidamente condensó intramolecularmente dando lugar, como se viene describiendo hasta ahora, al ión pirrolizidinio **H** que tampoco se aisló sino que tras ser hidrogenado catalíticamente, permitió la obtención de la pirrolizidina protegida **175** como único producto. Por último, la desbenzoilación de **175** con MeONa/MeOH dio lugar al compuesto **176** con un rendimiento del 24% desde la cetona (*E*)- α,β -insaturada **172**.



a) i. H_2 , Pd-C 10%, MeOH; ii. HCl , MeOH; iii. Neutralización con MeONa , MeOH; b) H_2 , Pd-C 10%, MeOH; c) MeONa (cat.), MeOH.

La fuerte interacción entre H-7a y H-3 observada en los estudios NOE realizados sobre la pirrolizidina **176** indicaba una configuración en posición H-7a opuesta a la esperada para este compuesto que deriva de la pirrolidina **164** en la que existe una relación *trans* entre los sustituyentes en C(2) y en C(5). De acuerdo con nuestra experiencia previa en la síntesis de la (+)-7a-*epi*-hiacintacina A₁ (**20**) comentada anteriormente, consideramos, como se demostrará más adelante con la síntesis de la (+)-hiacintacina A₆ (**16**), que esta configuración inesperada en H-7a de **176** debía ser resultado de una inversión en posición C-2 de la cetona (*E*)- α,β -insaturada **173** ocurrida durante la reacción de Wittig de alargamiento de la cadena. Por otro lado, las interacciones entre H-5 y H-3, entre H-5 y H-7a y entre Me y H-8 para **176** indicaban la configuración *S* para el nuevo estereocentro originado en C-5.

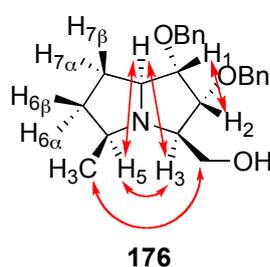


Figura 4. Interacciones NOE en el compuesto **176**.

Esta estereoselectividad es coherente con la tendencia que veníamos observando hasta ahora en la reducción de los iones iminio similares. Así, era de esperar que la adición de hidrógeno tuviese lugar por la cara α menos impedida, ya que la cara β , cóncava debido a la configuración *S* de C-7a, se encuentra bloqueada por el grupo benzoato en C-8 como se muestra en la Figura 5.

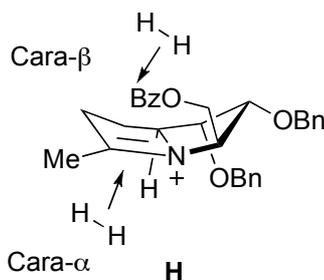
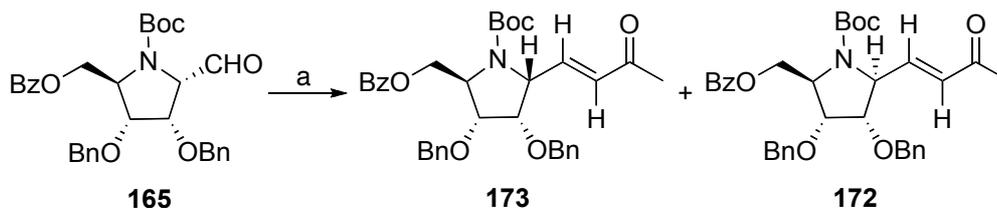
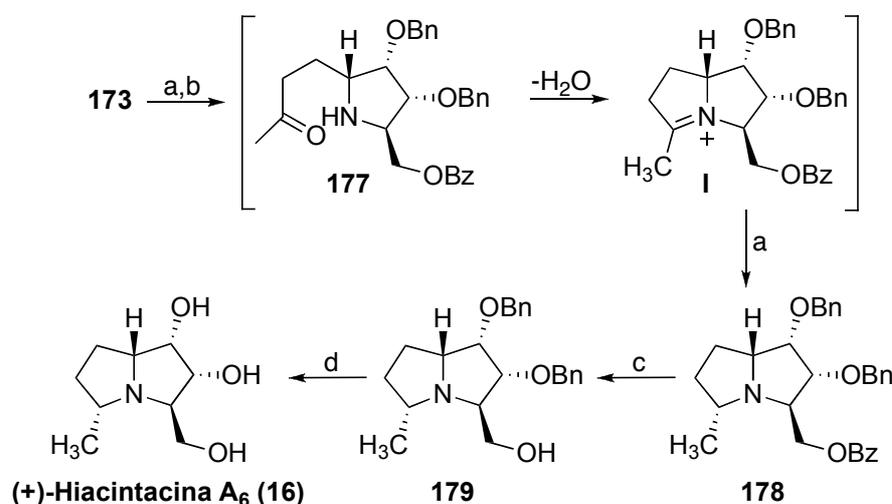


Figura 5. Conformación esperada para el ión iminio **H** que explica la estereoselectividad observada en su reducción.



a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$, tolueno, 85°C , 24 h.

Repitiendo la misma secuencia sintética empleada previamente con **172** pero en este caso con el estereoisómero **173**, conseguimos obtener la (+)-hiacintacina **A₆** (**16**) cuyos datos analíticos y espectroscópicos coincidían con los del producto natural aislado por Asano^{25a} en 2002.



a) H_2 , Pd-C 10%, MeOH; b) i. HCl, MeOH; ii. Neutralización con MeONa, MeOH; c) MeONa (cat.), MeOH; d) H_2 , Pd-C 10%, MeOH, HCl, después IRA-400 (OH^-) y cromatografía Dowex 50Wx8 (200-400 mesh).

La interacción entre H-2 y H-7a, observada en los estudios NOE llevados a cabo sobre la pirrolizidina **178**, confirma la relación *trans* de los sustituyentes en C-2' y C-5' en la cetona (*E*)- α,β -insaturada **173**. Por otro lado, las interacciones de H-5 con H-2, H-7a y H-8 muestran la configuración *R* para el estereocentro generado en C-5 lo que indica, que en este caso, la adición de la molécula de hidrógeno se produce por la cara β . Este resultado es coherente si se tiene en cuenta que la cara α del ión pirrolizidinio **I** es cóncava

y se encuentra bloqueada por los grupos protectores bencilo en C-1 y C-2. Además en este caso el hidroxilo en C-8 se encuentra protegido por un grupo benzoilo menos voluminoso que el TBDPS que ocupaba esta posición en los ejemplos anteriores lo que facilita la entrada del hidrógeno por la cara α .

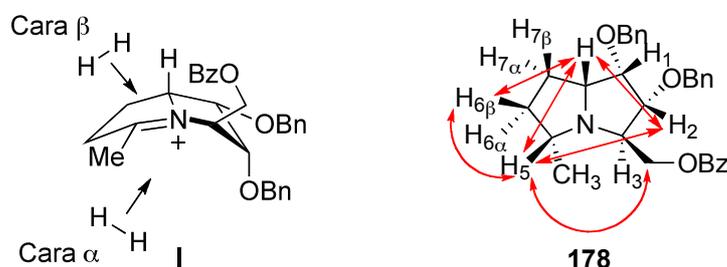
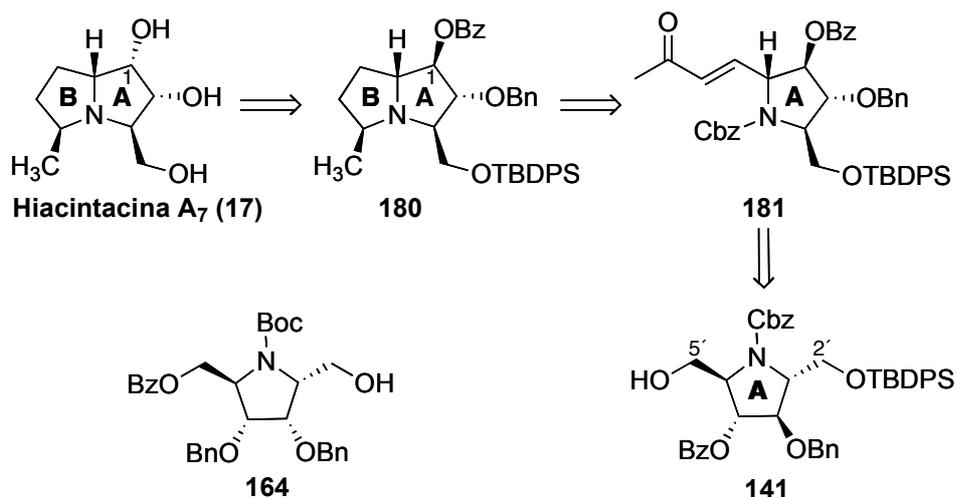


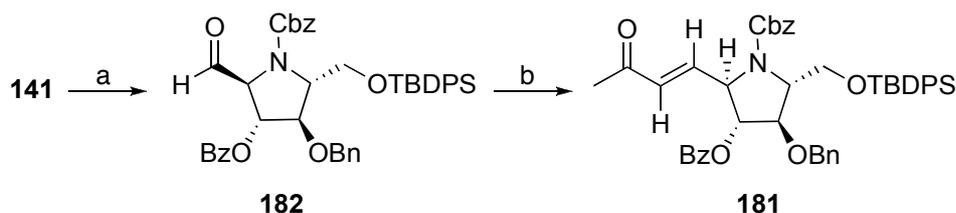
Figura 6. Conformación esperada para el ión iminio **I** que explicaría la estereoselectividad observada en su reducción e interacciones NOE observadas en el compuesto **178**.

3.2.5.- SÍNTESIS DE (-)-HIACINTACINA A₇ [(1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina] Y (-)-1-*EPI*-HIACINTACINA A₇ [(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina].

Como se muestra en el siguiente esquema retrosintético, para preparar la (-)-hiacintacina A₇ (**17**) decidimos usar como producto de partida la pirrolidina de configuración DMDP **141** sintetizada también anteriormente por nuestro grupo a partir de D-fructosa^{29e}. Aunque de acuerdo con la metodología que veníamos empleando hasta ese momento hubiese sido más lógico partir de la pirrolidina DALDP **164**, ya que ésta nos conduciría directamente al anillo A del producto natural, decidimos usar en su lugar la pirrolidina **141**, más sencilla de preparar. Esto nos obligaba a invertir la configuración en C-1 de la pirrolizidina **180**, lo que podría conseguirse fácilmente por diferentes métodos después de la desprotección selectiva de esta posición.

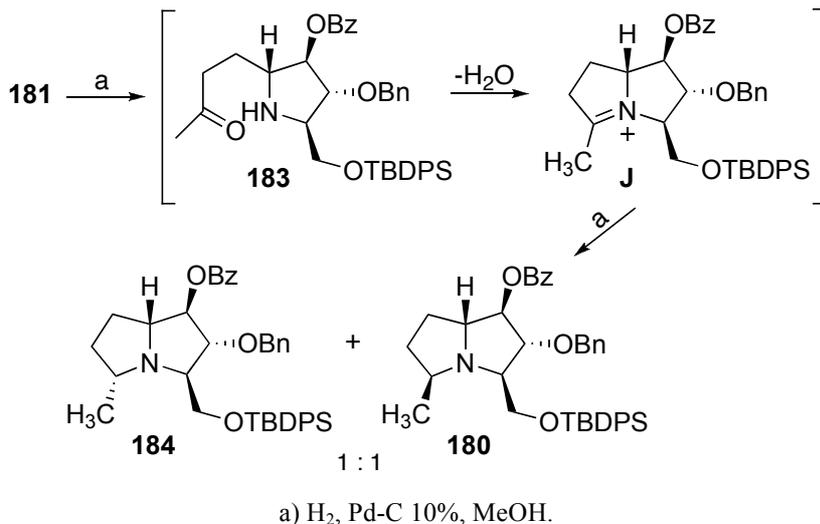


Con este objetivo llevamos a cabo, en primer lugar, el alargamiento de la cadena por el extremo C-5' mediante la oxidación catalizada por perrutenato de tetra *n*-propilamonio del alcohol **141** y el tratamiento del aldehído resultante **182** con acetilmetiléntrifenilfosforano. De este modo obtuvimos el alqueno *E* **181** ($J_{3,4} = 16.1$ Hz) como una mezcla de dos rotámeros.



a) NMO, TPAP, CH₂Cl₂, TM 4Å; b) Ph₃P=CHCOCH₃, tolueno, 80° C.

La hidrogenación catalítica de **181** condujo en un sólo paso a una mezcla de las pirrolizidinas totalmente protegidas **180** y **184** en una proporción aproximada 1:1. Al igual que en los casos anteriores esta transformación transcurrió a través de la reducción del doble enlace, la *N*-desprotección, así como la condensación intramolecular entre la amina libre y la cetona en C-2 que dio lugar al ión iminio intermedio **J** el cual finalmente experimentó una nueva reducción *in situ* que proporcionó la mezcla de pirrolizidinas.



De nuevo, la confirmación de la configuración de las nuevas pirrolizidinas **180** y **184** se realizó mediante estudios NOE cuyo resultado se muestra en la figura 7. Así, las interacciones observadas en **180** entre H-5 y H-3, entre H-5 y H-7 α y entre Me y H-2 y H-8 indicaron la configuración *S* para este estereocentro, mientras que en **184** los efectos NOE entre Me y H-3 y de H-5 con H-2 y H-8 confirmaron la configuración *R* en C-5 de este compuesto.

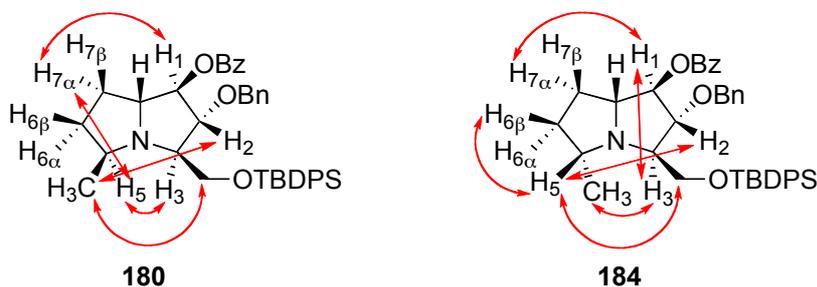


Figura 7. Interacciones NOE en los compuestos **180** y **184**.

La ausencia de estereoselectividad observada en este caso se debe sin duda, a que ambas caras del ión pirrolizidinio **J** presentan un impedimento estérico equivalente. Así, la cara α se encuentra bloqueada por el grupo protector bencilo en C-2 así como por el hecho de ser cóncava, mientras que la

cara β cuenta con la obstrucción del benzoato en C-1 pero sobre todo del grupo protector TBDPS en C-3.

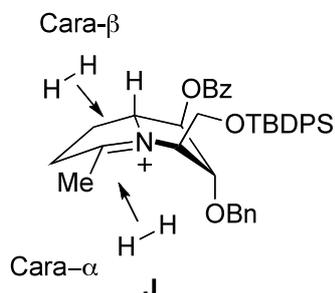
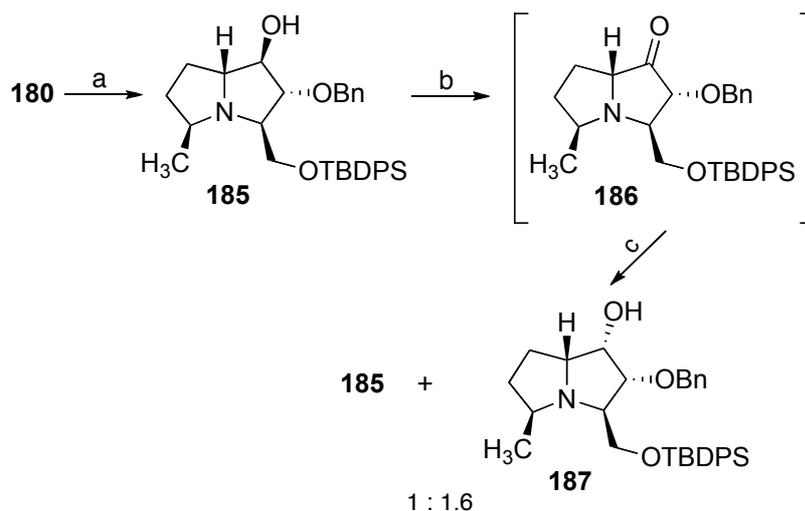


Figura 8. Conformación esperada para el ión iminio **J** que explicaría la estereoselectividad observada en su reducción.

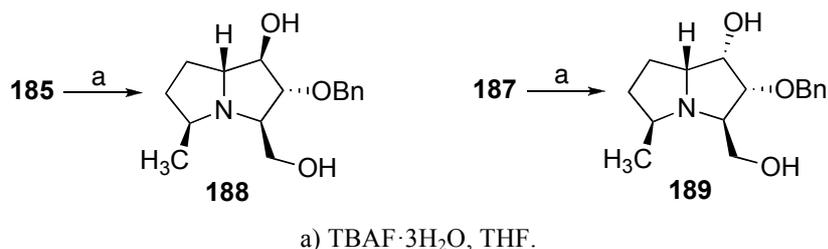
Debido a que nuestro objetivo era sintetizar la hiacintacina A_7 decidimos continuar trabajando con la pirrolizidina **180**, ya que es la que presentaba en C-5 la estereoquímica adecuada para preparar este producto natural.

Como se ha comentado anteriormente, al usar la pirrolidina DMDP **141** como producto de partida nos veíamos obligados a invertir la configuración en C-1 de la pirrolizidina para conseguir en el anillo A la estereoquímica del producto natural **17**. Con este objetivo desprotegimos selectivamente esta posición en **180** mediante la metodología de Zemplen obteniendo el alcohol **185**, el cual se sometió a diferentes procedimientos para lograr dicha inversión. De las diferentes estrategias que se probaron (reacción de Mitsunobu, sustitución nucleófila con AcONa del mesilato correspondiente) solamente la reducción estereoselectiva de la cetona **186**, preparada mediante oxidación de Swern, condujo al producto **187** deseado, que se obtuvo junto al alcohol de partida en una proporción respectiva 1.6:1.



a) MeONa (cat.), MeOH; b) i. $\text{Cl}_2(\text{CO})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 ; ii. NEt_3 ; c) NaBH_4 , MeOH.

Los estudios NOE, necesarios para confirmar la configuración en C-1, se llevaron a cabo en los compuestos **188** y **189**, obtenidos tras la eliminación del grupo protector sililo en **185** y **187** respectivamente.



Las interacciones NOE de H-1 con H-2, H-7a y H-8 en **189** indicaron la inversión esperada en dicha posición para este compuesto así como en su precursor **187**. Por otro lado, y aunque en el caso de **188** los estudios NOE no eran imprescindibles puesto que los datos analíticos y espectroscópicos de su precursor **185** eran idénticos a los del producto obtenido mediante desbenzoilación de **180**, decidimos llevarlos a cabo con el fin de cerciorarnos. Así, en este caso se pudieron observar interacciones de H-1 con H-3 y H-7 α que confirmaban la configuración *R* para C-1 en **188**.

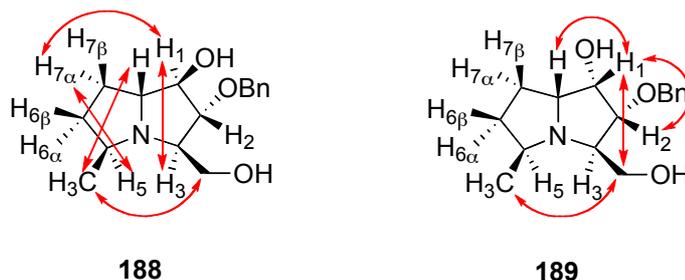
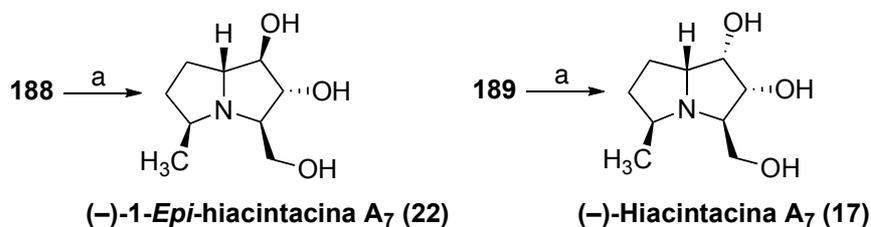


Figura 9. Interacciones NOE en los compuestos **188** y **189**.

Por último, la hidrogenolisis de **188** y **189** condujo a los productos finales (-)-hiacintacina A₇ (**17**) y (-)-1-*epi*-hiacintacina A₇ (**22**) respectivamente. La coincidencia de los datos analíticos y espectroscópicos de la primera de ellas con los del producto natural publicado por Asano en 2002^{25a} nos permitieron demostrar que la asignación inicial realizada por estos autores era correcta.



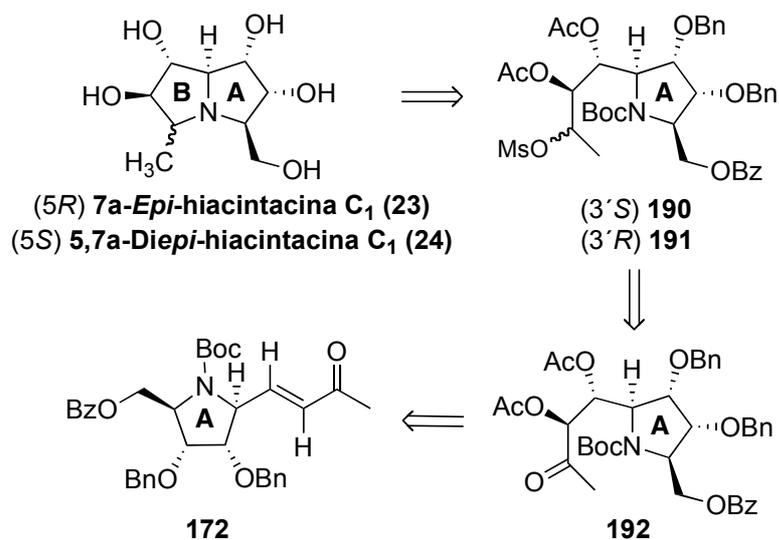
a) H₂, Pd-C 10%, MeOH, HCl, después Amberlita IRA-400 (OH).

3.2.6.- SÍNTESIS DE (+)-7a-EPI-HIACINTACINA C₁ [(1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7a*R*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina] Y (+)-5,7a-DIEPI-HIACINTACINA C₁ [(1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina].

Después de sintetizar las hiacintacinas comentadas con anterioridad, todas ellas pertenecientes al grupo A, y por tanto con tres grupos hidroxilo en su estructura, nos propusimos preparar hiacintacinas de mayor complejidad. En este sentido, entre los diferentes alcaloides polihidroxilados con estructura pirrolizidínica que se han aislado, los más complejos y por ello también los más difíciles de sintetizar son aquéllos que poseen cinco grupos hidroxilo. En este grupo, junto a la casuarina, que por el número de síntesis publicadas

quizás sea el representante más importante, también se encuentran las recientemente aisladas hiacintacinas C^{24a,71,72} de las que hasta el momento no se ha descrito ninguna síntesis.

Con este objetivo, decidimos utilizar la cetona (*E*)- α,β -insaturada **172** para preparar los dos estereoisómeros de la (+)-hiacintacina C₁ indicados en el siguiente esquema retrosintético.



Como se puede observar, existen dos diferencias importantes con respecto a la metodología que veníamos empleando hasta ahora:

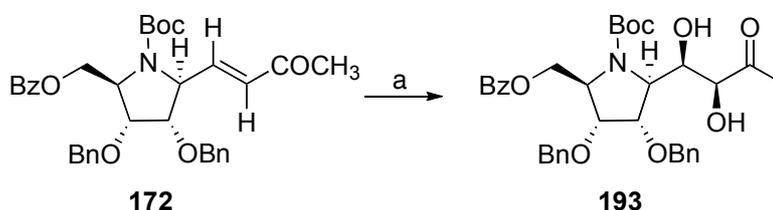
- En lugar de hidrogenar el doble enlace C(3)-C(4) de la cadena lateral de la pirrolidina, éste se oxida con OsO₄ para generar los dos grupos hidroxilo adicionales en posiciones 6 y 7 de la pirrolizidina.

⁷¹ Hasta el momento se han aislado cinco hiacintacinas C: C₁, C₂, C₃, C₄ y C₅. Sorprendentemente las estructuras propuestas para las hiacintacinas C₁ y C₄ son idénticas a pesar de que los datos descritos para ambas son claramente diferentes, lo que indica que se ha cometido un error en la asignación estructural de al menos uno de los dos productos.

⁷² Kato, A.; Kato, N.; Adachi, I.; Hollinshead, J.; Fleet, G.W.J.; Kuriyama, C.; Ikeda, K.; Asano, N.; Nash, R.J. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 993.

• La ciclación intramolecular para generar el bicyclo de pirrolizidina se realiza mediante sustitución nucleofílica a través de los correspondientes mesilatos, a diferencia de la aminación reductora empleada en los casos anteriores. El motivo de este cambio de estrategia es el de conseguir un mayor control sobre la estereoselectividad del proceso con la finalidad de obtener las dos pirrolizidinas epímeras en posición 5, en lugar de sólo una de ellas como venía siendo habitual cuando se empleaba la metodología anterior.

Así, la síntesis comienza con la dihidroxilación catalizada por OsO₄ del alqueno **172** que condujo al diol **193** como único producto. La configuración absoluta de los dos nuevos estereocentros generados en esta reacción no pudo ser determinada en ese momento de la síntesis y fue necesario esperar hasta obtener las pirrolizidinas **199** y **201** para realizar los estudios NOE que nos permitiesen deducirla.



a) OsO₄, NMO, Me₂CO.

La alta estereoselectividad observada en este proceso indica que una de las dos caras del doble enlace debía encontrarse bastante más impedida estéricamente que la otra. Con objeto de demostrar esta hipótesis llevamos a cabo estudios conformacionales que confirmaron, como se muestra en la siguiente imagen, que el *tert*-butilo del grupo protector Boc impide la aproximación del OsO₄ por una de las caras explicando así que sólo se obtenga el producto de configuración (4*R*,3*S*).

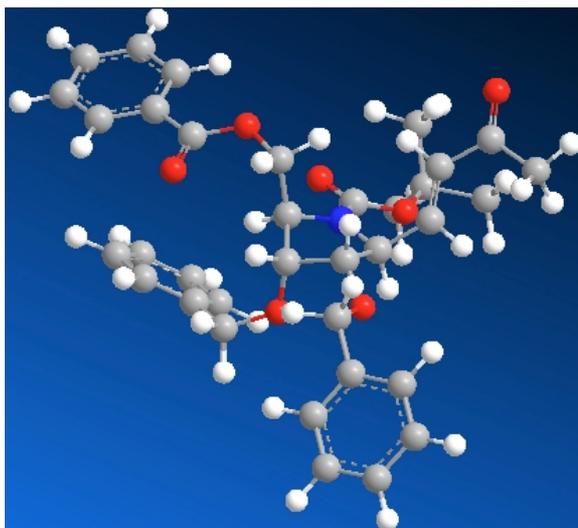
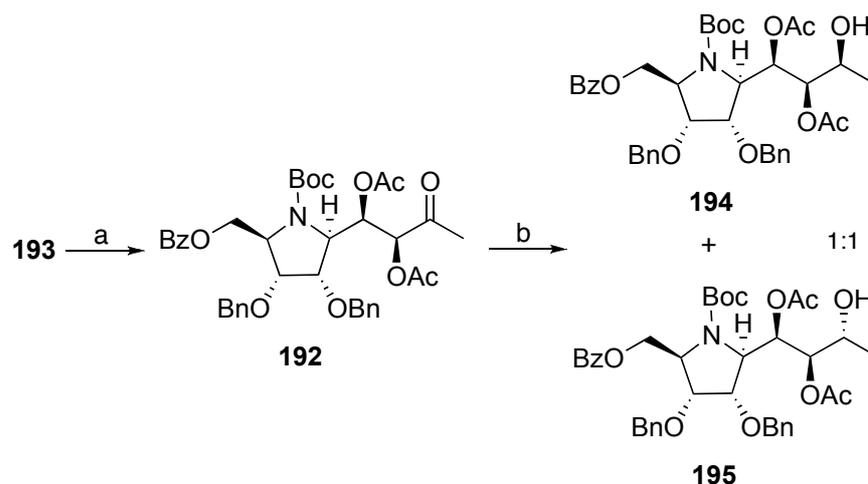


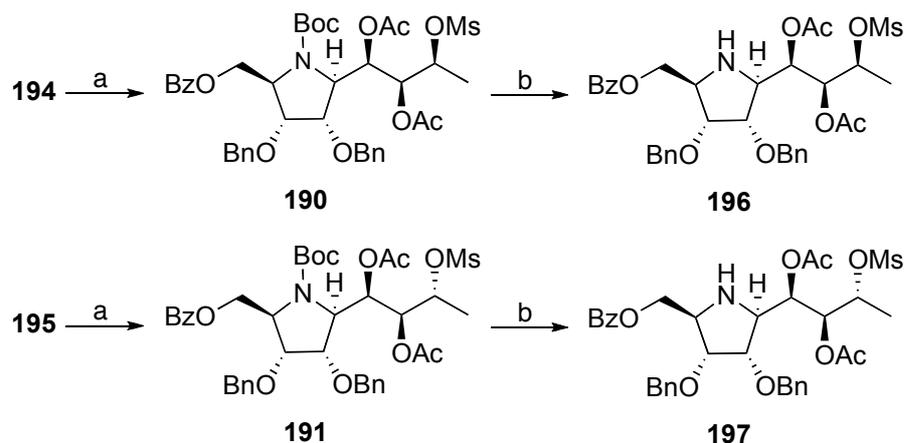
Imagen 2. Predicción conformacional para la cetona (*E*)- α,β -insaturada **172** en la que se puede observar como la cara posterior del doble enlace se encuentra bloqueada por el grupo *tert*-butilo del Boc que protege el nitrógeno.

A continuación, y antes de reducir la cetona, decidimos proteger los dos nuevos grupos hidroxilo con objeto de evitar problemas de selectividad durante la formación de los mesilatos **190** y **191**. El empleo de diferentes grupos protectores (BnBr, TESCl, TMSCl o TBDMSCl) dió lugar a pobres rendimientos del producto deseado o a mezclas de los productos monoprottegidos. Solamente la acetilación con Ac₂O/Py nos permitió conseguir el producto totalmente protegido con un rendimiento satisfactorio. La reducción posterior de **192** con NaBH₄ condujo a la mezcla de alcoholes diastereoisómeros **194** y **195** en proporción 1:1, que se pudieron separar fácilmente mediante cromatografía en columna. De nuevo, la determinación de la configuración de estas posiciones tuvo que esperar a los estudios NOE realizados más tarde sobre las pirrolizidinas **199** y **201**.



a) Ac_2O , Py; b) NaBH_4 , MeOH.

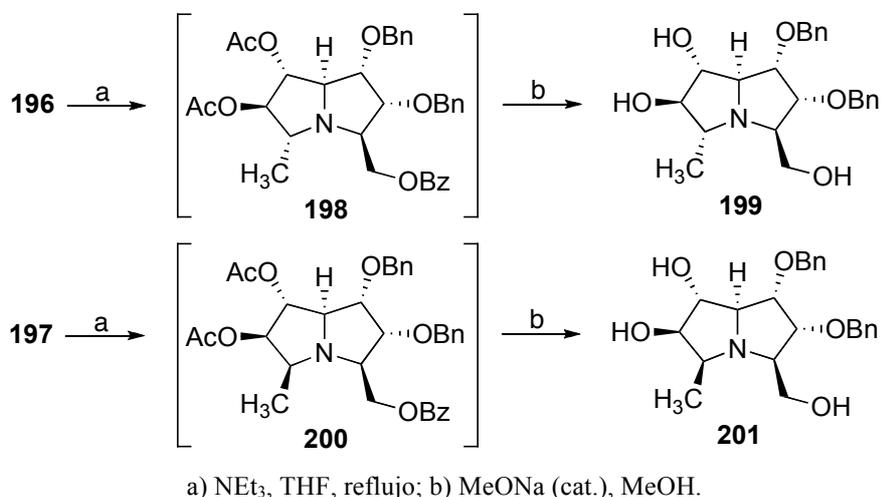
Para poder realizar la ciclación intramolecular mediante sustitución nucleofílica los alcoholes **194** y **195** fueron transformados por separado en sus correspondientes mesilatos **190** y **191**, eliminando a continuación en medio ácido el grupo protector Boc y obteniendo de esta forma las pirrolidinas **196** y **197** con buenos rendimientos.



a) MsCl , NEt_3 , CH_2Cl_2 ; b) TFA, CH_2Cl_2 .

El calentamiento de las pirrolidinas **196** y **197** en THF a reflujo y en presencia de NEt_3 condujo a las pirrolizidinas intermedias **198** y **200** que no se

llegaron a aislar sino que *in situ* se desprotegeron hasta sus correspondientes derivados desbenzoilados y desacetilados **199** y **201** mediante la adición de MeONa/MeOH 2 N.



Los estudios NOE realizados sobre las pirrolizidinas **199** y **201** nos permitieron determinar las configuraciones absolutas de los estereocentros C-5, C-6 y C-7 de éstas así como deducir aquéllas que hasta ese momento desconocíamos en sus precursores. En la siguiente figura, donde se muestra el resultado de estos experimentos, se puede observar cómo ambos productos presentan la misma estereoquímica en C-6 y C-7 ya que los dos derivan del único diol que se obtiene en la dihidroxilación de la cetona α,β -insaturada **172** y sólo se diferencian en la configuración de C-5 condicionada por el alcohol que se forma en la reducción de la cetona **192**.

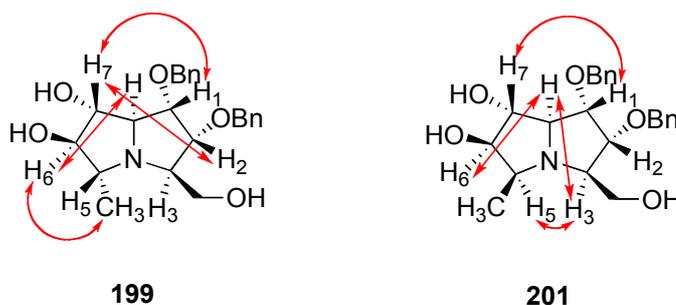
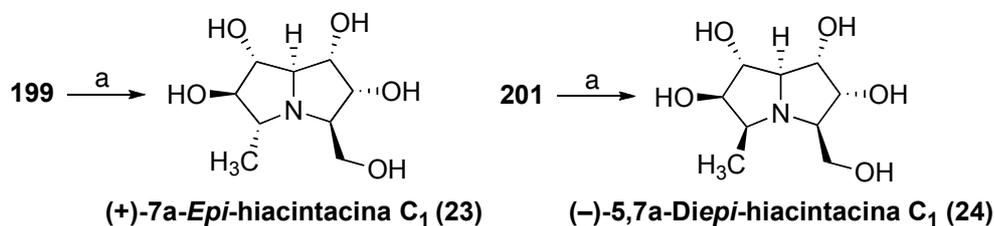


Figura 10. Interacciones NOE observadas en los compuestos **199** y **201**.

Finalmente, la eliminación de los grupos protectores bencilo mediante hidrogenación catalítica con Pd-C a 70 psi nos permitió obtener la (+)-7a-*epi*-hiacintacina C₁ (**23**) y la (-)-5,7a-*diepi*-hiacintacina C₁ (**24**) finales.



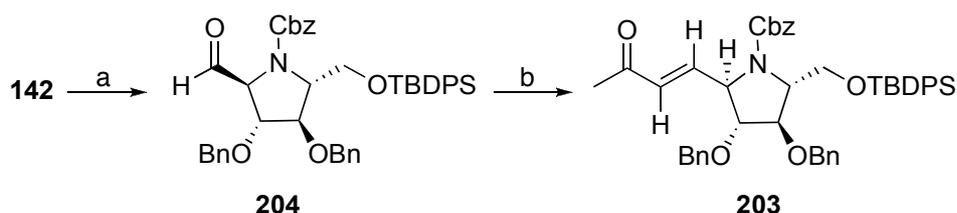
a) H₂, Pd-C 10%, MeOH, HCl, después Amberlita IRA-400 (OH⁻).

3.2.7.- SÍNTESIS DE (+)-HIACINTACINA C₅ [(1R,2R,3R,5S,6S,7S,7aR)-1,2,6,7-tetrahydro-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina] Y (+)-6,7-DIEPI-HIACINTACINA C₅ [(1R,2R,3R,5S,6R,7R,7aR)-1,2,6,7-tetrahydro-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina].

El último objetivo que nos propusimos lograr en la presente Memoria fue la síntesis de la (+)-hiacintacina C₅ (**25**), aislada en 2007 por Kato *et al.* de los bulbos de *Scilla socialis* y que ha demostrado ser un inhibidor moderado de la maltasa intestinal de rata, de la β-glucosidasa de *Caldocellum saccharolyticum* y de la amiloglucosidasa de *Aspergillus niger* con una IC₅₀ de 77, 48 y 57 μM respectivamente⁷². Como se muestra en el siguiente esquema, el producto de partida empleado en este caso fue la pirrolidina DMDP **142**, sintetizada anteriormente por nuestro grupo a partir de D-fructosa^{29b} y empleada con éxito en la preparación de varios productos naturales como la (+)-hiacintacina A₃ (**13**)^{30b}, (+)-hiacintacina A₂ (**12**)^{30c} o la (+)-casuarina (**7**)⁵⁵.

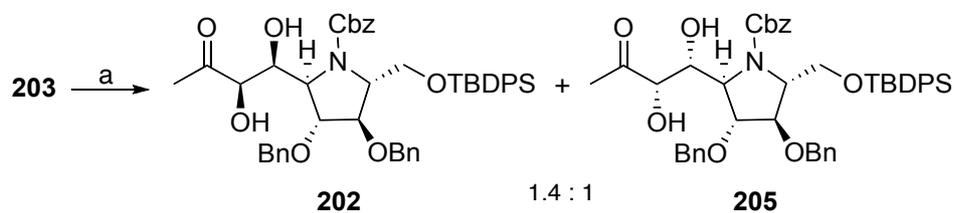
metilo en C-5, implicaría que el intermedio que se reduce es la enamina, mientras que la conservación de la relación *trans* entre los hidroxilos en C-6 y C-7 junto a una configuración en C-5 independiente a la de C-6 sería indicativo de que la especie que se hidrogena es el ión iminio.

Así, se comenzó preparando la cetona α,β -insaturada **207** mediante reacción de Wittig entre el aldehído **208**, obtenido tras la oxidación del alcohol **142**, y acetilmetiléntrifenilfosforano. La constante de acoplamiento, $J_{3,4} = 16.1$ Hz, en el espectro de RMN de ^1H de **207** indicaba, como era de esperar, la formación exclusiva del diastereómero *E* de este alqueno.



a) NMO, TPAP, CH_2Cl_2 , TM 4Å; b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$, tolueno, 80° C.

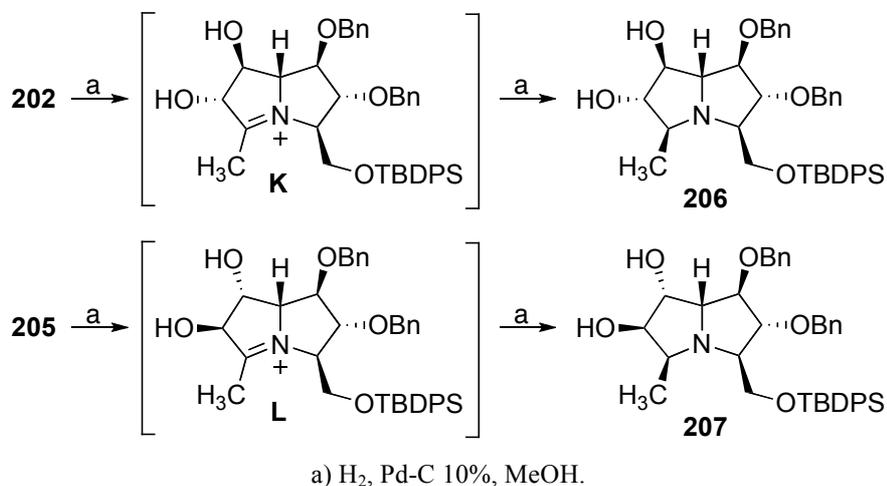
La dihidroxilación de **203** con OsO_4 dio lugar a una mezcla de los dioles **202** y **205** en una proporción aproximada 1.4:1. Como viene siendo habitual la configuración en C-3 y C-4 de estos productos no se pudo determinar en este momento sino que fue necesario esperar a obtener sus correspondientes derivados pirrolizidínicos para realizar los estudios NOE que nos permitieran deducirla.



a) OsO_4 , NMO, Me_2CO .

La hidrogenación catalítica de los dioles **202** y **205** condujo, tras desprotección del nitrógeno y aminación reductora, a las pirrolizidinas protegidas **216** y **217**, respectivamente. Como se ha comentado anteriormente, la conservación de la relación *trans* entre los hidroxilos en C-6 y C-7 de

ambos productos junto al hecho de que en **206** también existiese esta misma disposición entre C-6 y Me confirma, a nuestro juicio de manera irrefutable, que el intermedio que se reduce en este tipo de procesos es el ión iminio.



Los estudios NOE llevados a cabo sobre las pirrolizidinas **206**, **207**, **208** y **209**, y cuyos resultados se muestran en la siguiente figura, permitieron determinar la estereoquímica de estos productos así como deducir la de sus precursores **202** y **205**.

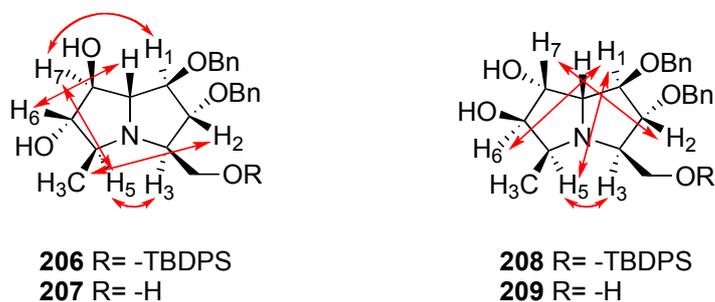


Figura 12. Interacciones NOE observadas en los compuestos **206**, **207**, **208** y **209**.

La estereoselectividad observada en este proceso se muestra acorde con la esperada, según la cual la adición de hidrógeno debe tener lugar por la cara α de los iones pirrolizidinios **K** y **L**, más accesible que la cara β

bloqueada por la voluminosa cadena lateral en C-3 y por el grupo bencilo en C-1.

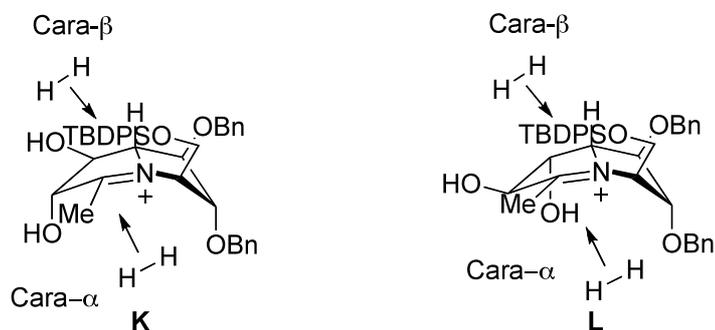
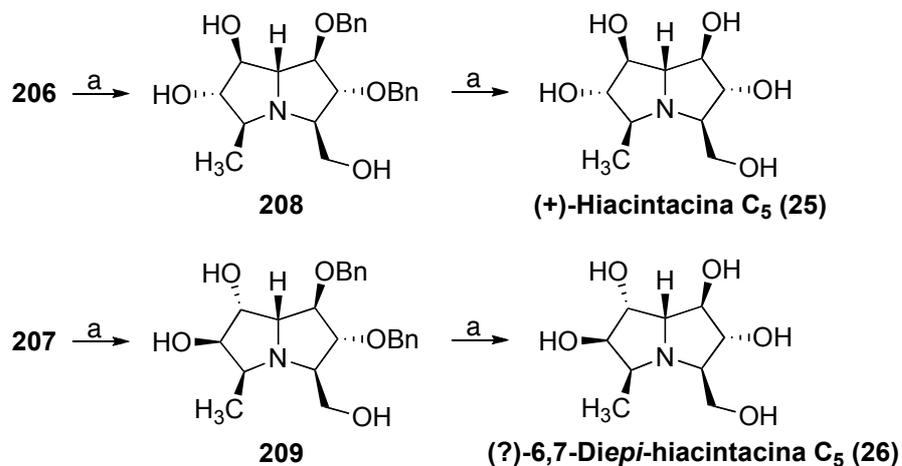


Figura 13. Conformaciones esperadas para los iones iminio **K** y **L** que explicaría la estereoselectividad observada en su reducción.

Finalmente, la eliminación de los grupos protectores permitió obtener los productos deseados (+)-hiacintacina C_5 (**25**) y (*i*)-6,7-diepi-hiacintacina C_5 (**26**). La coincidencia de los datos analíticos y espectroscópicos de **25** con los publicados por kato⁷² para la (+) hiacintacina C_5 nos permitió confirmar la estructura de este producto natural.



a) TBAF·3H₂O, THF; b) H₂, Pd-C 10%, MeOH, HCl, después Amberlita IRA-400 (OH⁻).

IV.- EXPERIMENTAL

4.1.- MÉTODOS GENERALES

Las soluciones se han secado sobre MgSO_4 anhidro y se han concentrado bajo presión reducida. Los espectros de ^1H y ^{13}C RMN se han registrado en espectrómetros Varian Inova Unity 300 MHz, Varian Direct Drive 400 MHz, Varian Direct Drive 500 y Varian Direct Drive 600 MHz, en solución de CDCl_3 (patrón interno Me_4Si). Los espectros de IR han sido registrados con un espectrofotómetro Perkin-Elmer FTIR Spectrum One, los espectros de masas con espectrómetros Micromass Modelos Platform II y Autospec-Q. Las rotaciones ópticas se han medido (escepto donde se indique otro disolvente) para soluciones de CHCl_3 (tubo 1-dm) con un polarímetro Jasco DIP-370. Las cromatografías en capa fina (CCF) se han realizado sobre sílica gel 60 F₂₅₄ soportado en láminas de aluminio y se ha empleado como revelador H_2SO_4 en etanol (5% en vol.) así como un revelador específico para aminas: molibdato amónico (10% p/v) en una solución de H_2SO_4 acuoso al 10% que contiene sulfato de cerio tetrahidrato al 0.8% (p/v). Las

cromatografías en columna se han realizado sobre sílica gel 60 (Scharlau, 230-400 mesh). Los compuestos no cristalinos para los que no se han realizado sus análisis elementales muestran homogeneidad en cromatografía y se han caracterizado por I.R., R.M.N. y espectrometría de masas.

4.2.- SÍNTESIS DE PIRROLIZIDINAS POLIHIDROXILADAS

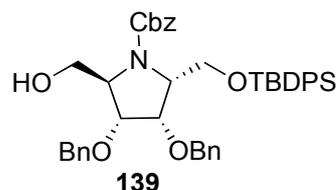
4.2.1.- SÍNTESIS DE (+)- 5-EPI-HIACINTACINA A₅ (19)

4.2.1.1.- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dibenciloxi-*N*-benciloxicarbonil-2'-*O*-*tert*-butildifenilsilil-2,5-bis(hidroxi)pirrolidina (139)

A una solución agitada de **144** (970 mg, 1.67 mmol) en acetona seca (15 mL) se añade carbonato potásico anhidro (1.5 g) y cloroformiato de bencilo (330 µL, 2.34 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La CCF (Et₂O-MeOH, 20:1) muestra la presencia de un producto de mayor movilidad. La reacción se filtra, el sólido se lava con acetona y el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O-hexano, 1:4 → Et₂O-MeOH 2:1) obteniéndose **139** (800 mg, 67%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +6$; $[\alpha]_{405}^{26} +21$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3429 (OH), 3067 (aromáticos), 1699 (C=O, Cbz), 737 y 700 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

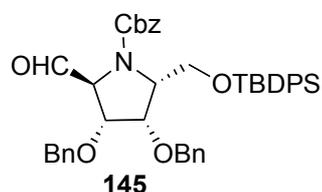
¹H (400 MHz): δ 7.70–7.12 (m, 25H, 5Ph), 5.10 y 4.85 (2 d, 2H, *J*=12.4 Hz, CH₂Ph), 4.78 y 4.68 (2 d, 2H, *J*=11.8 Hz, CH₂Ph), 4.68 y 4.58 (2 d, 2H, *J*=12.0 Hz, CH₂Ph), 4.35–3.60 (4 m anchos, 8H, H-2,2'a,2'b,3,4,5,5'a,5'b), 1.01 (s, 9H, CMe₃).

¹³C (100 MHz): δ 155.63 (C=O, Cbz), 79.50 y 77.35 (C-3, 4), 73.04 y 72.38 (2CH₂Ph), 67.18 (CH₂Ph, Cbz), 64.80 y 61.13 (C-2, 5), 63.58 and 62.51 (C-2',5'), 26.94 (CMe₃) y 19.26 (CMe₃).

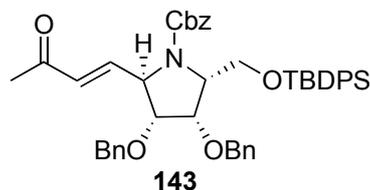
EM: m/z 738.3226 [M^+Na]. Calculado para $C_{44}H_{49}NO_6NaSi$ 738.3227 (desviación +0.9 ppm).

4.2.1.2.- Síntesis de 4-[(3*E*,2'*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*)-3',4'-dibenciloxi-*N*-benciloxycarbonil-5'-*tert*-butildifenilsiloximetilpirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona (143)

A una solución agitada de **139** (800 mg, 1.12 mmol) en CH_2Cl_2 seco (25 mL) se añade tamiz molecular activado de 4 Å (0.5 g), *N*-óxido-*N*-metilmorfolina (NMO, 196 mg, 1.68 mmol), perrutenato de tetra-*n*-propilamonio (TPAP, 40 mg) y la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La CCF (Et_2O -hexano, 4:1) indica la ausencia de producto de partida y la presencia de un producto de mayor movilidad. La reacción se diluye con Et_2O (50 mL), se filtra sobre Silica gel 60 (Scharlau, 230-400 mesh) y se lava con Et_2O . El filtrado y los lavados se reúnen y se concentran hasta obtener un residuo del aldehído **145** que se emplea en el siguiente paso.



A una suspensión agitada de hidruro sódico (60% 134 mg, 3.36 mmol) en THF anhidro (10 mL), se añade (2-oxopropil)fosfonato de dietilo (600 μ L, 3.36 mmol) y la mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante 1 h, tras la cual se añade la solución del aldehído **145** en THF (10 mL). Después de 15 min la CCF (Et_2O -hexano, 4:1) indica la presencia de un nuevo compuesto de movilidad ligeramente menor. El disolvente se evapora y el residuo resultante se disuelve en Et_2O y se lava con agua. La fase orgánica se separa y se concentra hasta un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna (Et_2O -hexano, 4:1) obteniéndose **143** (510 mg, 60% desde **139**) como un sirupo incoloro.



$$[\alpha]_D^{26} +18 (c 1)$$

IR: ν_{max}^{film} 3032 (aromáticos), 1704 y 1678 (cetona α,β -insaturada; C=O and Cbz), 737 y 699 cm^{-1} (aromáticos).

Datos de RMN:

¹H (300 MHz): δ 7.60–7.10 (m, 25H, 5Ph), 6.42 y 6.33 (2 dd anchos, 1H, $J_{2,4}=6.3$ Hz, H-4, dos rotámeros), 5.92 y 5.85 (2 d anchos, 1H, $J_{3,4}=16.2$ y 16.1 Hz, H-3, dos rotámeros), 5.12–3.70 (4 m anchos, 12H, 3CH₂Ph y H-2',3',4',5',5'a,5'b), 2.10 y 1.90 (2 br s, 3H, H-1,1,1, dos rotámeros), 1.00 y 0.93 (2 s anchos, 9H, CMe₃, dos rotámeros).

¹³C (75 MHz): δ 197.70 (C-2), 154.57 (Cbz), 81.02 y 77.84 (C-3',4'), 73.00, 72.63 y 67.16 (2CH₂Ph y Cbz), 63.10 (C-5'), 62.83, 60.66 y 60.46 (C-2',5', dos rotámeros), 27.72 (C-1), 26.98 (CMe₃) y 19.30 (CMe₃).

EM: m/z 776.3379 [M⁺+Na]. Calculado para C₄₇H₅₁NO₆NaSi 776.3383 (desviación +0.3 ppm).

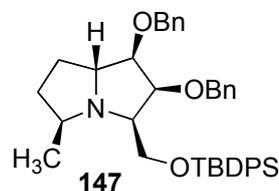
4.2.1.3.- Síntesis de (1R,2S,3R,5S,7aR)-1,2-dibenciloxi-3-terc-butildifenilsililoximetil-5-metilpirrolizidina (147)

El alqueno **143** (510 mg, 0.71 mg) se disuelve en MeOH (15 mL) y se hidrogena sobre Ni-Raney húmedo (600 mg) a 60 psi durante toda la noche. La CCF (Et₂O-hexano, 1:1) muestra la presencia de un nuevo compuesto. El catalizador se filtra, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo que se somete a cromatografía en columna (Et₂O-hexano, 2:1) obteniéndose **147** (260 mg, 60%) como un sirupo.

$[\alpha]_D^{25} +31$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3069, 3030, 738 y 700 cm⁻¹ (aromáticos).

Datos de RMN:



¹H (300 MHz): δ 7.65–7.15 (2 m, 20H, 4Ph), 4.78 y 4.69 (2 d, 2H, $J=11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.50 y 4.36 (2 d, 2H, $J=12.2$ Hz, CH₂Ph), 4.23 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{2,3}=3.6$ Hz, H-2), 4.00 (t, 1H, $J_{3,8}=J_{8,8'}=9.5$ Hz, H-8), 3.68 (dt, 1H, $J_{7a,7\beta}=5.7$, $J_{1,7a}=J_{7a,7\alpha}=8.5$ Hz, H-7a), 3.58 (dd, 1H, $J_{3,8'}=5.1$ Hz, H-8'), 3.47 (dd, 1H, H-1), 2.79 (m, 1H, H-3), 2.46 (sex, 1H, $J_{5,6\beta}=J_{5,6\alpha}=J_{5,Me}=6.3$ Hz, H-5), 1.96 (m, 1H, H-7β), 1.71 (m, 1H, H-6α), 1.49–1.33 (m, 2H, H-6β,7α), 1.00 (s, 9H, CMe₃) y 0.73 (d, 3H, Me).

^{13}C (75 MHz): δ 85.87 (C-1), 80.12 (C-2), 73.83 y 71.87 (2 CH_2Ph), 69.71 (C-3), 66.78 (C-7a), 63.33 (C-8), 62.86 (C-5), 34.84 (C-6), 29.73 (C-7), 27.05 (CMe_3), 21.66 (Me) y 19.30 (CMe_3).

EM: m/z 606.3407 [M^+H]. Calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{NO}_3\text{Si}$ 606.3403 (desviación -0.6 ppm).

4.2.1.4.- Síntesis de (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5-epihiacintacina **A**₅, **19**]

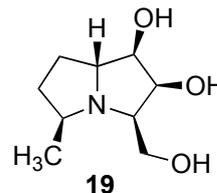
Una solución de **147** (250 mg, 0.41 mmol) en MeOH (20 mL) se acidifica (HCl concentrado) y se hidrogena (10% Pd-C, 80 mg) a 60 psi durante 14 h. El catalizador se filtra, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutralizan con Amberlita IRA-400 (OH⁻) y se concentran. El espectro de RMN de ^1H del residuo muestra la ausencia de grupos bencilo pero aun se observa el grupo TBDPS. El residuo se disuelve en THF (10 mL) y se le añade una solución de TBAF·3 H₂O (200 mg, 0.63 mmol) en el mismo disolvente (5 mL) a temperatura ambiente durante 4 h. La CCF (Et₂O-MeOH-NH₄OH, 4:1:1) indica la presencia de un nuevo compuesto de menor movilidad. El disolvente se elimina y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O-MeOH, 5:1) obteniéndose **19** (66 mg, 86%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{28} +12$; $[\alpha]_{405}^{28} -30$ (c 1, metanol)

Datos de RMN:

^1H (300 MHz, MeOH- d_4): δ 4.13 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{2,3}=4.2$ Hz, H-2), 3.75 (dd, 1H, $J_{3,8}=7.9$, $J_{8,8'}=10.7$ Hz, H-8), 3.67 (dd, 1H, $J_{1,7a}=7.7$ Hz, H-1), 3.53 (dd, 1H, $J_{3,8}=5.1$ Hz, H-8'), 3.39 (dt, 1H, $J_{7a,7}=7.5$, $J_{7a,7'}=5.9$ Hz, H-7a), 2.81–2.74 (m, 2H, H-3,5), 1.99 (ddt, 1H, $J_{6,7}=7.2$, $J_{7,7'}=12.8$ Hz, H-7), 1.87 (dq, 1H, $J_{5,6}=J_{6,7}=J_{6,7'}=5.3$, $J_{6,6'}=12.0$ Hz, H-6), 1.85 (ddt, 1H, $J_{6,7}=8.0$ Hz, H-7'), 1.4 (dq ancho, 1H, $J_{5,6}=8.0$ Hz, H-6') y 0.85 (d, 3H, $J_{5,\text{Me}}=6.3$ Hz, Me).

^{13}C (75 MHz): δ 79.30 (C-1), 75.19 (C-2), 70.77 (C-3), 69.83 (C-7a), 64.48 (C-5), 62.31 (C-8), 34.95 (C-6), 29.96 (C-7) y 21.21 (Me).

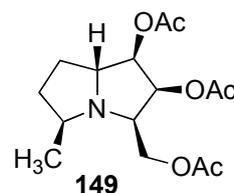


La acetilación convencional de **19** (Ac₂O, Py, DMAP cat.) dio lugar al correspondiente derivado tri-*O*-acetilado **149** de aspecto siruposo.

$[\alpha]_{405}^{27} +32$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 1747 cm^{-1} (C=O, acetato).

Datos de RMN:



^1H (300 MHz): δ 5.45 (t, 1H, H-2), 4.89 (dd, 1H, $J_{1,2}=4.5$, $J_{1,7a}=6.9$ Hz, H-1), 4.12 (dd, 1H, $J_{3,8}=7.5$, $J_{8,8'}=11.0$ Hz, H-8), 4.06 (dd, 1H, $J_{3,8'}=6.9$ Hz, H-8'), 3.64 (q ancho, $J_{2,3}=6.7$ Hz, H-3), 3.21 (dt, 1H, $J=5.2$, $J=7.1$ Hz, H-7a), 2.80 (sex, 1H, $J_{5,6}=J_{5,6'}=J_{5,\text{Me}}=6,2$ Hz, H-5), 2.03, 1.97 y 1.96 (3 s, 9H, 3Ac), 2.08–1.85 (m, 2H, H-6,7), 1.62–1.42 (m, 2H, H-6',7') y 1.05 (d, 3H, Me).

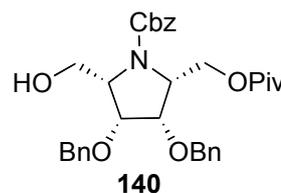
^{13}C (75 MHz): δ 170.75, 170.30 y 170.10 (3 MeCO), 76.59 (C-1), 73.23 (C-2), 66.33 (C-7a), 64.24 (C-3), 63.44 (C-8), 63.02 (C-5), 34.04 (C-6), 29.11 (C-7), 21.67 (Me), 20.88, 20.80 y 20.71 (3 MeCO).

EM: m/z 336.1422 [M^+Na]. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{Na}$ 336.1423 (desviación +0.3 ppm).

4.2.2.- SÍNTESIS DE (+)-5-EPI-HIACINTACINA A₄ (18)

4.2.2.1.- Síntesis de (2R,3S,4R,5S)-3,4-dibenciloxi-N-benciloxicarbonil-2,5-bis(hidroxiometil)-2'-O-pivaloilpirrolidina (140)

A una solución energicamente agitada de **151** (1.63 g, 3.82 mmol) en acetona anhidra (15 mL), se añade carbonato potásico anhidro (1g) y cloroforniato de bencilo (820 μL , 5.73 mmol) y la mezcla de reacción se deja a temperatura ambiente durante 12 h. La CCF (Et_2O) muestra la presencia de un nuevo producto de mayor movilidad. La mezcla se filtra, el sólido se lava con acetona y el filtrado y los lavados se concentran hasta un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna (Et_2O -hexano, 1:2 \rightarrow 1:1) para dar **140** (1.45 g, 68%) como un sirupo incoloro.



$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +22$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3441 (OH), 3065 y 3032 (aromáticos), 1724 y 1699 (C=O, Piv y Cbz), 737 y 697 cm^{-1} (aromáticos).

Datos de RMN:

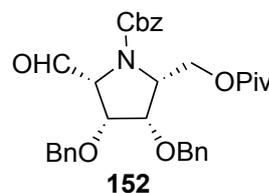
^1H (300 MHz): δ 7.30–7.27 (m, 15H, 3Ph), 5.14 y 5.02 (2 d, 2H, $J=12.3$ Hz, CH_2Ph), 4.76 y 4.55 (2 d, 2H, $J=11.7$ Hz, CH_2Ph), 4.69 y 4.67 (2 d, 2H, $J=11.2$ Hz, CH_2Ph), 4.50–3.72 (4 m, 8H, H-2,2'a,2'b,3,4,5,5'a,5'b), 1.07 (s, 9H, CMe_3).

^{13}C (75 MHz): δ 178.17 (C=O, Piv), 78.82 (C-3,4), 73.76 (2 CH_2Ph), 67.72 (CH_2Ph , Cbz), 63.39 y 62.97 (C-2,5), 60.00 y 57.96 (C-2',5'), 29.78 (CMe_3) y 27.27 (CMe_3).

EM: m/z 584.2621 [M^+Na]. Calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{Na}$ 584.2624 (desviación +0.6 ppm).

4.2.2.2.- Síntesis de 4-[(3*E*,2'*S*,3'*R*,4'*S*,5'*R*)-3',4'-dibenciloxi-*N*-benciloxycarbonil-5'-pivaloiloximetilpirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona (**150**)

A una solución de **140** (1.35 g, 2.41 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) se le añade tamiz molecular de 4 Å (0.5 g), NMO (425 mg, 3.6 mmol) y TPAP (100 mg) y la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 60 min. La CCF (Et_2O -hexano, 1:1) muestra la ausencia de producto de partida y la aparición de un nuevo producto de mayor movilidad. La reacción se diluye con Et_2O (30 mL), se filtra sobre Silica gel 60 (Scharlau, 230-400 mesh) y ésta se lava con Et_2O . El filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo del aldehído **152** (1.19 g, 88%) que se emplea directamente en la siguiente etapa.



$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -9 (c 0.85)

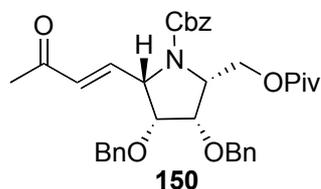
IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3068 y 3032 (aromáticos), 1735 (CHO), 1710 (C=O), 735 y 710 cm^{-1} (aromáticos).

El compuesto **152** (1.19 g, 2.12 mmol) se disuelve en tolueno anhidro (20 mL) y a la solución resultante se le añade acetilmetiléntrifenilfosforano (1.07 g, 3.36 mmol) y la mezcla se calienta a 100° C durante 3 h. La CCF (Et_2O -hexano, 2:1) muestra la presencia de un compuesto de movilidad ligeramente inferior a la del producto de partida. La mezcla de reacción se filtra, se soporta sobre silica gel y se purifica mediante cromatografía en

columna (Et₂O-hexano, 1:2) obteniéndose **150** (730 mg, 83 %) como un sirupo.

$[\alpha]_D^{26}$ -1; $[\alpha]_{405}^{26}$ -116 (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3065 y 3032 (aromáticos), 1713, 1677 y 1633 (C=O Piv, C=O cetona conjugada, Cbz y C=C conjugado), 737 y 698 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.45–7.20 (m, 15H, 3Ph), 6.88 (dd, 1H, $J_{2,4}=7.1$, $J_{3,4}=16.2$ Hz, H-4), 6.51–5.91 (2 m anchos, 1H, H-3,4 dos rotámeros), 5.30–4.00 (4 m anchos, 12H, 3CH₂Ph y H-2',3',4',5',5''a,5''b, dos rotámeros), 2.10 (s ancho, 3H, H-1,1,1), 1.18 y 1.17 (2 s, 9H, CMe₃, dos rotámeros).

¹³C (100 MHz): δ 198.60 (C-2), 178.13 (CO, Piv), 80.27 y 77.85 (C-3',4'), 73.60, 73.22 y 67.57 (2CH₂Ph y Cbz), 52.81 (C-5'), 60.80 y 58.09 (C-2',5'), 30.39 y 29.76 (C-1, dos rotámeros), 27.88 y 27.28 (CMe₃, dos rotámeros).

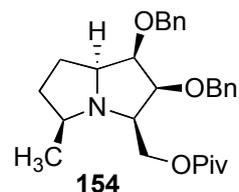
EM: *m/z* 622.2777 [M⁺+Na]. Calculado para C₃₆H₄₁NO₇Na 622.2781 (desviación +0.6 ppm).

4.2.2.3.- Síntesis de (1R,2S,3R,5S,7aS)-1,2-dibenciloxi-5-metil-3-pivaloiloximetilpirrolizidina (**154**)

El compuesto **150** (1.1 g, 1.84 mmol) disuelto en MeOH (15 mL) se hidrogena a 60 psi sobre Pd-C 10% (100 mg) durante 24 h. La CCF (Et₂O-hexano, 4:1) indica la aparición de un nuevo producto de menor movilidad. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo que se purifica mediante cromatografía (Et₂O-hexano, 1:1) para dar **154** (435 mg, 52%).

$[\alpha]_D^{25}$ -27 (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3064, 3030 (aromáticos), 1724 (C=O, Piv),



734 y 697 cm^{-1} (aromáticos).

Datos de RMN:

^1H (400 MHz): δ 7.40–7.24 (m, 10H, 2Ph), 4.69 y 4.65 (2 d, 2H, $J=12.5$ Hz, CH_2Ph), 4.61 y 4.53 (2 d, 2H, $J=12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.53 (dd, 1H, $J_{3,8}=7.2$, $J_{8,8'}=11.4$ Hz, H-8), 4.32 (dd, 1H, $J_{3,8'}=4.3$ Hz, H-8'), 4.20 (dd, 1H, $J_{1,2}=5.4$, $J_{2,3}=7.5$ Hz, H-2), 3.78 (t ancho, 1H, $J_{1,7a}=3.9$ Hz, H-1), 2.70 (m, 1H, H-3), 2.51 (m, 1H, H-7a), 2.41 (sex, 1H, $J_{5,6\beta}=J_{5,6\alpha}=J_{5,\text{Me}}=6.1$ Hz, H-5), 2.11 (m, 1H, H-6 β), 1.91 (dq, 1H, $J=7.3$, $J=10.9$ Hz, H-7 β), 1.68 (m, 1H, H-6 α), 1.50 (m, 1H, H-7 α), 1.30 (d, 3H, Me), 1.18 (s, 9H, CMe_3).

^{13}C (100 MHz): δ 178.47 (CO, Piv), 84.27 (C-2), 77.55 (C-1), 77.13 y 76.71 ($2\text{CH}_2\text{Ph}$), 71.25 (C-7a), 63.87 (C-8), 61.51 (C-3), 56.33 (C-5), 35.86 (C-6), 27.45 (CMe_3), 20.88 (C-7) y 20.54 (Me).

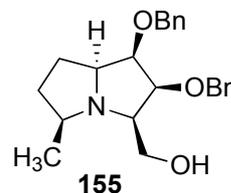
EM: m/z 452.2808 [M^+H]. Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{NO}_4$ 452.2801 (desviación -1.6 ppm).

4.2.2.4.- Síntesis de (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-dibenciloxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (155)

A una solución de **154** (410 mg, 0.91 mmol) en MeOH anhidro (10 mL) se le añade otra solución de NaOMe también en MeOH (1 mL) y se agita a temperatura ambiente durante una hora. La CCF (Et_2O -MeOH, 10:1) muestra la presencia de un nuevo compuesto de menor movilidad. La reacción se concentra y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna ($\text{Et}_2\text{O} \rightarrow \text{Et}_2\text{O}$ -MeOH, 10:1) para dar **155** (140 mg, 42%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} -26$ (c 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3395 (OH), 3062, 3030, 735 y 697 cm^{-1} (aromáticos).



Datos de RMN:

^1H (400 MHz): δ 7.36–7.20 (m, 10H, 2Ph), 4.72 y 4.69 (2 d, 2H, $J=12.4$ Hz, CH_2Ph), 4.65 y 4.45 (2 d, 2H, $J=12.1$ Hz, CH_2Ph), 4.18 (dd, 1H, $J_{1,2}=4.6$,

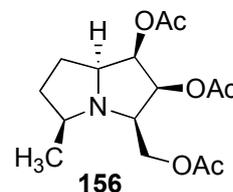
$J_{2,3}=8.2$ Hz, H-2), 3.85 (t, 1H, $J_{1,7a}=3.9$ Hz, H-1), 3.82 (dd, 1H, $J_{3,8}=3.0$, $J_{8,8'}=11.2$ Hz, H-8), 3.75 (dd, 1H, $J_{3,8'}=5.2$ Hz, H-8'), 3.07 (ddd, 1H, H-3), 2.85 (ddd, 1H, $J=3.8$, $J=5.8$, $J=9.6$ Hz, H-7a), 2.71 (sex ancho, 1H, $J_{5,6\beta}=J_{5,6\alpha}=J_{5,Me}$ 6.3 Hz, H-5), 2.05 (m, 1H, H-6 β), 1.90 (dq, 1H, $J=7.2$, $J=10.5$ Hz, H-7 β), 1.66 (m, 1H, H-6 α), 1.57 (m, 1H, H-7 α) y 1.26 (d, 3H, Me).

^{13}C (100 MHz): δ 83.37 (C-2), 73.66 (C-1), 73.39 y 72.58 (2CH₂Ph), 68.33 (C-7a), 60.51 (C-3), 60.34 (C-8), 56.49 (C-5), 35.03 (C-6), 21.42 (C-7) y 20.06 (Me).

EM: m/z 390.2038 [M^+Na]. Calculado para C₂₃H₂₉NO₃Na 390.2045 (desviación +1.9 ppm).

4.2.2.5.- Síntesis de (1R,2S,3R,5S,7aS)-1,2-dihidroxi-3-hidroxiacetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5-epihiacintacina A₄, 18]

El compuesto **155** (130 mg, 0.35 mmol) se disuelve en MeOH anhidro (15 mL) y se hidrogena sobre Pd-C 10% (100 mg) a 60 psi en medio ácido (cuatro gotas de HCl concentrado) durante 24 h. La CCF (Et₂O-MeOH-NH₄OH, 4:1:0.1) muestra la presencia de un compuesto nuevo de mayor polaridad. El catalizador se filtra, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutraliza con Amberlita IRA-400 (OH⁻). Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O-MeOH-NH₄OH, 5:1:0.1) obteniéndose **18** (67 mg, rendimiento cuantitativo) ligeramente contaminado. La acetilación convencional de **18** en piridina (2.5 mL), anhídrido acético (1.5 mL) y DMAP (20 mg) dio el tri-*O*-acetil derivado **156** (80 mg, 78%).



Datos de RMN:

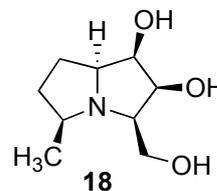
^1H (400 MHz): δ 5.61 (dd, 1H, $J_{1,2}=6.2$, $J_{2,3}=7.3$ Hz, H-2), 5.18 (dd, 1H, $J_{1,7a}=3.9$ Hz, H-1), 4.30 (dd, 1H, $J_{3,8}=4.8$, $J_{8,8'}=11.1$ Hz, H-8), 4.16 (dd, 1H, $J_{3,8'}=8.1$ Hz, H-8'), 2.82 (dt, 1H, H-3), 2.69 (ddd, 1H, $J=3.9$, $J=6.2$, $J=10.1$ Hz, H-7a), 2.40 (sex ancho, 1H, $J_{5,6}=J_{5,6'}=J_{5,Me}=6.2$ Hz, H-5), 2.13, 2.06 y 2.02 (3 s, 9H, 3Ac), 1.72–1.63 y 1.61–1.48 (2 m, 4H, H-6,6',7,7') y 1.23 (d, 3H, Me).

El compuesto **156** se somete a desbencilación de Zemplen para dar **18**

puro como un sirupo incoloro (40 mg, 83%).

$[\alpha]_D^{27} +10$ (c 1, MeOH) {Lit.³³ $[\alpha]_D^{22} -10$ (c 1, MeOH)
para el enantiómero }

IR: ν_{\max}^{film} 3200 cm^{-1} (OH)



Datos de RMN:

¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄): δ 4.85 (dd, 1H, $J_{1,2}=4.9$, $J_{2,3}=8.4$ Hz, H-2), 4.23 (d ancho, 1H, H-1), 3.88 (dd, 1H, $J_{3,8}=2.6$, $J_{8,8'}=12.9$ Hz, H-8), 3.91 (dd, 1H, $J_{3,8'}=3.8$ Hz, H-8'), 3.79 (m, 1H, H-7a), 3.69 (m, 1H, H-3), 3.57 (sex ancho, 1H, $J_{5,6}=J_{5,6'}=J_{5,\text{Me}}=6.3$ Hz, H-5), 2.63 (m, 1H, H-6), 2.19–1.93 (m, 3H, H-6', 7, 7') y 1.56 (d, 3H, Me).

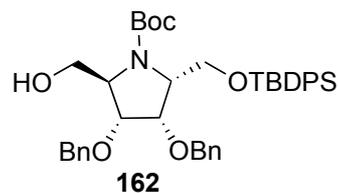
¹³C (100 MHz): δ 76.87 (C-2), 75.10 (C-7a), 66.95 (C-1), 66.39 (C-3), 61.65 (C-5), 57.83 (C-8), 34.69 (C-6), 18.88 (C-7) y 16.88 (Me).

EM: m/z 188.1290 [$M^+ + H$]. Calculado para C₉H₁₈NO₃ 188.1287 (desviación – 1.9 ppm).

4.2.3.- SÍNTESIS DE (+)-7a-EPI-HIACINTACINA A₁ (20)

4.2.3.1- Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-3,4-bis(benciloxi)-2'-O-(*terc*-butildifenil silil)-N-(*terc*-butiloxicarbonil)-2,5-bis(hidroxi)metilpirrolidina (162)

A una solución agitada y en baño de hielo de **144** (1.25 g, 2.15 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) se añade trietilamina (TEA, 510 μ L, 3.66 mmol) y di-*terc*-butildicarbonato (700 mg, 3.23 mmol). La reacción se deja a temperatura ambiente durante toda la noche. La CCF (Et₂O-hexano, 1:1) muestra la aparición de un producto de mayor movilidad, se añade MeOH (1 mL) y se soporta sobre sílica gel para su purificación mediante cromatografía (Et₂O-hexano, 1:3) para dar **162** (1.45 g, rendimiento cuantitativo) como un sirupo incoloro.



$[\alpha]_D^{28} +11$ (c 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3425 (OH), 3069 (aromáticos),

1690 (C=O, Boc), 731 y 700 cm^{-1} (aromáticos).

Datos de RMN:

^1H (400 MHz): δ 7.70–7.27 (m, 20H, 4Ph), 4.83 y 4.72 (2 d, $J=12.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.70–4.61 (2 d, $J=12.0$ Hz, 2H, CH_2Ph), 4.38 (dd, $J=8.0, 9.2$ Hz, 1H), 4.15–3.55 (5 m anchos, 7H), 1.25 y 1.06 (2 s, 18H, 2 CMe_3).

^{13}C (100 MHz): δ 79.93 y 77.71 (C-3,4), 73.10 y 72.65 (2 CH_2Ph), 64.83 y 62.91 (C2',5'), 64.76 y 61.20 (C-2,5), 28.42 y 27.21 (2 CMe_3) y 19.84 (2 CMe_3).

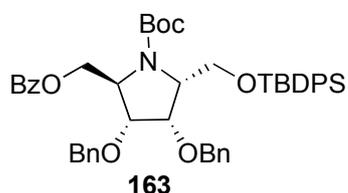
EM: m/z 704.3375 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. Calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{NO}_6\text{NaSi}$ 704.3383 (desviación -1.2 ppm).

4.2.3.2- Síntesis de (2R,3R,4S,5R)-3,4-bis(benciloxi)-2'-O-benzoil-5'-O-(terc-butildifenilsilil)-N-(terc-butiloxicarbonil)-2,5-bis(hidroximetil) pirrolidina (163)

A una solución de **162** (1.45 g, 2.13 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (250 mL) se añade TEA (450 μL , 3.22 mmol), DMAP (50 mg) y BzCl (272 μL , 2.34 mmol) y la mezcla se deja a temperatura ambiente toda la noche. La CCF (Et_2O -hexano, 1:1) muestra la presencia de un producto de mayor movilidad. Se añade MeOH (2 mL), se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna (Et_2O -hexano, 1:3) obteniéndose **163** (1.3 g, 78%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} +14$ (c 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3069 y 3032 (aromáticos), 1724 (COPh), 1698 ($>\text{NBoc}$), 737 y 708 cm^{-1} (aromáticos).



Datos de RMN:

^1H (400 MHz): δ 7.88–7.23 (4 m, 25H, 5 Ph), 4.90–3.75 (5 m, 12H, 2 CH_2Ph , H-2,2'a,2'b,3,4,5,5'a,5'b), 1.30 y 1.08 (2 s, 18H, 2 CMe_3).

^{13}C (100 MHz): δ 166.22 (COPh), 80.54, 79.26 y 78.19 (C-3,4 dos rotámeros),

72.85 y 72.44 (2CH₂Ph), 63.55 y 62.70 (C-2',5'), 60.91 y 60.59 (C-2,5), 28.46 y 27.24 (2CMe₃) y 19.42 (CMe₃).

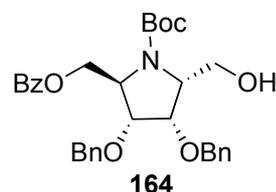
EM: *m/z* 808.3646 [M⁺+Na]. Calculado para C₄₈H₅₅NO₇NaSi 808.3650 (desviación -0.5 ppm).

4.2.3.3.- Síntesis de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-bis(benciloxi)-2'-*O*-benzoil-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidina (**164**)

A una solución de **163** (1.13 g, 1.44 mmol) en THF (20 mL) se añade TBAF·3H₂O (500 mg, 1.59 mmol) y la reacción se deja a temperatura ambiente durante toda la noche. La CCF (Et₂O-hexano, 1:1) muestra un nuevo producto de menor movilidad. La reacción se neutraliza con ácido acético, se concentra hasta un residuo que se disuelve en Et₂O, se lava con salmuera, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O-hexano, 1:5 → Et₂O) para dar **164** (700 mg, 88%) como un sirupo incoloro.

[α]_D²⁹ -30 (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3459 (OH), 3088 y 3064 (aromáticos), 1723 (COPh), 1696 (>NBoc), 712 y 700 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

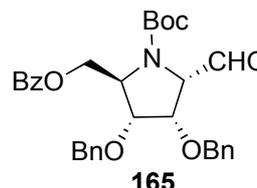
¹H (400 MHz): δ 7.94–7.27 (4 m, 15H, 3Ph), 4.78–3.85 (7 m, 13H, 2CH₂Ph, H-2,2'a,2'b,3,4,5,5'a,5'b,OH) y 1.50 (s, 9H, CMe₃).

¹³C (100 MHz): δ 166.27 y 166.14 (COPh, dos rotámeros), 155.07 y 154.33 (Boc, dos rotámeros), 81.44, 80.94 y 78.64 (C-3,4, dos rotámeros), 72.75, 72.56, 72.34 y 72.22 (2CH₂Ph, dos rotámeros), 63.53, 63.05, 61.26 y 59.58 (C-2',5', dos rotámeros), 61.23, 61.20, 60.97 y 59.35 (C-2,5, dos rotámeros), 28.65 y 28.62 (CMe₃, dos rotámeros) y 19.51 (CMe₃).

EM: *m/z* 570.2468 [M⁺+Na]. Calculado para C₃₂H₃₇NO₇Na 570.2466 (desviación +0.3 ppm).

4.2.3.4.- Síntesis de 3-[(2*E*,2'*S*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)-*N'*-(*tert*-butiloxicarbonil)pirrolidin-2-il]propanoato de metilo (**166**)

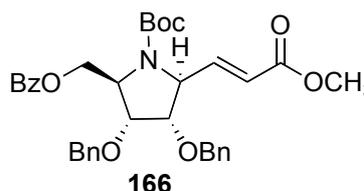
A una solución de **164** (645 mg, 1.18 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) se adiciona tamiz molecular activado de 4Å (100 mg), NMO (210 mg, 1.77 mmol) y TPAP (100 mg) y la reacción se deja a temperatura ambiente durante 1 h. La CCF (Et₂O-hexano, 1:1) muestra un nuevo compuesto de mayor movilidad. La reacción se diluye con Et₂O (30 mL), se filtra sobre Silica gel 60 (Scharlau, 230-400 mesh) y se lava con Et₂O. El filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo del aldehído **165**.



El residuo anterior se disuelve en tolueno (20 mL) y se le añade (trifenilfosforaniliden)acetato de metilo (470 mg, 1.4 mmol) y la reacción se calienta a reflujo durante 8 h. El disolvente se evapora y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía (Et₂O-hexano, 1:5 → 2:1) para dar **166** (420 mg, 59%, desde **164**).

$[\alpha]_D^{30} -12$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 1723, 1715, 1699 y 1662 (PhCO, ester α,β -insaturado, >NBoc y C=C), 738, 712 y 700 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

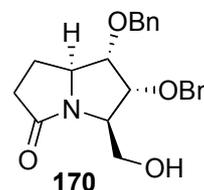
¹H (400 MHz): δ 7.94–7.27 (3 m, 15H, 3Ph), 6.81 (dd, 1H, $J_{2,3}=15.6$, $J_{2,1}=5.6$ Hz, H-3), 5.96 (d, 1H, H-2), 4.72–3.73 (m ancho, 10H, 2CH₂Ph y H-2',3',4',5',5'a,5'b), 3.68 y 3.60 (2 s anchos, 3H, OMe, dos rotámeros), 1.46 y 1.40 (2 s anchos, 9H, CMe₃, dos rotámeros).

¹³C (100 MHz): δ 166.70 y 166.38 (COPh, C-1), 147.24 (C-3), 123.86 (C-2), 72.19 (CH₂Ph), 62.39, 51.79 (OMe) y 28.51 (CMe₃).

EM: m/z 624.2573 [M⁺+Na]. Calculado para C₃₅H₃₉NO₈Na 624.2568 (desviación +0.9 ppm).

4.2.3.5.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,7*aS*)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil)pirrolizidin-5-ona (170)

El compuesto **166** (512 mg, 0.85 mmol) se disuelve en MeOH anhidro (20 mL) y se hidrogena sobre Pd-C 10% (80 mg) con un globo durante 2 h. La CCF (Et₂O-hexano, 2:1) muestra la presencia de un nuevo compuesto de movilidad ligeramente inferior. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo que se disuelve en CH₂Cl₂ (8 mL). A esta solución, enfriada en un baño de hielo, se le añade ácido trifluoroacético (8 mL) y se agita durante 1.5 h. La CCF (Et₂O-hexano, 2:1) indica la aparición de un nuevo producto de R_f=0. El disolvente se evapora y el residuo obtenido se codestila con tolueno hasta un nuevo residuo que se disuelve con MeOH y se basifica mediante la adición de una solución 2N NaOMe/MeOH. La mezcla de reacción se agita a reflujo durante 2 h. La CCF (Et₂O-MeOH, 20:1) indica un nuevo producto de menor movilidad. Se neutraliza, se evapora el disolvente y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía (Et₂O-MeOH, 20:1 → 10:1) para dar **170** (270 mg, 86%) como un sirupo incoloro.



$[\alpha]_D^{27}$ -6; $[\alpha]_{405}^{27}$ -10 (*c* 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3365 (OH), 3031 (aromáticos), 1667 (C=O lactama), 739 y 698 cm^{-1} (aromáticos).

Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.40–7.28 (m, 10H, 2Ph), 4.66 y 4.63 (2 d, 2H, *J*=12.0 Hz, CH₂Ph), 4.61 y 4.50 (2 d, 2H, *J*=11.9 Hz, CH₂Ph), 4.21 (m, 1H, H-7a), 3.93 (dd, 1H, *J*_{3,8}=2.6, *J*_{8,8'}=12.0 Hz, H-8), 3.86 (dd, 1H, *J*_{1,2}=5.5, *J*_{2,3}=3.0 Hz, H-2), 3.83 (m, 1H, H-3), 3.68 (dd, 1H, *J*_{3,8'}=7.9 Hz, H-8'), 3.51 (dd, 1H, *J*_{1,7a}=7.9 Hz, H-1), 2.68 (ddd, 1H, *J*_{6,6'}=16.7 Hz, H-6), 2.44 (dd, 1H, *J*_{6',7'}=8.9 Hz, H-6'), 2.28 (dt ancho, 1H, *J*_{6,7}=*J*_{7,7a}=7.8, *J*_{7,7'}=12.3 Hz, H-7), 1.74 (tt, 1H, *J*_{6,7'}=12.3, *J*_{7',7a}=9.2 Hz, H-7').

¹³C (100 MHz): δ 174.46 (C-5), 81.96 (C-2), 81.00 (C-1), 72.49 y 72.40 (2CH₂Ph), 65.61 (C-7a), 64.67 (C-3), 63.02 (C-8), 35.72 (C-6) y 26.90 (C-7).

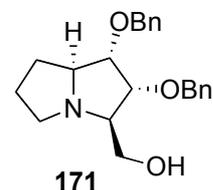
EM: *m/z* 390.1681 [M⁺+Na]. Calculado para C₂₂H₂₅NO₄Na 390.1675 (desviación +1.7 ppm).

4.2.3.6.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,7*aS*)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil)pirrolizidina (171)

A una solución agitada de **170** (247 mg, 0.67 mmol) en THF anhidro (10 mL) se añade bajo argón y gota a gota otra solución del complejo $H_3B \cdot SME_2$ en THF (10 M, 670 μ L) y la mezcla se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 1.5 h. La CCF (Et₂O-MeOH, 5:1) indica la ausencia de producto de partida y la aparición de un nuevo producto de mayor movilidad (el complejo borano-amina). Se añade MeOH (1 mL) con precaución y se evapora el disolvente hasta obtener un residuo que se disuelve a continuación en MeOH (5 mL). Esta mezcla se refluye durante 12 h, tras las cuales desaparece el complejo borano-amina en CCF. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía (Et₂O-MeOH, 15:1 \rightarrow Et₂O-MeOH-NH₄OH, 5:1:0.5) para dar **171** (140 mg, 59%) como un sirupo viscoso e incoloro.

$[\alpha]_D^{29} +91$ (*c* 1, metanol)

IR: ν_{\max}^{film} 3330 (OH), 3031, 737 y 698 cm^{-1} (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (500 MHz, MeOH-*d*₄): δ 7.37–7.22 (m, 10H, 2Ph), 4.58 y 4.51 (2 d, $J=11.5$ Hz, 2H, CH₂Ph), 4.57 and 4.53 (2d, $J=11.8$ Hz, 2H, CH₂Ph), 3.86 (dd, $J_{1,2}=5.1$, $J_{2,3}=8.4$ Hz, 1H, 2-H), 3.82 (dd, $J_{3,8}=4.1$, $J_{8,8'}=12.1$ Hz, 1H, H-8), 3.75 (dd, $J_{3,8}=8.0$ Hz, 1H, H-8'), 3.74 (dd, 1H, H-1), 3.57 (dt, $J_{1,7a}=3.1$, $J_{7a,7}=J_{7a,7'}=8.0$ Hz, 1H, H-7a), 3.43 (dt, 1H, H-3), 2.89 (ddd, $J=6.7$, $J=2.4$, $J_{5,5'}=9.5$ Hz, 1H, H-5), 2.79 (dt, $J=9.8$, $J=5.6$ Hz, 1H, H-5'), 2.09 (ddt, $J=2.4$, 7.4, $J_{7,7'}=12.6$ Hz, 1H, H-7), 1.85 (m, 1H, H-6), 1.70 (m, 1H, H-6'), 1.42 (ddt, $J=7.7$, 10.6 Hz, 1H, H-7').

¹³C (100 MHz): δ 85.25 (C-1), 82.39 (C-2), 75.99 y 75.50 (2CH₂Ph), 72.10 (C-7a), 68.74 (C-3), 63.64 (C-8), 51.60 (C-5), 33.91 (C-7), 30.27 (C-6).

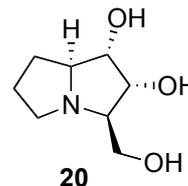
EM: m/z 354.2068 [$M^+ + H$]. Calculado para C₂₂H₂₈NO₃ 354.2069 (desviación -0.2 ppm).

4.2.3.7.- Síntesis de (1S,2R,3R,7aS)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil pirrolizidina [(+)-7a-*epi*-hiacintacina A₁ 20]

El compuesto **171** (120 mg, 0.34 mmol) se disuelve en MeOH (15 mL), se le añade HCl concentrado (cinco gotas) y se hidrogena a 60 psi sobre Pd-C 10% (50 mg) durante 20 h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutralizan con Amberlita IRA-400 (OH⁻). El disolvente se evapora y el residuo obtenido se retiene en una columna DOWEX 50Wx8 (200-400 mesh). La columna se lava sucesivamente con MeOH, agua y por último con una solución 4 N de NH₄OH, obteniéndose **20** (55mg, 93%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{27} +47$ (c 0.65, H₂O)

Datos de RMN:



¹H (500 MHz, MeOH-*d*₄): δ 3.88 (dd, 1H, $J_{1,2}=5.5$, $J_{2,3}=9.0$ Hz, H-2), 3.84 (dd, 1H, $J_{3,8}=4.1$, $J_{8,8'}=12.1$ Hz, H-8), 3.81 (dd, 1H, $J_{3,8'}=8.0$ Hz, H-8'), 3.76 (dd, 1H, H-1), 3.39 (dt, 1H, $J_{1,7a}=2.4$, $J_{7a,7}=J_{7a,7'}=7.9$ Hz, H-7a), 3.21 (dt, 1H, H-3), 2.91 (ddd, 1H, $J=2.1$, 9.0 Hz, H-5), 2.79 (dt, 1H, $J_{5,5'}=9.8$, $J=5.8$ Hz, H-5'), 2.14 (ddt, 1H, $J=2.5$, 7.6, $J_{7,7'}=12.6$ Hz, H-7), 1.87 (m, 1H, H-6), 1.69 (m, 1H, H-6') y 1.50 (ddt, 1H, $J=7.6$, $J=10.4$ Hz, H-7').

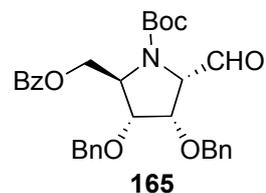
¹³C (100 MHz): δ 76.96 (C-1), 72.56 (C-2), 72.14 (C-7a), 67.11 (C-3), 60.89 (C-8), 49.00 (C-5), 30.90 (C-7) y 27.38 (C-6).

EM: m/z 173.1052 [M⁺]. Calculado para C₈H₁₅NO₃ 173.1050 (desviación +0.8 ppm).

4.2.4.- SÍNTESIS DE (+)-5,7a-DIEPI-HIACINTACINA A₆ (21)

4.2.4.1.- Síntesis de 4-[(3*E*,2'*S*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoil oximetil)-*N'*-(*terc*-butiloxicarbonil)pirrolidina-2'-il]but-3-en-2ona (172)

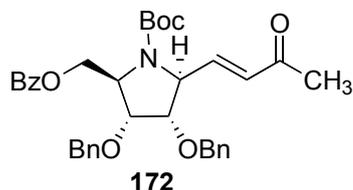
A una solución de **164** (785 mg, 1.44 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 mL) se añade tamiz molecular activado de 4Å (100 mg), NMO (250 mg, 2.15 mmol) y TPAP (100 mg) y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 90 min. La CCF (Et₂O-hexano, 3:1) muestra la ausencia de producto de partida y la presencia de un nuevo compuesto de mayor movilidad. La reacción se diluye con Et₂O (50 mL) y se filtra sobre silica gel y se lava con Et₂O. El filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo del aldehído **165** que se emplea directamente en la siguiente etapa.



A una solución del aldehído **165** en tolueno anhidro (20 mL) se añade acetilmetilentrifenilfosforano (685 mg, 2.15 mmol) y la mezcla se refluxe durante 8 h. La CCF (Et₂O-hexano, 3:1) indica la aparición de un nuevo compuesto de movilidad ligeramente menor. El disolvente se evapora y el residuo se soporta sobre silica gel y se columna (Et₂O-hexano, 1:5) para dar **172** (600 mg, 71% desde **164**) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{26} -30$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3063 y 3031 (aromáticos), 1722 y 1699 (BzO, cetona α,β -insaturada y >NBoc), 738 y 712 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.79 (d, 2H, $J_{o,m}=7.2$ Hz, H-orto, Bz), 7.49 (t, 1H, $J_{m,p}=7.2$ Hz, H-para, Bz), 7.32 (t, 2H, H-meta, Bz), 7.30–7.18 (m, 10H, 2Ph), 6.46 (dd, 1H, $J_{2',4'}=6.0$, $J_{3,4}=16$ Hz, H-4), 6.08 (d, 1H, H-3), 4.78–3.79 (4 m anchos, 10H, 2CH₂Ph y H-2',3',4',5',5''a,5''b), 2.00–1.90 (2 s anchos, 3H, H-1,1,1, dos rotámeros), 1.41 y 1.32 (2 s anchos, 9H, CMe₃, dos rotámeros).

¹³C (100 MHz): δ 197.75 (C-2), 166.10 (Bz), 155.07 (Boc), 145.91 y 144.15 (C-3,4), 81.09, 78.40, 76.92 y 76.20 (C-3',4', dos rotámeros), 71.96 (CH₂Ph), 63.10 (C-5''), 62.24 y 60.74 (C-2',5'), 28.0 (CMe₃) y 27.24 (C-1).

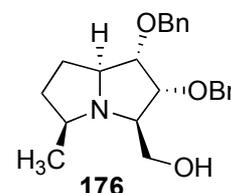
EM: m/z 608.2624 [M⁺+Na]. Calculado para C₃₅H₃₉NO₇Na 608.2621 (desviación +0.6 ppm).

4.2.4.2.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina (176)

El compuesto **172** (600 mg, 1.03 mmol) se disuelve en MeOH (20 mL) y se hidrogena con globo sobre Pd-C 10% (100 mg) durante 2 h. La reacción se filtra y se concentra una alícuota para confirmar (IR) la reducción del doble enlace conjugado. Se acidifica mediante la adición de HCl (0.2 mL) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 72 h. Se neutraliza mediante la adición de una disolución 2 N de MeONa/MeOH y se vuelve a hidrogenar con globo sobre Pd-C 10% (100 mg) durante 12 h. El catalizador se filtra, se evapora el disolvente y el residuo obtenido se purifica mediante columna (Et₂O-hexano, 1:1 → 2:1) para dar **176** (90 mg, 24% desde **172**) como un sirupo.

$[\alpha]_D^{24} +35$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3441 (OH), 3063, 3031, 736 y 697 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.36–7.26 (m, 10H, 2Ph), 4.79 y 4.57 (2 d, 2H, *J*=11.8 Hz, CH₂Ph), 4.60 y 4.58 (2 d, 2H, *J*=12.5 Hz, CH₂Ph), 4.20 (dd, 1H, *J*_{1,2}=6.0, *J*_{2,3}=3.7 Hz, H-2), 3.71 (dd, 1H, *J*_{3,8}=3.2, *J*_{8,8'}=11.0 Hz, H-8), 5.53 (m, 2H, H-1,8'), 3.16 (m, H-7a), 2.78 (s ancho, 1H, H-3), 2.56 (sex ancho, 1H, *J*_{5,6}=*J*_{5,6'}=6.0 Hz, H-5), 2.21 (m, 1H, H-6), 1.79 (m, 1H, H-7), 1.78 (m, 1H, H-6'), 1.44 (m, 1H, H-7') y 1.13 (d, 3H, *J*_{Me,5}=6.0 Hz, Me).

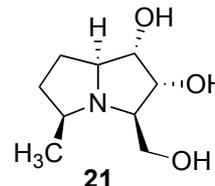
¹³C (100 MHz): δ 138.76, 128.55, 128.18 y 127.75 (CH₂Ph), 85.32 (C-2), 80.22 (C-1), 73.10 (CH₂Ph), 72.77 (C-7a), 72.05 (CH₂Ph), 67.7 (C-3), 61.93 (C-8), 54.91 (C-5), 37.34 (C-6), 25.37 (C-7) y 21.20 (Me).

EM: *m/z* 368.2227 [M⁺+H]. Calculado para C₂₃H₃₀NO₃ 368.2226 (desviación +0.4 ppm).

4.2.4.3.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7*a*-diepi-hiacintacina A₆, 21]

El compuesto **176** (70 mg, 0.19 mmol) se disuelve en MeOH (15 mL), se acidifica (cinco gotas de HCl concentrado) y se hidrogena a 60 psi sobre Pd-C 10% (50 mg) durante 48 h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutraliza con Amberlita IRA-400 (OH⁻). El disolvente se evapora y el residuo obtenido se retiene en una columna Dowex 50Wx8 (200-400 mesh). La columna se lava sucesivamente con MeOH, agua y una solución 1N NH₄OH para dar **21** (34 mg, 96%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{24} +35$ (*c* 1, H₂O)



Datos de RMN:

¹H (300 MHz, D₂O): δ 4.11 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{2,3}=6.2$ Hz, H-2), 3.82 (dd, 1H, $J_{3,8}=5.0$, $J_{8,8'}=11.7$ Hz, H-8), 3.71 (t ancho, 1H, H-1), 3.67 (dd, 1H, $J_{3,8}=6.2$ Hz, H-8'), 2.79 (dt, 1H, $J_{1,7a}=6.5$, $J_{7a,7a}=J_{7a,7b}=9.4$ Hz, H-7a), 2.59 (sex ancho, 1H, $J_{5,6a}=J_{5,6b}=J_{5,Me}=6.7$ Hz, H-5), 2.47 (m, 1H, H-3), 2.25 (dq ancho, 1H, $J_{6b,7a}=J_{6b,7b}=8.2$, $J_{6a,6b}=12.0$ Hz, H-6b), 1.81 (m, 1H, H-7b), 1.63 (m, 1H, H-6a), 1.41 (m, 1H, H-7a) y 1.12 (d, 3H, Me).

¹³C (100 MHz): δ 77.03 (C-2), 74.17 (C-7a), 70.90 (C-1), 69.87 (C-3), 61.88 (C-8), 56.20 (C-5), 35.98 (C-6), 23.28 (C-7) y 19.55 (Me).

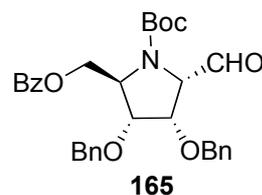
EM: *m/z* 210.1106 [M⁺+Na]. Calculado para C₉H₁₇NO₃Na 210.1103 (desviación +1.1 ppm).

4.2.5.- SÍNTESIS DE (+)-HIACINTACINA A₆ (16)

4.2.5.1.- Síntesis de 4-[3*E*,2'*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*]-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoi oximetil)-*N'*-(*terc*-butiloxicarbonil)pirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona (173)

A una solución de **164** (450 mg, 0.82 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (8.5 mL) se añade tamiz molecular de 4 Å (100 mg), NMO (145mg, 1.23 mmol), TPAP (72 mg) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 min. La CCF (Et₂O-hexano, 2:1) muestra la ausencia de producto de partida y la

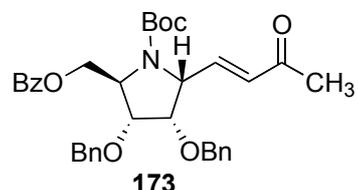
aparición de un nuevo producto de mayor movilidad. La reacción de diluye con Et₂O (5mL), se filtra sobre Silica gel 60 (Scharlau, 230-400 mesh) y se lava con Et₂O. El filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo del supuesto aldehído **165** que se emplea directamente en la siguiente etapa.



A una solución del aldehído **165** en tolueno anhidro (15 mL) se añade acetilmetilentrifenilfosforano (520 mg, 1.64 mmol) y la reacción se agita a 80° C durante 24 h. La CCF (Et₂O-hexano, 3:1) indica la desaparición del producto de partida. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se soporta sobre sílica gel y se columna (Et₂O-hexano, 1:1) para dar una mezcla de **172** (117 mg, 24% desde **164**) y del producto sin invertir **173** (188 mg, 40% desde **164**).

$[\alpha]_D^{28} +28$ (c 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3059 y 3032 (aromáticos), 1722, 1698 y 1676 (BzO, cetona a,b-insaturada y >NBoc), 737 y 711 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.91–7.26 (m, 15H, 3Ph), 6.95 (dd, 1H, $J_{2',4}=8.6$, $J_{3,4}=16.0$ Hz, H-4), 6.17 y 6.08 (2 d, 1H, H-3 dos rotámeros), 4.92–4.11 (m, 10H, 2CH₂Ph y H-2',3',4',5',5''a,5''b), 2.22–2.20 (2 s anchos, 3H, H-1,1,1, dos rotámeros), 1.47 y 1.39 (2 s anchos, 9H, CMe₃, dos rotámeros).

¹³C (100 MHz): δ 198.84 (C-2), 166.00 (Bz), 153.92 (Boc), 145.09 y 144.30 (C-3,4), 80.86, 79.65, 78.81 y 78.40 (C-3',4', dos rotámeros), 72.19 y 72.01 (2CH₂Ph), 63.19, 62.74, 61.13, 60.85, 60.68 y 59.88 (C-2',5',5'', dos rotámeros), 28.34 (CMe₃) y 26.15 (C-1).

EM: m/z 608.2617 [M⁺+Na]. Calculado para C₃₅H₃₉NO₇Na 608.2642 (desviación -4.1 ppm).

4.2.5.2.- Síntesis de (1S,2R,3R,5R,7aR)-1,2-bis(benciloxi)-3-(benzoiloxi metil)-5-metilpirrolizidina (**178**)

El compuesto **173** (94 mg, 0.16 mmol) se disuelve en MeOH (3 mL) y

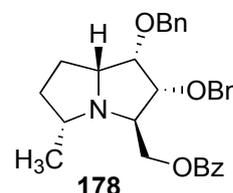
se hidrogena con globo sobre Pd-C 10% (30 mg) durante 3h. La reacción se filtra y se concentra hasta un residuo que se emplea directamente en la siguiente etapa.

A una solución en baño de hielo del residuo anterior en CH₂Cl₂ (1.2 mL) se adiciona ácido trifluoroacético (0.3 mL) y se deja en agitación durante 1.5 h. La CCF (Et₂O-hexano, 2:1) muestra la aparición de un nuevo producto de R_f= 0. Se evapora el disolvente y el residuo se codestila con tolueno hasta un nuevo residuo.

El residuo anterior se disuelve en MeOH anhidro (3 mL), se neutraliza con otra solución 2N MeONa/MeOH y se hidrogena sobre Pd-C (30 mg) a 55 psi durante 15h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y se evapora el disolvente soportando el residuo sobre sílica gel para su purificación mediante cromatografía (Et₂O-MeOH, 25:1) para dar **178** (16 mg, 23% desde **173**).

$[\alpha]_D^{27} +52$ (c 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3063 y 3026 (aromáticos) y 1719 (BzO).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.91– 7.85 (2 m, 15H, 3Ph), 4.67 y 4.55 (2 d, 2H, $J=11.7$ Hz, CH₂Ph), 4.53 y 4.45 (2 d, 2H, $J=11.6$ Hz, CH₂Ph), 4.47 (dd, 1H, $J_{3,8}=4.3$, $J_{8,8'}=10.8$ Hz, H-8), 4.31 (dd, 1H, $J_{3,8'}=7.1$ Hz, H-8'), 3.99 (dd, 1H, $J_{1,2}=3.7$, $J_{2,3}=7.9$ Hz, H-2), 3.90 (t, 1H, $J_{7,7a}=4.1$, H-1), 3.84 (m, 1H, H-7a), 3.61 (dt, 1H, H-3), 3.51 (m, 1H, H-5), 2.06–1.95 (m, 2H, H-6,7), 1.66–1.58 (m, 2H, H-6',7'), 1.14 (d, 3H, $J_{\text{Me},5}=6.7$ Hz, Me).

¹³C (100 MHz): δ 166.37 (CO), 138.31, 137.61, 132.86, 130.84, 129.59, 127.81, 127.69, 83.64 (C-2), 75.51 (C-1), 73.28 y 72.70 (2CH₂Ph), 66.51 y 66.47 (C-7a y C-8), 57.95 (C-3), 56.40 (C-5), 34.20 (C-6), 22.54 (C-7) y 16.13 (Me).

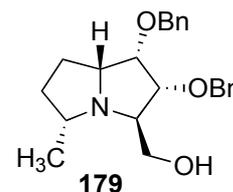
EM: m/z 472.2476 [M⁺+H]. Calculado para C₃₀H₃₄NO₄ 472.2488 (desviación –2.4 ppm).

4.2.5.3- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,7*aR*)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina (**179**)

A una solución de **178** (23 mg, 0.05 mmol) en MeOH anhidro (1.5 mL) se adiciona otra solución 2N MeONa/MeOH (75µL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutraliza con AcOH, se evapora el disolvente y se obtiene un residuo que se retiene en una columna Dowex 50Wx8 (200-400 mesh). La columna se lava sucesivamente con MeOH, agua y por último con una solución 1 N de NH₄OH para dar **179** (10 mg, 56%).

$[\alpha]_D^{25}$ -37 (c 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3412 (OH).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.37–7.27 (2 m, 10H, 2Ph), 4.72 y 4.60 (2 d, 2H, *J*=11.5 Hz, CH₂Ph), 4.65 y 4.59 (2 d, 2H, *J*=11.5 Hz, CH₂Ph), 4.47 (dd, 1H, *J*_{3,8}=4.3, *J*_{8,8'}=10.8 Hz, H-8), 4.31 (dd, 1H, *J*_{3,8'}=7.1 Hz, H-8'), 3.99 (dd, 1H, *J*_{1,2}=3.9, *J*_{2,3}=7.9 Hz, H-2), 3.90 (t, 1H, *J*_{1,7a}=4.1, H-1), 3.84 (m, 1H, H-7a), 3.61 (dt, 1H, H-3), 3.51 (m, 1H, H-5), 2.06–1.95 (m, 2H, H-6,7), 1.66–1.58 (m, 2H, H-6',7'), 1.14 (d, 3H, *J*_{Me,5}=6.7 Hz, Me).

¹³C (100 MHz): δ 138.10, 137.82, 128.02, 127.98, 127.60, 127.55, 127.49 y 127.41 (CH₂Ph), 80.99 (C-2), 75.74 (C-1), 73.22 y 72.28 (2CH₂Ph), 67.88 (C-7a), 65.46 (C-8), 61.65 (C-3), 59.05 (C-5), 33.65 (C-6), 22.82 (C-7) y 14.03 (Me).

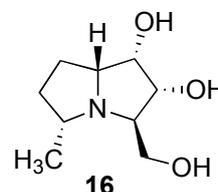
EM: *m/z* 368.2229 [M⁺+H]. Calculado para C₂₃H₃₀NO₃ 368.2229 (desviación +0.8 ppm).

4.2.5.4.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina [(+)-hiacintacina A₆, **16**]

El compuesto **179** (9 mg, 0.024 mmol) se disuelve en MeOH (2.5 mL), se acidifica (tres gotas de HCl concentrado) y se hidrogena sobre Pd-C 10% (10 mg) a 70 psi durante 24 h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutralizan con Amberlita IRA-400 (OH⁻) y se

concentran hasta un residuo que se retiene en una columna Dowex 50Wx8 (200-400 mesh). La columna se lava sucesivamente con MeOH, agua y una solución al 10% de NH₃ para dar **16** (4 mg, 87%).

$[\alpha]_D^{25} +15.1$ (*c* 0.17, H₂O) [lit.^{25a} $[\alpha]_D^{26} +16.3$ (*c* 0.22, H₂O)]



Datos de RMN:

¹H (400 MHz, H₂O): δ 4.19 (m, 2H, H-1,2), 3.87 (m, 2H, H-7a,8), 3.80 (dd, 1H, *J*_{3,8}=4.8, *J*_{8,8'}=12.0 Hz, H-8'), 3.57 (m, 1H, H-5), 3.36 (dt ancho, 1H, *J*_{2,3}=8.2, *J*_{3,8}=4.6 Hz, H-3), 2.09 (m, 2H, H-6,7), 1.83 (m, 2H, H-6',7') y 1.30 (d, 3H, *J*=6.8 Hz, Me).

¹³C (100 MHz): δ 74.34 (C-2), 72.92 (C-1), 72.00 (C-7a), 64.36 (C-8), 63.20 (C-3), 59.00 (C-5), 35.50 (C-6), 25.17 (C-7) y 16.30 (Me).

EM: *m/z* 210.1095 [M⁺+Na]. Calculado para C₉H₁₇NO₃Na 210.1106 (desviación -5.2 ppm).

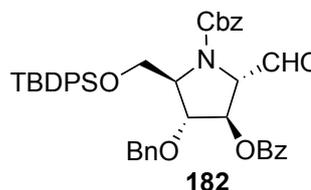
4.2.6.- SÍNTESIS DE (-)-1-DIEPI-HIACINTACINA A₇ (22) Y (-)-HIACINTACINA A₇ (17)

4.2.6.1.- Síntesis de (E)-4-[(2'R,3'R,4'R,5'R)-4'-benciloxi-N-benciloxi carbonil-3'-benziloxi-5'-terc-butildifenilsiloximetil-pirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona (181)

A una solución de **141** (1.46 g, 2 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (20 mL) se adiciona tamiz molecular de 4Å activado (1 g), NMO (350 mg, 3 mmol), TPAP (100 mg) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF (Et₂O) muestra la ausencia de producto de partida y la aparición de un compuesto de mayor movilidad. La reacción se diluye con Et₂O (30 mL), se filtra sobre silica gel y se lava con Et₂O. El filtrado junto a los lavados se concentra hasta un residuo del aldehído **182** (1.29 g, 89%) que se emplea directamente en la siguiente etapa.

IR: ν_{\max}^{film} 3068 y 3032 (aromáticos), 1738 (CHO), 1724 y 1710 (C=O, Bz y Cbz), 740 y 700 cm⁻¹ (aromáticos).

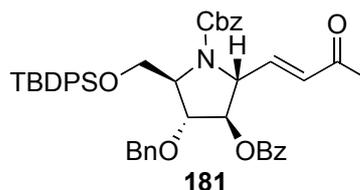
110



A una solución de **182** (1.29 g, 1.8 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se adiciona 1-trifenilfosforanilideno-2-propanona (1.6 g, 5 mmol) y la reacción se agita a 80° C toda lo noche. La CCF (Et₂O-hexano, 1:1) indica la aparición de un nuevo producto de movilidad ligeramente inferior. La reacción se filtra, se soporta sobre silica gel y se purifica mediante cromatografía (Et₂O-hexano, 2:3) obteniéndose **181** (1.21 mg, 78%) como un sirupo.

$[\alpha]_D^{28} +6$, $[\alpha]_{405}^{28} +22$ (c 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3069 y 3033 (aromáticos), 1710 y 1681 (C=O Bz, C=O cetona α,β insaturada y Cbz), 739 y 700 cm^{-1} (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.90-7.10 (3 m, 25H, 5 Ph), 6.80 y 6.72 (2 dd, 1H, $J_{2,4}=7.4$ y 7.8 Hz, H-4, dos rotámeros), 6.29 y 6.10 (2 d, 1H, $J_{3,4}=16.1$ Hz, H-3, dos rotámeros), 5.33 (d ancho, 1H, $J=5.1$ Hz, H-3'), 5.26 y 4.87 (2 d, 2H, $J=12.1$ Hz, CH₂Ph), 5.05 y 4.94 (2 d, 2H, $J=12.2$ Hz, CH₂Ph), 4.79-4.34 (2 m anchos, 5H, CH₂Ph y H-4', 5' a, 5' b, dos rotámeros), 4.31 y 4.11 (2 dd, 1H, $J=4.8, 9.5$ Hz, H-2', dos rotámeros), 3.67 y 3.62 (2 t anchos, 1H, $J=10.2$ Hz, H-5', dos rotámeros), 2.20 y 2.02 (2 s anchos, 3H, H-1,1,1, dos rotámeros), 1.03 y 0.97 (2 s, 9H, CMe₃, dos rotámeros).

¹³C (100 MHz): δ 198.01 (C-2), 165.36 (COPh), 154.41 y 154.21 (CO, Cbz, dos rotámeros), 82.84, 82.10, 80.66 y 79.65 (C-3', 4', dos rotámeros), 71.74 y 71.60 (CH₂Ph, dos rotámeros), 67.40 (Cbz), 65.92 y 65.52 (C-2', 5'), 62.28 y 61.55 (C-5'', dos rotámeros), 27.23 (C-1), 26.92 (CMe₃) y 19.34 y 19.23 (CMe₃, dos rotámeros).

EM: m/z 790.3166 [M⁺+Na]. Calculado para C₄₇H₄₉NO₇SiNa 790.3176 (desviación +1.3 ppm).

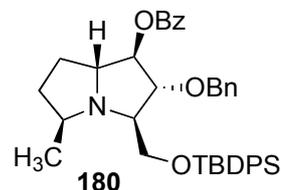
4.2.6.2.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,7aR)-(180) y (1R,2R,3R,5R,7aR)-2-benciloxi-1-benzoiloxi-3-terc-butildifenilsililoximetil-5-metilpirrolizidina (184)

El compuesto **181** (1.14 g, 1.48 mmol) se disuelve en MeOH anhidro

(30 mL) y se hidrogena sobre Pd-C 10% (200 mg) a 60 psi durante 24 h. La CCF (Et₂O-hexano, 2:1) indica la aparición de dos nuevos productos. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O-hexano, 1:2) para dar en primer lugar **180** (407 mg, 44%) como un sirupo.

$[\alpha]_D^{27} -9$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3070 y 3048 (aromáticos), 1721 (C=O, Bz), 739 y 701 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.98-7.29 (5 m, 20H, 4Ph), 5.37 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{1,7a}=2.8$ Hz, H-1), 4.84 y 4.62 (2 d, 2H, $J=12.1$ Hz, CH₂Ph), 4.35 (t, 1H, $J_{2,3}=2.8$ Hz, H-2), 3.76 (t, 1H, $J_{3,8}=J_{8,8'}=10.2$ Hz, H-8), 3.72 (dd, 1H, $J_{3,8}=6.3$ Hz, H-8'), 3.63 (dt, 1H, $J_{7,7a}=J_{7',7a'}=7.7$ Hz, H-7a), 3.30-3.25 (m, 1H, H-3), 3.24-3.16 (m, 1H, H-5), 2.21-2.13 (m, 1H, H-7), 2.04-1.91 (m, 2H, H-6,7'), 1.46-1.38 (m, 1H, H-6'), 1.04 (s, 9H, CMe₃) y 1.03 (d, 3H, $J_{5,Me}=6.0$ Hz, Me).

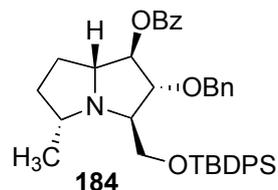
¹³C (100 MHz): δ 166.18 (COPh), 86.60 (C-2), 83.62 (C-1), 72.05 (CH₂Ph), 71.29 (C-3), 70.44 (C-7a), 66.15 (C-8), 63.18 (C-5), 34.30 (C-6), 30.80 (C-7), 27.00 (Me y CMe₃) y 21.90 (CMe₃).

EM: *m/z* 620.3190 [M⁺+H]. Calculado para C₃₉H₄₆NO₄Si 620.3196 (desviación +1.0 ppm).

En segundo lugar se obtiene **184** (360 mg, 40%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{27} -31$ (*c* 1.2)

IR: ν_{\max}^{film} 3070 y 3048 (aromáticos), 1720 (C=O, Bz), 736 y 709 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 8.10-7.32 (5 m, 20H, 4Ph), 5.53 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{1,7a}=1.7$ Hz, H-

1), 4.88 y 4.82 (2 d, 2H, $J=12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.42 (s ancho, 1H, H-2), 3.82 (dd, 1H, $J_{3,8}=6.0$ Hz, $J_{8,8'}=10.0$ Hz, H-8), 3.76 (m, 1H, H-7a), 3.74 (t, 1H, $J_{3,8}=10.0$ Hz, H-8'), 3.45 (ddd, 1H, $J_{2,3}=2.1$ Hz, H-3), 3.29 (dq, 1H, H-5), 2.17-1.98 (m, 2H, H-7,7'), 1.98-1.82 (m, 1H, H-6), 1.68-1.55 (m, 1H, H-6'), 1.23 (d, 3H, $J_{5,Me}=6.0$ Hz, Me) y 1.17 (s, 9H, CMe₃).

¹³C (75 MHz): δ 166.08 (COPh), 87.05 (C-2), 82.10 (C1), 72.03 (CH₂Ph), 70.11 (C7a), 67.02 (C-8), 64.59 (C-3), 59.18 (C-5), 31.69 (C-6), 28.95 (C-7), 27.12 (Me y CMe₃) y 19.47 (CMe₃).

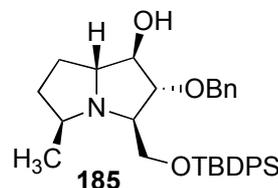
EM: m/z 642.3018 [M⁺+H]. Calculado para C₃₉H₄₅NO₄SiNa 642.3016 (desviación -0.4 ppm).

4.2.6.3.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,7aR)-2-benciloxi-3-terc-butildifenilsilil oximetil-1-hidroxi-5-metilpirrolizidina (185)

A una solución en baño de hielo de **180** (580 mg, 0.94 mmol) en MeOH anhidro (10 mL) se añade otra solución 1M de MeONa/MeOH (0.5 mL), se deja alcanzar a temperatura ambiente y se agita durante 12 h. La CCF (Et₂O-hexano, 2:1) muestra la aparición de un nuevo producto de menor movilidad. La reacción se neutraliza con ácido acético, se evapora el disolvente y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O-hexano, 2:1 → Et₂O) obteniéndose **185** (430 mg, 89%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{28} +14$ (c 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3319 (OH), 3070, 739 y 701 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (300 MHz): δ 7.78-7.26 (3 m, 15H, 3Ph), 4.65 y 4.59 (2 d, 2H, $J=11.9$ Hz, CH₂Ph), 4.09 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{1,7a}=3.7$ Hz, H-1), 3.97 (t, 1H, $J_{2,3}=3.9$ Hz, H-2), 3.86 (dd, 1H, $J_{3,8}=5.6$, $J_{8,8'}=10.5$ Hz, H-8), 3.80 (dd, 1H, $J_{3,8}=5.5$ Hz, H-8'), 3.68 (dt, 1H, $J_{7,7a}=J_{7',7a'}=7.8$ Hz, H-7a), 3.23 (dq, 1H, $J=6.4, 7.0$ Hz, H-5), 3.14 (q ancho, 1H, H-3), 2.18-2.01 (m, 2H, H-6,7), 1.87-1.74 (m, 1H, H-7'), 1.54-1.47 (m, 1H, H-6'), 1.15 (d, 3H, $J_{5,Me}=6.3$ Hz, Me) y 1.10 (s, 9H, CMe₃).

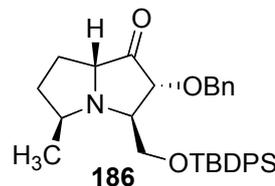
¹³C (75 MHz): δ 89.53 (C-2), 80.89 (C-1), 72.26 (CH₂Ph), 71.98 (C-3), 71.79

(C-7a), 66.75 (C-8), 64.03 (C-5), 33.87 (C-6), 29.68 (C-7), 27.08 (CMe₃), 21.29 (Me) y 19.39 (CMe₃).

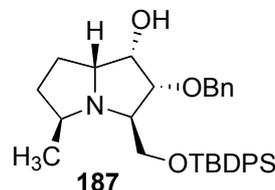
EM: m/z 516.2933 [M⁺+H]. Calculado para C₃₂H₄₂NO₃Si 516.2934 (desviación +0.1 ppm).

4.2.6.4.- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)- (188) y (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-2-benciloxi-1-hidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (189)

A una solución enfriada a -78°C de cloruro de oxalilo 2M (462 μL , 0.92 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (10 mL) se añade bajo argón y gota a gota dimetilsulfóxido (126 μL , 1.77 mmol) y la mezcla se agita a esta temperatura durante 30 min. Pasado este tiempo se añade una solución de **185** (400 mg, 0.78 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y se continúa agitando a -78°C durante otros 60 min. A continuación se añade TEA (322 μL , 2.3 mmol) y tras 2 h a -50°C , la CCF (Et₂O) muestra un compuesto de mayor movilidad. Se deja que la reacción alcance la temperatura ambiente y se añade agua (15 mL), separando la fase acuosa y extrayendo ésta a continuación con CH₂Cl₂. Las extracciones orgánicas se unen, se lavan con salmuera y se concentran hasta un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna (Et₂O) para dar la correspondiente 1-pirrolizidona intermedia **186** (360 mg, 90 %) ($\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1755 cm⁻¹ (C=O)).



La cetona anterior se disuelve en MeOH anhidro (20 mL), se enfría en un baño de hielo y se añade poco a poco NaBH₄ (41 mg, 1.1 mmol) durante 30 min. La CCF (AcOEt) muestra dos nuevos productos de mayor polaridad y la desaparición del material de partida. La reacción se neutraliza con ácido acético, se concentra y el residuo obtenido se purifica mediante cromatografía (Et₂O-hexano, 1:1) para dar **185** (100 mg, 29%) y **187** (160 mg, 46%) que posteriormente se transforman por separado en sus correspondientes derivados *O*-desililados.

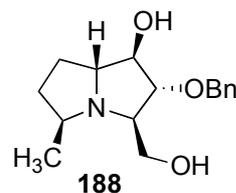


El compuesto **185** (100 mg, 0.19 mmol) se disuelve en THF (10 mL), se le añade TBAF·3H₂O (68 mg, 0.21 mmol) y se agita a temperatura ambiente. Después de 12 h la CCF (AcOEt) muestra un compuesto de menor movilidad y la ausencia de producto de partida. La reacción se soporta y se purifica mediante cromatografía (Et₂O → Et₂O-MeOH, 3:1) para dar **188** (45

mg, 85%).

$[\alpha]_D^{26} +26$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3340 (OH), 737 y 698 cm^{-1} (aromáticos).



Datos de RMN:

^1H (400 MHz): δ 7.34-7.28 (m, 5H, Ph), 5.05 (s ancho, 2H, OH-1,8), 4.68 y 4.58 (2 d, 2H, $J=11.6$ Hz, CH_2Ph), 4.04 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{1,7a}=3.6$ Hz, H-1), 3.94 (t, 1H, $J_{2,3}=3.6$ Hz, H-2), 3.77-3.55 (m, 3H, H-7a,8,8'), 3.20-3.10 (m, 2H, H-3,5), 2.20-2.12 (m, 1H, H-7), 2.02-1.95 (m, 1H, H-6), 1.82-1.72 (m, 1H, H-7'), 1.57-1.46 (m, 1H, H-6') y 1.19 (d, 3H, $J_{5,\text{Me}}=6.3$ Hz, Me).

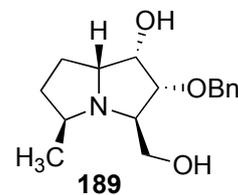
^{13}C (100 MHz): δ 138.14, 128.76, 128.11 y 127.84 (Ph), 89.03 (C-2), 80.54 (C-1), 72.77 (C-7a), 72.59 (CH_2Ph), 71.29 (C-3), 64.28 (C-5), 61.82 (C-8), 34.14 (C-6), 30.33 (C-7) y 20.01 (Me).

EM: m/z 277.1666 [M^+]. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ 277.1678 (desviación – 4.3 ppm).

El compuesto **187** (160 mg, 0.31 mmol) se disuelve en THF (10 mL), se le añade TBAF·3H₂O (110 mg, 0.34 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. La CCF (AcOEt) muestra la ausencia de producto de partida y la aparición de un nuevo producto de mayor polaridad. La reacción se soporta y se purifica mediante cromatografía ($\text{Et}_2\text{O} \rightarrow \text{Et}_2\text{O}-\text{MeOH}$, 3:1) para dar **189** (56 mg, 65%).

$[\alpha]_D^{25} +57$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3401 (OH), 737 y 698 cm^{-1} (aromáticos).



Datos de RMN:

^1H (400 MHz): δ 7.38-7.30 (m, 5H, Ph), 4.60 (s, 2H, CH_2Ph), 4.05 (dd, 1H, $J_{1,2}=3.6$ Hz, $J_{2,3}=8.8$ Hz, H-2), 3.89 (t, 1H, $J_{1,7a}=3.2$ Hz, H-1), 3.64 (dd, 1H, $J_{3,8}=3.6$ Hz, $J_{8,8'}=10.8$ Hz, H-8), 3.58-3.53 (m, 2H, H-7a,8'), 2.95-2.86 (2 m, 2H, H-3,5), 2.36 (s ancho, 1H, OH), 2.18-2.10 (m, 1H, H-7), 2.04-1.97 (m,

1H, H- 6), 1.78-1.71 (m, 1H, H-7'), 1.55-1.45 (m, 1H, H-6'), 1.06 (d, 3H, $J_{5,Me}=6.0$ Hz, Me).

^{13}C (100 MHz): δ 137.75, 128.86, 128.42 y 128.10 (Ph), 84.03 (C-2), 73.26 (CH₂Ph), 70.00 (C-1), 67.84 y 67.49 (C-3,7a), 63.14 (C- 5), 60.85 (C-8), 36.19 (C-6), 23.15 (C-7) y 21.55 (Me).

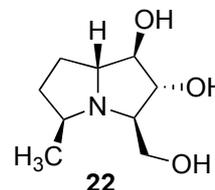
EM: m/z 277.1667 [M^+]. Calculado para C₁₆H₂₃NO₃ 277.1678 (desviación - 4.0 ppm).

4.2.6.5.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S7aR)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(*-*)-1-*epi*-hiacintacina A₇, 22]

Una solución de **188** (35 mg, 0.126 mmol) en MeOH (10 mL) se acidifica (HCl concentrado) y se hidrogena sobre Pd-C 10% (40 mg) a 70 psi durante 12 h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutralizan con Amberlita IRA-400 (OH⁻) y se concentran para dar **22** (15 mg, 63%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{29}$ -162 (c 0.5 H₂O)

Datos de RMN:



1H (500 MHz, MeOH- d_4): δ 3.85 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{2,3}=7.4$ Hz, H-2), 3.69 (t, 1H, $J_{1,7a}=7.4$ Hz, H-1), 3.66 (dd, 1H, $J_{3,8}=4.3$ Hz, H-8), 3.59 (dd, 1H, $J_{3,8'}=5.2$ Hz, $J_{8,8'}=11.1$ Hz, H-8'), 3.30 (q, 1H, $J_{7,7a}=J_{7',7a'}=7.4$ Hz, H-7a), 3.04 (sex ancho, 1H, $J_{5,6}=J_{5,6'}=J_{5,Me}=6.3$ Hz, H-5), 2.72 (dt, 1H, H-3), 2.09 (ddt, 1H, $J=4.8, 7.4, 12.5$ Hz, H-7), 2.01 (ddt, 1H, $J=5.6, 7$ Hz, H-6), 1.75 (m, 1H, H-7'), 1.48 (dq ancho, 1H, $J=8.5, 12.4$ Hz, H-6') y 1.10 (d, 3H, Me).

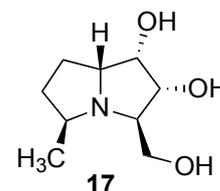
^{13}C (125 MHz): δ 85.74 (C-1), 83.06 (C-2), 75.00 (C-3), 72.41 (C-7a), 67.28 (C-5), 66.51 (C-8), 37.48 (C-6), 33.27 (C-7) y 23.87 (Me).

EM: m/z 187.1199 [M^+]. Calculado para C₉H₁₇NO₃ 187.1208 (desviación -4.8 ppm).

4.2.6.6.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(*-*)-hiacintacina A₇, 17]

Una solución de **189** (45 mg, 0.16 mmol) en MeOH (10 mL) se acidifica (HCl concentrado) y se hidrogena sobre Pd-C 10% (40 mg) a 70 psi durante 12 h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutralizan con Amberlita IRA-400 (OH⁻) y se concentran para dar **17** (23 mg, 76%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{29} +36.4$ (*c* 1, MeOH), $[\alpha]_D^{28} -34$ (*c* 1, H₂O) [lit.^{25a}
 $[\alpha]_D -51.8$ (*c* 0.45, H₂O)]



Datos de RMN:

¹H (500 MHz, MeOH-*d*₄): δ 4.10 (dd, 1H, *J*_{1,2}=3.8 Hz, *J*_{2,3}=9.3 Hz, H-2), 3.95 (t, 1H, *J*_{1,7a}=3.6 Hz, H-1), 3.92 (m, 1H, H-7a), 3.85 (dd, 1H, *J*_{3,8}=3.7 Hz, H-8), 3.73 (dd, 1H, *J*_{3,8'}=4.8 Hz, *J*_{8,8'}=11.6 Hz, H-8'), 3.32 (m, 1H, H-5), 3.13 (m, 1H, H-3), 2.29 (m, 1H, H-7a), 2.17 (m, 1H, H-6a), 1.91 (m, 1H, H-7b), 1.67 (m, 1H, H-6b) y 1.29 (d, 3H, *J*_{5,Me}=6.4 Hz, Me).

¹³C (125 MHz): δ 78.78 (C-2), 75.08 (C-1), 73.71 (C-3), 72.38 (C-7a), 69.55 (C-5), 63.88 (C-8), 38.43 (C-6), 25.94 (C-7) y 21.20 (Me).

EM: *m/z* 187.1214 [M⁺]. Calculado para C₉H₁₇NO₃ 187.1208 (desviación +3 .2 ppm).

4.2.7.- SÍNTESIS DE (+)-7a-DIEPI-HIACINTACINA C₁ (23)

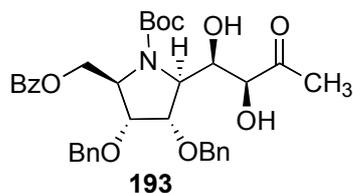
4.2.7.1.- Síntesis de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-*N*-*tert*-butiloxicarbonil-2-[(1'*R*,2'*S*)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil]pirrolidina (193)

A una solución de **172** (663 mg, 1.13 mmol) en una mezcla acetona/H₂O 8:1 (13.5 mL), se añade NMO (266 mg, 2.27 mmol) y otra solución al 1% de Os₄O en H₂O (1.5 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 7 h. La CCF (Et₂O:hexano, 4:1) muestra la aparición de un nuevo producto de menor movilidad. La mezcla se concentra hasta un residuo

que se purifica mediante cromatografía (Et₂O:hexano, 2:3 → 3:1) para dar **193** (498, mg, 71%).

$[\alpha]_D^{25} +50$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3378 (OH), 1720 y 1666 cm⁻¹ (C=O)



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.93–7.23 (m, 15H, 3Ph), 5.30 (s ancho, 1H, OH), 4.87 y 4.76 (2 d, 2H, *J*=12.2 Hz, CH₂Ph), 4.61 y 4.56 (2 d, 2H, *J*=12.1 Hz, CH₂Ph), 4.40–4.30 (m, 3H), 4.23–4.19 (m, 2H), 4.15–4.10 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 3.25 (s ancho, 1H, OH), 2.13, (s, 3H, MeCO) y 1.52 (s, 9H, CMe₃).

¹³C (100 MHz): δ 209.97 (C–3'), 166.52 (C=O, Bz), 157.31 (C=O, Boc), 137.85, 137.39, 133.53, 129.92, 128.68, 128.16 (Ph), 82.82 (CMe₃), 76.77 y 76.24 (C–3,4), 75.21 y 72.01, (C–1',2'), 64.79 y 60.62 (C–2,5), 72.11 y 71.36 (2 CH₂Ph), 62.00 (CH₂OBz), 28.53 (CMe₃), y 27.49 (C–4').

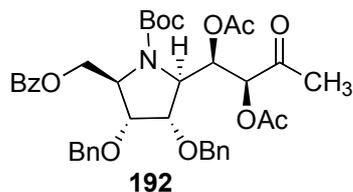
EM: *m/z* 642.2684 [M⁺+Na]. Calculado para C₃₅H₄₁NO₉Na 642.2679 (desviación +0.8 ppm).

4.2.7.2.- Síntesis de (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*)-1',2'-diacetiloxi-3'-oxobutil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-*N*-*tert*-butiloxicarbonil pirrolidina (**192**)

El compuesto **193** (450 mg, 0.727 mmol) se disuelve en piridina anhidra (7 mL) y a la solución resultante se le añade anhídrido acético (0.275 mL, 2.91 mmol), DMAP (cat.) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF (Et₂O-hexano, 4:1) indica la aparición de un nuevo producto de mayor movilidad. Se añade MeOH (2 mL), se agita durante 10 min, se soporta sobre sílica gel y se columna (Et₂O-hexano, 1:2 → 4:1) obteniéndose **192** (440 mg, 86%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_D^{25} +46$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 1749, 1722 y 1666 cm⁻¹ (C=O)



Datos de RMN:

^1H (400 MHz): δ 8.01–7.22 (m, 15H, 3Ph), 5.27 y 5.06 (H–1',2'), 4.73 (m, 2H), 4.53–4.50 (m, 3H), 4.36 (m, 3H), 4.15 y 3.76 (2 m, 2H), 2.23, 1.99 y 1.82 (3s, 9H, 3MeCO) y 1.48 (s, 9H, CMe₃).

^{13}C (100 MHz): δ 202.64 (C–3'), 173.17 y 172.52 (2 C=O, Ac), 166.52 (C=O, Bz), 156.01 (C=O, Boc), 137.85, 137.39, 133.53, 129.92, 128.68, 128.16 (Ph), 82.82 (CMe₃), 76.77, 76.24, 75.21 y 72.01 (C–3,4,1',2'), 72.11 y 71.36 (2 CH₂Ph), 64.79 y 60.62 (C–2,5), 62.00 (CH₂OBz), 28.53 (CMe₃), 27.49 (C–4'), 20.68 y 20.49 (2 CH₃CO₂).

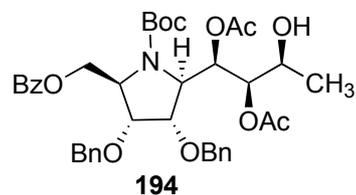
EM: m/z 726.2885 [M⁺+Na]. Calculado para C₃₉H₄₅NO₁₁Na 726.2890 (desviación –0.7 ppm).

4.2.7.3.- Síntesis de (2S,3S,4R,5R)-2-[(1'R,2'R,3'S)-1',2'-diacetiloxi-3'-hidroxibutil]-3,4-dibencil-5-(benzoiloximetil)-N-terc-butiloxicarbonilpirrolidina (194) y (2S,3S,4R,5R)-2-[(1'R,2'R,3'R)-1',2'-diacetiloxi-3'-hidroxibutil]-3,4-dibencil-5-(benzoiloximetil)-N-terc-butiloxicarbonil pirrolidina (195)

A una solución enfriada en baño de hielo de **192** (895 mg, 1.27 mmol) en MeOH anhidro (6 mL) se añade en porciones NaBH₄ (57.7 mg, 1.53 mmol) y la mezcla se agita durante 1.5 h. La CCF (Et₂O-hexano, 7:1) muestra dos nuevos productos de menor movilidad. La reacción se neutraliza con AcOH, se soporta sobre silica gel y se columna (Et₂O-hexano, 1:1) para dar en primer lugar **194** (220 mg, 25%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} +54$ (*c* 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3407 (OH), 1738, 1722 y 1673 cm⁻¹ (C=O)

**Datos de RMN:**

^1H (400 MHz): δ 7.88–7.17 (m, 15H, 3Ph), 4.98–4.92 (m, 2H), 4.70 y 4.47 (2 d, 2H, $J=12.5$ Hz, CH₂Ph), 4.61–4.55 (m, 2H), 4.56 y 4.34 (2 d, 2H, $J=11.3$ Hz, CH₂Ph), 4.41–4.37 (m, 1H), 4.12–4.07 (m, 2H), 3.66 (d ancho, 1H), 3.36 (m, 1H), 1.98 (s, 6H, 2MeCO), 1.51 (s, 9H, CMe₃), 0.60 (d, 3H, $J=6.5$ Hz, H–

4',4',4').

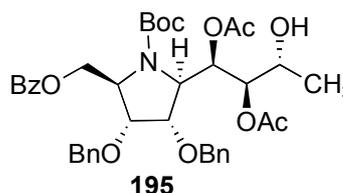
^{13}C (100 MHz): δ 170.77 y 170.30 (2 C=O, Ac), 166.10 (C=O, Bz), 157.64 (C=O, Boc), 137.33, 137.14, 133.34, 129.66, 128.41, 128.37, 128.14, 128.05 (Ph), 82.53 (CMe₃), 76.58, 73.48, 71.77, 71.02, 70.48 (C-1',2',3',3,4), 72.31 y 70.76 (2 CH₂Ph), 61.48 y 60.40 (C-2,5), 61.62 (CH₂OBz), 28.17 (CMe₃), 21.25 y 20.84 (2 CH₃CO₂) y 16.40 (C-4').

EM: m/z 728.3043 [M⁺+Na]. Calculado para C₃₉H₄₇NO₁₁Na 728.3047 (desviación -0.5 ppm).

En segundo lugar se obtiene **195** (198 mg, 22%) como un sirupo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{26}$ -12 (*c* 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3474 (OH), 1750, 1724 y 1701 cm⁻¹ (C=O)



Datos de RMN:

^1H (400 MHz): δ 7.93–7.19 (m, 15H, 3Ph), 5.67 (d ancho, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.18 (d ancho, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.69–3.84 (m, 9H), 1.99, 1.97, 1.91 y 1.89 (4 s, 6H, 2MeCO, 2 rotámeros), 1.44 y 1.34 (2 s, 9H, CMe₃, 2 rotámeros), 1.08 (m, 3H, H-4',4',4'; 2 rotámeros).

^{13}C (100 MHz): δ 170.77 y 169.53 (2 C=O, Ac), 166.23 (C=O, Bz), 155.48 y 154.72 (C=O, Boc, 2 rotámeros), 136.93, 133.28, 129.80, 129.72, 128.47, 128.34, 128.14, 128.05 (Ph), 81.77 (CMe₃), 78.17, 75.05, 73.91, 70.03, 66.03 (C-1',2',3',3,4), 72.41, 71.86, 71.79 y 71.02 (2 CH₂Ph, 2 rotámeros), 63.12, 62.97 (CH₂OBz, 2 rotámeros), 62.98 y 60.03 (C-2,5), 28.25 y 28.16 (CMe₃, 2 rotámeros), 20.73 (2 CH₃CO₂) y 16.83 (C-4').

EM: m/z 728.3054 [M⁺+Na]. Calculado para C₃₉H₄₇NO₁₁Na 728.3047 (desviación +1.0 ppm).

4.2.7.4.- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*,3'*S*)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-*N*-terc-butil oxicarbonilpirrolidina (**190**)

A una solución enfriada en baño de hielo de **194** (0.204 g, 0.29 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (7 mL) se adiciona Et₃N (81 μ L, 0.58 mmol) y MsCl (33

μL , 0.43 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF (Et_2O -hexano, 7:1) muestra un nuevo producto de menor movilidad. Se añade MeOH (1 mL) y después de 15 min se soporta sobre silica gel y se columna (Et_2O -hexano, 2:3 \rightarrow 1:1 \rightarrow Et_2O) para dar **190** (171 mg, 75%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} -39$ (*c* 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1744, 1723 y 1701 cm^{-1} (C=O)

Datos de RMN:

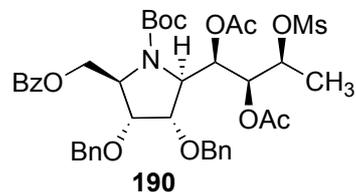
^1H (400 MHz): δ 8.01–7.25 (m, 15H, 3Ph), 6.01, 5.25, 5.14 y 4.93 (4 m, 4H), 4.71–3.93 (m, 9H), 3.05 (s, 3H, OMs), 2.19, 2.14, 2.11, 2.02 (4 s, 6H, 2MeCO, 2 rotámeros), 1.48 y 1.38 (2 s, 9H, CMe₃, 2 rotámeros), 1.20 y 1.04 (2 m, 3H, H–4', 4', 4', 2 rotámeros).

^{13}C (100 MHz): δ 170.85 y 169.57 (2 C=O, Ac), 166.12 (C=O, Bz), 158.67 y 154.66 (C=O, Boc, 2 rotámeros), 137.41, 137.02, 133.28, 129.72, 128.49, 128.28, 128.07 (Ph), 81.67 (CMe₃), 81.35, 80.71, 76.90, 75.48, 75.20, 73.71, 68.51, 68.12, 67.66 (C–1', 2', 3', 3, 4 2 rotámeros), 72.28 y 71.42 (2 CH₂Ph), 63.28 (CH₂OBz), 60.73 y 59.80 (C–2, 5), 38.77 (OMs), 28.17 (CMe₃), 21.08 (2 CH₃CO₂) y 16.41 (C–4').

EM: m/z 806.2820 [M^+Na]. Calculado para C₄₀H₄₉NO₁₃SNa 806.2822 (desviación –0.2 ppm).

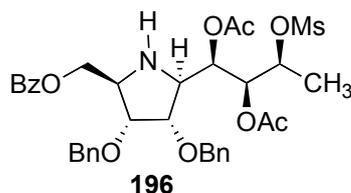
4.2.7.5.- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*,3'*S*)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metansulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)pirrolidina (**196**)

A una solución enfriada en baño de hielo de **190** (180 mg, 0.23 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (3.5 mL) se añade lentamente ácido trifluoroacético (3.5 mL) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 60 min. La CCF (Et_2O -hexano, 7:1) indica la aparición de un nuevo producto de menor movilidad. El disolvente se evapora y el residuo se codestila con tolueno hasta un nuevo residuo que se soporta sobre silica gel y se columna (Et_2O -hexano, 2:1) para dar **196** (130 mg, 83%).



$[\alpha]_D^{29} +39$ (*c* 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3381 (NH), 1743 y 1721 cm^{-1} (C=O)



Datos de RMN:

^1H (500 MHz): δ 7.98–7.23 (m, 15H, 3Ph), 5.04–4.98 (m, 2H, H-2',3'), 4.88 (d ancho, 1H, $J_{2,1'}=8.4$ Hz, H-1'), 4.53 (s, 2H, CH₂Ph), 4.47 y 4.45 (2 d, 2H, $J=11.6$ Hz, CH₂Ph), 4.37 (dd, 1H, $J_{5'a,5'b}=11.4$, $J_{5,5'a}=5.2$ Hz, H-5'a), 4.17 (dd, 1H, $J_{5,5'b}=5.1$ Hz, H-5'b), 3.92 (t, 1H, $J_{3,4}=J_{2,3}=4.8$ Hz, H-3), 3.82 (m, 2H, H-4,5), 3.63 (dd, 1H, H-2), 3.07 (s, 3H, OMs), 2.04 y 1.92 (2 s, 6H, 2MeCO) y 1.06 (d, 3H, $J_{3',4'}=6.0$ Hz, H-4',4'',4''').

^{13}C (125 MHz): δ 170.48 y 169.98 (2 C=O, Ac), 166.30 (C=O, Bz), 137.67, 137.55, 132.96, 130.00, 129.60, 128.35, 128.12, 128.00, 127.83 (Ph), 81.11, 78.49 y 78.08 (C-3',3,4), 72.77 (C-2'), 68.82 (C-1'), 71.90 y 71.53 (2 CH₂Ph), 66.06 (CH₂OBz), 58.66 y 58.54 (C-2,5), 38.71 (OMs), 21.17 y 20.81 (2 CH₃CO₂) y 16.93 (C-4').

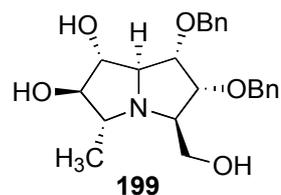
EM: m/z 706.2304 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. Calculado para C₃₅H₄₁NO₁₁SNa 706.2298 (desviación +0.8 ppm).

4.2.7.6.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (**199**)

A una solución de **196** (120 mg, 0.17 mmol) en THF anhidro (6 mL) se adiciona Et₃N (0.1 mL) y la reacción se calienta a reflujo durante 7 h. A continuación se trata con otra solución 2 M de MeONa en MeOH anhidro (1 mL) y se agita 1 h. La CCF (Et₂O-MeOH, 10:1) muestra la aparición de un nuevo compuesto. La reacción se soporta sobre sílica gel y se columna (Et₂O-MeOH, 8:1) para dar **199** (42 mg, 60%) como un sirupo.

$[\alpha]_D^{26} +25$ (*c* 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3378 cm^{-1} (OH)



Datos de RMN:

^1H (500 MHz): δ 7.36–7.26 (m, 10H, 2Ph), 4.63 y 4.49 (2 d, 2H, $J=11.70$ Hz, CH_2Ph), 4.58 y 4.52 (2 d, 2H, $J=11.8$ Hz, CH_2Ph), 3.98 (t, $J_{1,2}=J_{1,7a}=4.2$ Hz, H-1), 3.92 (dd, 1H, $J_{2,3}=7.0$ Hz, H-2), 3.81 (dd, 1H, $J_{8a,8b}=12.0$, $J_{3,8a}=4.2$ Hz, H-8a), 3.74 (dd, 1H, $J_{3,8b}=6.2$ Hz, H-8b), 3.56 (t, 1H, $J_{6,7}=J_{7,7a}=8.2$ Hz, H-7), 3.47 (t, 1H, $J_{5,6}=8.2$ Hz, H-6), 3.42–3.36 (m, 2H, H-3,7a), 3.06 (m, 1H, H-5), 1.21 (d, 3H, $J_{5,\text{Me}}=6.1$ Hz, Me).

^{13}C (125 MHz): δ 139.57, 129.30, 129.16, 128.66 (Ph), 83.79 (C-6), 81.10 (C-1), 80.01 (C-2,7), 73.00 y 72.27 (2 CH_2Ph), 71.69 (C-7a), 65.23 (C-3), 59.58 (C-8), 58.53 (C-5) y 19.33 (Me).

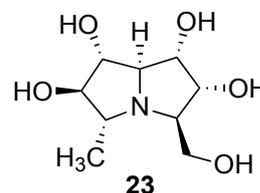
EM: m/z 422.1949 [M^+Na]. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Na}$ 422.1943 (desviación +1.4 ppm).

4.2.7.7.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2,6,7-tetrahydroxi-3-hidroximetil-5- metilpirrolizidina [(+)-7*a-epi*-hiacintacina **C**₁, **23**]

El compuesto **199** (40 mg, 0.10 mmol) se disuelve en MeOH (10 mL), se acidifica con HCl concentrado (cinco gotas) y se hidrogena a 70 psi sobre Pd-C 10% durante 24 h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutralizan con Amberlita IRA-400 (OH^-). La evaporación del disolvente da lugar a un residuo que se purifica con una resina Dowex 50Wx8 (200-400 mesh). La columna se lava sucesivamente con MeOH, agua y por último con una solución 1 N de NH_4OH para dar **23** (15 mg, 68%) como un sirupo viscoso e incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{29} +7$ (c 1, MeOH)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3384 cm^{-1} (OH)

**Datos de RMN:**

^1H (500 MHz, MeOH- d_4): δ 4.04 (dd, $J_{1,2}=4.7$, $J_{1,7a}=2.7$ Hz, H-1), 3.95 (dd, 1H, $J_{2,3}=7.9$ Hz, H-2), 3.86 (dd, 1H, $J_{8a,8b}=12.1$, $J_{3,8a}=3.7$ Hz, H-8a), 3.82 (dd, 1H, $J_{3,8a}=6.0$ Hz, H-8b), 3.61 (t, 1H, $J_{6,7}=J_{7,7a}=8.1$ Hz, H-7), 3.46 (t, 1H, $J_{5,6}=8.1$ Hz, H-6), 3.20 (dd, 1H, H-7a), 3.18 (m, 1H, H-3), 3.06 (m, 1H, H-5) y 1.24 (d, 3H, $J_{5,\text{Me}}=6.1$ Hz, Me).

^{13}C (125 MHz): δ 83.60 (C-6), 80.06 (C-7), 75.58 (C-1), 73.89 (C-7a), 73.51 (C-2), 66.42 (C-3), 59.78 (C-8), 58.56 (C-5) y 19.50 (Me).

EM: m/z 220.1186 [M^+H]. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_5$ 220.1185 (desviación +0.5 ppm).

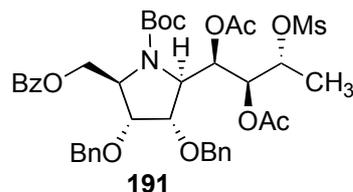
4.2.8.- SÍNTESIS DE (-)-5,7a-DIEPI-HIACINTACINA C_1 (24)

4.2.8.1.- Síntesis de (2R,3S,4R,5R)-2-[(1'R,2'S,3'R)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-N-terc-butiloxicarbonilpirrolidina (191)

A una solución enfriada en baño de hielo de **195** (0.19 mg, 0.27 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (4 mL) se adiciona Et_3N (75 μL , 0.54 mmol), MsCl (31 μL , 0.40 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h. La CCF (Et_2O -hexano, 7:1) muestra un nuevo compuesto de mayor movilidad. Se adiciona MeOH (1 mL) y después de 15 min. en agitación se soporta sobre sílica gel y se columna (Et_2O -hexano, 2:3 \rightarrow 3:1) para dar **191** (176 mg, 83%) como un sirupo incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ -6 (c 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 1753, 1721 y 1701 cm^{-1} (C=O)



Datos de RMN:

^1H (400 MHz): δ 7.92–7.18 (m, 15H, 3Ph), 5.76, 5.51, 5.27 y 4.96 (4 s anchos, 4H), 4.69–3.96 (m, 9H), 2.59 y 2.45 (2 s, 3H, OMs, 2 rotámeros), 2.10, 2.07, 2.04 y 2.02 (4 s, 6H, 2MeCO, 2 rotámeros), 1.52 y 1.40 (2 s, 9H, CMe_3 , 2 rotámeros) y 0.87 (m, 3H, H-4',4',4', 2 rotámeros).

^{13}C (100 MHz): δ 170.13 y 169.76 (2 C=O, Ac), 166.21 (C=O, Bz), 155.38 y 154.62 (C=O, Boc, 2 rotámeros), 137.16, 137.04, 136.67, 133.32, 129.72, 128.42, 128.12 (Ph), 82.17 y 81.18 (CMe_3 , 2 rotámeros), 77.42, 76.73, 76.25, 75.63, 73.63 (C-1',2',3',3,4), 71.82 y 71.09 (2 CH_2Ph), 68.63 y 60.20 (C-2,5), 63.18 y 62.91 (CH_2OBz , 2 rotámeros), 37.68 (OMs), 28.33 y 28.17 (CMe_3 , 2 rotámeros), 20.74 y 20.64 (2 CH_3CO_2) y 16.20 (C-4').

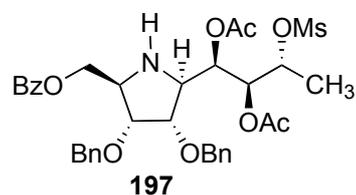
EM: m/z 806.2817 [M^+Na]. Calculado para $C_{40}H_{49}NO_{13}SNa$ 806.2822 (desviación -0.6 ppm).

4.2.8.2.- Síntesis de (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfonilo)butil]-3,4-dibenciloxipirrolidina-5-(benzoiloximetil) (197)

A una solución enfriada en baño de hielo de **191** (160 mg, 0.20 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL), se añade lentamente TFA (3 mL) y la reacción se deja agitando a temperatura ambiente durante 45 min. La CCF (Et_2O) muestra la aparición de un nuevo producto de menor movilidad. El disolvente se elimina y el residuo se codestila con tolueno hasta un nuevo residuo que se soporta sobre sílica gel y se columna (Et_2O -hexano, 2:1) para dar **197** (126 mg, 90%).

$[\alpha]_D^{27} +22$ (c 1)

IR: ν_{max}^{film} 3379 (NH), 1742 y 1721 cm^{-1} (C=O)



Datos de RMN:

1H (400 MHz): δ 7.92–7.15 (m, 15H, 3Ph), 5.20 (dd, 1H, $J_{2',3'}=6.5$, $J_{1',2'}=2.4$ Hz, H-2'), 5.08 (d ancho, 1H, $J_{2,1'}=8.0$ Hz, H-1'), 4.78 (quint, 1H, $J_{3',4'}=6.5$ Hz, H-3'), 4.47 y 4.40 (2 d, 2H, $J=12.0$ Hz, CH_2Ph), 4.38 y 4.31 (2 d, 2H, $J=11.4$ Hz, CH_2Ph), 4.30 (m, 1H, H-5'a), 4.20 (dd ancho, 1H, $J_{5',a,5',b}=7.9$, $J_{5',b}=5.9$ Hz, H-5'b), 3.90 (t ancho, 1H, $J_{3,4}=J_{4,5}=6.2$ Hz, H-4), 3.84 (m, 2H, H-3,5), 2.80 (s, 3H, OMs), 2.05 y 1.81 (2 s, 6H, 2MeCO) y 1.28 (d, 3H, H-4',4',4').

^{13}C (100 MHz): δ 170.80 y 170.66 (2 C=O, Ac), 166.22 (C=O, Bz), 137.37, 137.14, 133.15, 129.17, 128.44, 128.07, 127.91 (Ph), 78.97 (C-4), 77.53 (C-3), 77.48 (C-3'), 74.82 (C-2'), 72.47 (C-1'), 72.03 y 71.85 (2 CH_2Ph), 64.91 (CH_2OBz), 58.99 y 58.83 (C-2,5), 38.47 (OMs), 20.95 y 20.88 (2 CH_3CO_2) y 17.49 (C-4').

EM: m/z 706.2300 [M^+Na]. Calculado para $C_{35}H_{41}NO_{11}SNa$ 706.2298 (desviación $+0.3$ ppm).

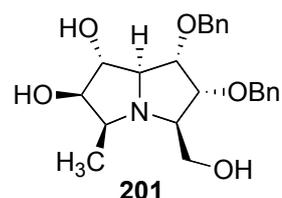
4.2.8.3.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (**201**)

A una solución de **197** (92 mg, 0.135 mmol) en THF anhidro (6 mL), se añade Et₃N (0.1 mL) y la reacción se calienta a reflujo durante 7 h. La CCF (Et₂O-hexano, 4:1) indica la presencia de dos nuevos productos. La reacción se trata con una solución 2 M de MeONa en MeOH (1 mL) y se agita durante 1 h más. La CCF (Et₂O-MeOH, 10:1) muestra un nuevo producto de mayor polaridad. La reacción se soporta sobre sílica gel y se columna (Et₂O-MeOH, 10:1 → 8:1) para dar **201** (36 mg, 67%) como un sirupo.

$[\alpha]_D^{28} +34$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3391 cm⁻¹ (OH)

Datos de RMN:



¹H (500 MHz): δ 7.36–7.26 (m, 10H, 2Ph), 4.73 y 4.55 (2 d, 2H, $J=11.90$ Hz, CH₂Ph), 4.65 y 4.62 (2 d, 2H, $J=11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.11 (dd, $J_{1,2}=3.2$, $J_{2,3}=6.1$ Hz, H-2), 3.95 (dd, 1H, $J_{5,6}=6.6$, $J_{6,7}=3.1$ Hz, H-6), 3.72 (dd, 1H, $J_{7,7a}=7.8$ Hz, H-7), 3.65 (dd, 1H, $J_{1,7a}=8.2$ Hz, H-1), 3.62 (dd, 1H, $J_{3,8}=3.1$, $J_{8,8'}=11.4$ Hz, H-8), 3.47 (d ancho, 1H, H-8'), 3.02 (t, 1H, H-7a), 2.87 (quint, 1H, $J_{5,Me}=6.6$ Hz, H-5), 2.79 (s ancho, 1H, H-3) y 1.07 (d, 3H, Me).

¹³C (125 MHz): δ 138.21, 128.49, 127.90, 128.82, (Ph), 84.72 (C-6), 83.48 (C-2), 79.94 (C-7), 79.27 (C-1), 74.31 (C-7a), 72.73 y 71.93 (2 CH₂Ph), 67.07 (C-3), 61.90 (C-8), 59.19 (C-5) y 14.18 (Me).

EM: m/z 422.1946 [M⁺+Na]. Calculado para C₂₃H₂₉NO₅Na 422.1943 (desviación +0.7 ppm).

4.2.8.4.- Síntesis de (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7*a*-diepi-hiacintacina C₁, **24**]

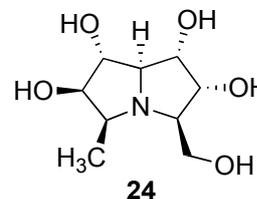
El compuesto **201** (52 mg, 0.13 mmol) se disuelve en MeOH (11 mL), se acidifica con HCl concentrado (cinco gotas) y se hidrogena a 70 psi sobre Pd-C 10% (50 mg) durante 24 h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutralizan con Amberlita IRA-400 (OH). El disolvente se evapora y se obtiene un residuo que se purifica con resina

Dowex 50Wx8 (200-400 mesh), que se lava sucesivamente con MeOH, agua y una solución 1 N de NH₄OH para dar **24** (20 mg, 70 %) como un sirupo incoloro viscoso.

$[\alpha]_D^{26} -47$ (*c* 1, MeOH)

IR: ν_{\max}^{film} 3375 cm⁻¹ (OH)

Datos de RMN:



¹H (500 MHz): δ 4.07 (dd, $J_{1,2}=6.5$, $J_{2,3}=3.8$ Hz, H-2), 3.88 (dd, 1H, $J_{5,6}=5.9$, $J_{6,7}=3.3$ Hz, H-6), 3.71 (m, 2H, H-1,7), 3.65 (d, 2H, $J_{3,8}=3.5$ Hz, H-8,8), 2.77 (quint, 1H, $J_{5,\text{Me}}=J_{5,6}=6.4$ Hz, H-5), 2.61 (t, 1H, $J_{7,7a}=J_{1,7a}=8.1$ Hz, H-7a), 2.48 (d ancho, 1H, H-3) y 0.92 (d, 3H, Me).

¹³C (125 MHz): δ 85.65 (C-6), 80.86 (C-1), 77.81 (C-2), 77.19 (C-7a), 72.68 (C-7), 70.76 (C-3), 63.10 (C-8), 60.97 (C-5) y 14.77 (Me).

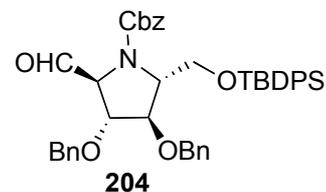
EM: m/z 220.1188 [M⁺+H]. Calculado para C₉H₁₈NO₅ 220.1185 (desviación +1.4 ppm).

4.2.9.- SÍNTESIS DE (+)-HIACINTACINA C₅ (**25**)

4.2.9.1.- Síntesis de (*E*)-4-[(2'*R*,3'*R*,4'*R*,5'*R*)-3',4'-dibenciloxi-*N*-benciloxicarbonil-5'-*terc*-butildifenilsililoximetilpirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona (**203**)

A una solución de **142** (1.01 g, 1.4 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 mL) se adiciona tamiz molecular de 4Å activado (200 mg), NMO (250 mg, 2.1 mmol), TPAP (100 mg) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La CCF (Et₂O-hexano, 3:2) muestra la ausencia de producto de partida y la aparición de un compuesto de mayor movilidad. La reacción se diluye con Et₂O (30 mL), se filtra sobre silica gel y se lava con Et₂O. El filtrado junto a los lavados se concentra hasta un residuo del aldehído **204** (955 mg, 95%) que se emplea directamente en la siguiente etapa.

IR: ν_{\max}^{film} 3063 y 3029 (aromáticos), 1735 (CHO),

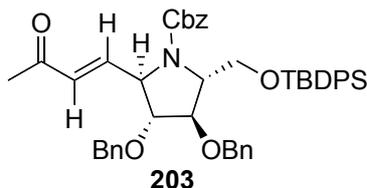


1724 (C=O, Cbz), 738 y 700 cm^{-1} (aromáticos).

A una solución de **204** (955 mg, 1.34 mmol) en tolueno anhidro (15 mL) se adiciona 1-trifenilfosforaniliden-2-propanona (1.35 g, 4.2 mmol) y la reacción se agita a 80° C toda lo noche. La CCF (Et₂O-hexano, 3:2) indica la aparición de un nuevo producto de movilidad ligeramente inferior. La reacción se filtra, se soporta sobre silica gel y se purifica mediante cromatografía (Et₂O-hexano, 1:1) obteniéndose **203** (870 mg, 86%) como un sirupo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{30} +8$, $[\alpha]_{405}^{30} +7$ (*c* 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3032 y 2930 (aromáticos), 1704 y 1677 (C=O Bz, C=O cetona α,β insaturada y Cbz), 770 y 738 cm^{-1} (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.73-7.12 (2 m, 25H, 5Ph), 6.69 (ddd, 1H, $J_{3,4}=16.1$, $J_{4,5}=7.7$ Hz, H-4, dos rotámeros), 6.04 (2 d, 1H, H-3, dos rotámeros), 5.22-4.87 (4 d, 2H, $J=12.1$, CH₂Ph, dos rotámeros), 4.74-3.72 (m ancho, 10H, 2CH₂Ph, H-2',3',4',5',2''a,2''b), 2.19 y 2.01 (2 s, 3H, H-1,1,1, dos rotámeros), 1.11 y 1.06 (2 s, 9H, CMe₃, dos rotámeros).

¹³C (125 MHz): δ 198.25 (C-2), 154.52 (Cbz), 145.17, 144.86, 137.54, 135.55, 133.34, 131.42, 129.72, 127.88, 86.37, y 85.49 (C-3', dos rotámeros), 82.39 y 81.35 (C-4', dos rotámeros), 71.83, 71.68, 71.35 y 71.15 (2 CH₂Ph, dos rotámeros), 67.26, 67.12 (Cbz, dos rotámeros), 65.41 y 65.38 (C-2', dos rotámeros), 65.10 (C-5'), 62.07 y 61.36 (C-5'', dos rotámeros), 26.96, 26.86 (CMe₃, dos rotámeros), 19.35 y 19.24 (Me, dos rotámeros).

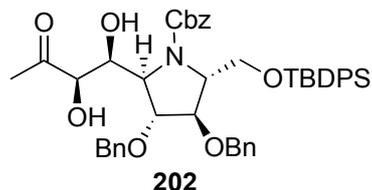
EM: m/z 776.3381 [M⁺+Na]. Calculado para C₄₇H₅₁NO₆NaSi 776.3383 (desviación +0.3 ppm).

4.2.9.2.- Síntesis de (2R,3R,4R,5R)- 3,4-dibenciloxi-N-benciloxicarbonil-2-terc-butildifenilsililoximetil-5-[(1'S,2'R)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil] pirrolidina (202) y (2R,3R,4R,5R)-3,4-dibenciloxi-N-benciloxi carbonil-2-terc-butildifenilsililoximetil-5-[(1'R,2'S)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil]pirrolidina (205)

A una solución de **203** (855 mg, 1.13 mmol) en una mezcla acetona/H₂O 8:1 (13.5 mL), se añade NMO (332 mg, 2.83 mmol) y otra solución al 1% de Os₄O en H₂O (2.5 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 h. La CCF (Et₂O:hexano, 3:2) muestra la aparición de dos nuevos productos de menor movilidad. La mezcla se concentra hasta un residuo que se purifica mediante cromatografía (Et₂O:hexano, 1:1) para dar en primer lugar **202** (328, mg, 37%).

$[\alpha]_D^{24} -25$ (c 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3435 (OH), 1702 y 1679 cm⁻¹ (C=O)



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.73-7.07 (2 m, 25H, 5Ph), 5.06-4.85 (m, 2H, CH₂Ph), 4.69-4.02 (2 m anchos, 11H, 2CH₂Ph, H-3',4',5',2''a,2''b,3,4), 3.92 (dd, 1H, OH, dos rotámeros), 3.82-3.66 (m, 1H, H-2'), 3.53 (dd, 1H, OH, dos rotámeros), 2.25 y 1.79 (2 s, 3H, H-1,1,1, dos rotámeros), 1.08 y 1.01 (2 s, 9H, CMe₃, dos rotámeros).

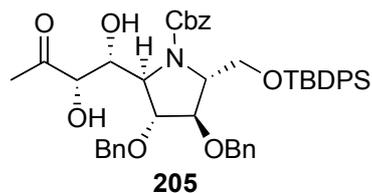
¹³C (125 MHz): δ 208.08 (C-2), 155.38 (Cbz), 137.68, 136.74, 135.86, 135.51, 133.34, 129.76, 128.15, 127.77, 82.13 (C-3'), 81.31 (C-4'), 78.29 (C-3), 71.62 (C-4), 69.81 (C-2'), 67.98 (C-5'), 67.34, 65.16 y 61.76 (2CH₂Ph y Cbz), 26.81 (CMe₃), 25.86 y 19.18 (Me, dos rotámeros).

EM: *m/z* 788.3607 [M⁺+H]. Calculado para C₄₇H₅₄NO₈Si 788.3619 (desviación -1.5 ppm).

En segundo lugar se obtiene **205** (246 mg, 28%) como un sirupo.

$[\alpha]_D^{26} -5$, $[\alpha]_{546}^{27} -6$ (c 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3389 (OH), 1721 y 1672 cm⁻¹ (C=O)



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.61-7.12 (2 m, 25H, 5Ph), 5.00 (m, 2H, CH₂Ph), 4.63 (m, 2H, CH₂Ph), 4.50 (m, 2H, H-3,4), 4.40 (m, 2H, CH₂Ph), 4.17 (m, 3H, H-

2''a,2''b,3'), 4.04 (m, 1H, H-2'), 3.78 (m, 2H, H-4',5'), 2.01 (s, 3H, Me), 1.04 (s, 9H, CMe₃).

¹³C (125 MHz): δ 207.03 (C-2), 157.92 (Cbz), 137.61, 137.48, 135.65, 135.44, 133.39, 133.28, 129.76, 128.53, 127.67, 82.60 (C-3'), 81.68 (C-4'), 78.41 (C-3), 74.64 (C-4), 71.50 y 71.08 (C-2', dos rotámeros), 67.85 (C-5'), 67.58, 65.21 y 61.68 (2 CH₂Ph, Cbz).

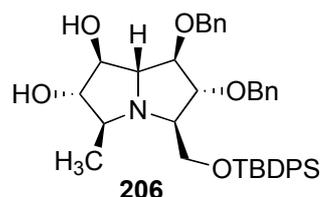
EM: *m/z* 788.3616 [M⁺+H]. Calculado para C₄₇H₅₄NO₈Si 788.3619 (desviación -0.4 ppm).

4.2.9.3.- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2-dibenciloxi-3-*terc*-butildifenilsililoximetil-6,7-dihidroxi-5-metilpirrolizidina (206)

El compuesto **202** (230 mg, 0.29 mmol) disuelto en MeOH (4 mL) y se hidrogena a 60 psi sobre Pd-C 10% (35 mg) durante toda la noche. La CCF (AcOEt:hexano, 3:1) indica la aparición de un nuevo producto de menor movilidad. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo que se purifica mediante cromatografía (AcOEt-hexano, 1:1) para dar **206** (121 mg, 65%).

[α]_D²⁵ -5 (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3368 (OH), 3068, 3031 (aromáticos), 737 y 700 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.70-7.22 (2 m, 20H, 4Ph), 4.52 (2 d, 4H, 2CH₂Ph), 4.23 (t, 1H, *J*_{1,2}=*J*_{2,3}=2.3 Hz, H-2), 4.13-4.07 (m, 1H, H-1), 3.99 (t, 1H, *J*_{6,7}=*J*_{7,7a}=7.5 Hz, H-7), 3.72-3.56 (m, 3H, H-6,8,8'), 3.40 (m, 1H, H-7a), 3.18 (m, 1H, H-3), 2.95 (m, 1H, H-5), 1.08 (d, 3H, *J*_{Me,5}= 6.2 Hz, Me), 1.04 (s, 9H, CMe₃).

¹³C (125 MHz): δ 137.98, 135.61, 135.60, 133.62, 133.47, 129.62, 129.56, 128.42, 128.37, 127.68, 127.64, 127.59, 127.48, 87.13 (C-1), 85.98 (C-2), 82.97 (C-6), 80.09 (C-7), 72.78 (C-7a), 71.63 (CH₂Ph), 71.48 (CH₂Ph), 71.28 (C-3), 65.15 (C-5), 65.10 (C-8), 26.88 (CMe₃), 19.21 (Me).

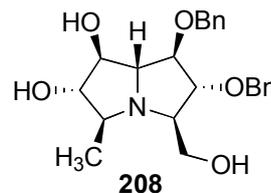
EM: *m/z* 638.3307 [M⁺+H]. Calculado para C₃₉H₄₈NO₅Si 638.3302 (desviación +0.5 ppm).

4.2.9.4.- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (208)

El compuesto **206** (51 mg, 0.08 mmol) se disuelve en THF (2.5 mL), se le añade TBAF·3H₂O (76 mg, 0.24 mmol) y se agita a 50 °C. Después de 16 h la CCF (AcOEt:H₃CCN:MeOH:H₂O, 70:10:10:5) muestra un compuesto de menor movilidad y la ausencia de producto de partida. La reacción se soporta y se purifica mediante cromatografía (AcOEt:H₃CCN:MeOH:H₂O, 95:10:4:2) para dar **208** (30 mg, 94%).

$[\alpha]_D^{28}$ -14 (*c* 1)

IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3368 (OH), 737 y 697 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.37-7.23 (m, 10H, 2 Ph), 4.63 y 4.60 (2 d, 2H, $J=3.1$ Hz, CH₂Ph), 4.52 y 4.47 (2 d, 2H, $J=11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.10 (t, 1H, $J_{1,7a}=J_{1,2}=3.7$ Hz, H-1), 4.00 (t, 1H, $J_{6,7}=J_{7,7a}=7.55$ Hz, H-7), 3.96 (t, 1H, $J_{2,3}=3.7$ Hz, H-2), 3.86 (s ancho, 1H, OH), 3.73 (t, 1H, $J_{5,6}=7.55$ Hz, H-6), 3.59-3.43 (m, 3H, H-7a,8,8'), 3.19 (m, 1H, H-3), 2.96 (m, 1H, H-5), 1.21 (d, 3H, $J_{\text{Me},5}=6.22$ Hz, Me).

¹³C (125 MHz): δ 131.19, 131.15, 130.59, 130.54, 130.47, 130.34, 89.35 (C-1), 87.89 (C-2), 85.17 (C-6), 82.71 (C-7), 74.90 (CH₂Ph), 74.60 (C-7a), 74.48 (CH₂Ph), 73.74 (C-3), 67.52 (C-5), 63.29 (C-8), 20.92 (Me).

EM: m/z 400.2115 [M⁺+H]. Calculado para C₂₃H₃₀NO₅ 400.2124 (desviación -2.2 ppm).

4.2.9.5.- Síntesis de (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-hiacintacina C₅, 25]

El compuesto **208** (41 mg, 0.10 mmol) se disuelve en MeOH (4.3 mL), se acidifica con HCl concentrado (cuatro gotas) y se hidrogena a 70 psi sobre Pd-C 10% (16 mg) durante 27 h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutralizan con Amberlita IRA-400 (OH⁻). El disolvente se evapora y se obtiene **25** (16 mg, 73 %) como un sirupo incoloro

viscoso.

$[\alpha]_D^{28} +2$ (*c* 1, H₂O)

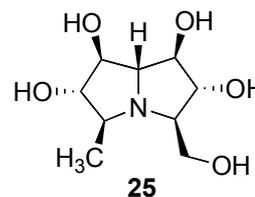
IR: ν_{\max}^{film} 3363 cm⁻¹ (OH)

Datos de RMN:

¹H (500 MHz): δ 4.04 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{1,7a}=6.9$ Hz, H-1), 4.00 (t, 1H, $J_{6,7}=J_{7,7a}=6.9$ Hz, H-7), 3.85 (t, 1H, $J_{2,3}=6.9$ Hz, H-2), 3.60-3.51 (m, 3H, H-6,8,8), 2.94 (t, 1H, H-7a), 2.84-2.77 (m, 2H, H-3,5), 1.09 (d, 3H, $J_{\text{Me},5}=6.3$ Hz, Me).

¹³C (125 MHz): δ 82.27 (C-6), 79.59 (C-1), 78.98 (C-7), 78.70 (C-2), 70.51 (C-7a), 70.45 (C-5), 65.34 (C-3), 62.22 (C-8), 17.19 (Me).

EM: *m/z* 220.1182 [M⁺+H]. Calculado para C₉H₁₈NO₅ 220.1185 (desviación – 1.4 ppm).



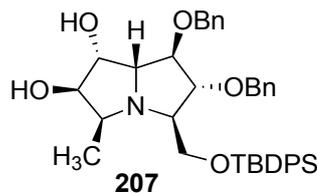
4.2.10.- SÍNTESIS DE (+)-6,7-DIEPI-HIACINTACINA C₅ (26)

4.2.10.1.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,6R,7R,7aR)-1,2-dibenciloxi-3-terc-butildifenilsilioximetil-6,7-dihidroxi-5-metilpirrolizidina (207)

El compuesto **205** (200 mg, 0.25 mmol) disuelto en MeOH (3.5 mL) y se hidrogena a 60 psi sobre Pd-C 10% (40 mg) durante toda la noche. La CCF (AcOEt:hexano, 7:3) indica la aparición de un nuevo producto de menor movilidad. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se concentran hasta un residuo que se purifica mediante cromatografía (AcOEt:hexano, 3:2) para dar **207** (91 mg, 56%).

$[\alpha]_D^{25} +14$ (*c* 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3459 (OH), 3069, 3031 (aromáticos), 739 y 700 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.70-7.24 (2 m, 20H, 4Ph), 4.58 y 4.56 (2 d, 2H, $J=12.0$ Hz,

CH₂Ph), 4.50 (t, 2H, $J=12.0$ Hz, CH₂Ph), 4.36 (m, 1H, H-2), 4.28 (m, 1H, H-1), 4.01 (m, 1H, H-7), 3.97 (m, 1H, H-7a), 3.86 (m, 1H, H-6), 3.76 (t, 1H, $J=10.0$ Hz, H-8), 3.61 (m, 1H, H-8'), 3.41 (d, 1H, OH), 3.19 (m, 1H, H-3), 3.13 (m, 1H, H-5), 1.06 (s, 9H, CMe₃), 1.01 (d, 3H, $J_{Me,5}=6.5$ Hz, Me).

¹³C (125 MHz): δ 140.50, 139.47, 138.23, 136.41, 136.21, 132.32, 132.24, 131.29, 131.06, 130.78, 130.49, 130.32, 130.27, 130.23, 87.72 (C-2), 85.13 (C-1), 83.85 (C-6), 79.66 (C-7), 75.80 (C-7a), 74.47 y 74.46 (2 CH₂Ph), 73.39 (C-3), 67.86 (C-8), 65.49 (C-5), 29.52 (CMe₃), 17.56 (Me).

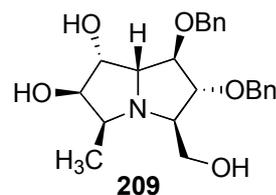
EM: m/z 638.3311 [M⁺+H]. Calculado para C₃₉H₄₈NO₅Si 638.3302 (desviación +1.4 ppm).

4.2.10.2.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,6R,7R,7aR)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina (209)

El compuesto **207** (86 mg, 0.13 mmol) se disuelve en THF (3 mL), se le añade TBAF·3H₂O (106 mg, 0.34 mmol) y se agita a 55 °C. Después de 4 h la CCF (AcOEt:H₃CCN:MeOH:H₂O, 70:10:5:5) muestra un compuesto de menor movilidad y la ausencia de producto de partida. La reacción se soporta y se purifica mediante cromatografía (AcOEt:H₃CCN:MeOH:H₂O, 70:10:5:5) para dar **209** (41 mg, 76%).

$[\alpha]_D^{28} +39$ (c 1)

IR: ν_{\max}^{film} 3391 (OH), 732 y 695 cm⁻¹ (aromáticos).



Datos de RMN:

¹H (400 MHz): δ 7.39-7.22 (m, 10H, 2 Ph), 4.73 y 4.62 (2 d, 2H, $J=11.8$ Hz, CH₂Ph), 4.58 y 4.52 (2 d, 2H, $J=11.5$ Hz, CH₂Ph), 4.45 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{1,7a}=5.9$ Hz, H-1), 4.15 (m, 1H, H-2), 4.00 (m, 1H, H-7), 3.94 (m, 1H, H-6), 3.71 (t, 1H, $J_{7,7a}=5.9$ Hz, H-7a), 3.65 (dd, 1H, $J_{3,8}=3.9$, $J_{8,8'}=11.4$ Hz, H-8), 3.56 (dd, 1H, $J_{3,8'}=4.1$ Hz, H-8'), 3.20 (m, 1H, H-5), 2.99 (m, 1H, H-3), 1.19 (d, 3H, $J_{Me,5}=6.7$ Hz, Me).

¹³C (125 MHz): δ 138.24, 127.94, 127.59, 127.52, 127.31, 127.24, 84.83 (C-2), 80.70 (C-6), 80.42 (C-1), 75.91 (C-7), 72.20 (CH₂Ph), 71.81 (CH₂Ph), 71.12 (C-7a), 70.64 (C-3), 63.37 (C-5), 60.29 (C-8), 13.41 (Me).

EM: m/z 400.2116 [$M^+ + H$]. Calculado para $C_{23}H_{30}NO_5$ 400.2124 (desviación -0.8 ppm).

4.2.10.3.- Síntesis de (1R,2R,3R,5S,6R,7R,7aR)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroxi-metil-5-metilpirrolizidina [(+)-6,7-diepi-hiacintacina C₅, 26]

El compuesto **209** (44 mg, 0.11 mmol) se disuelve en MeOH (4 mL), se acidifica con HCl concentrado (cuatro gotas) y se hidrogena a 70 psi sobre Pd-C 10% (20 mg) durante 20 h. Se filtra el catalizador, se lava con MeOH y el filtrado junto a los lavados se neutralizan con Amberlita IRA-400 (OH⁻). Se filtra y se evapora el disolvente para dar **26** (24 mg, 99 %).

$[\alpha]_D^{28} +11$ (c 1, H₂O)

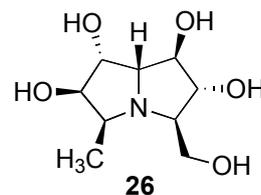
IR: ν_{\max}^{film} 3363 cm^{-1} (OH)

Datos de RMN:

¹H (500 MHz): δ 4.31 (t, 1H, $J_{1,2}=J_{1,7a}= 7.5$ Hz), 4.24 (m, 1H, H-7), 4.15 (m, 1H, H-6), 3.99 (t ancho, 1H, $J_{2,3}= 7.5$ Hz, H-2), 3.80 (dd ancho, $J_{3,8}= 4.0$ Hz, $J_{8,8'}=11.9$ Hz, H-8), 3.71 (dd ancho, $J_{3,8}= 4.7$ Hz, H-8'), 3.49 (m, 1H, H-7a), 3.16 (m, 1H, H-5), 2.81 (m, 1H, H-3), 1.19 (d, 1H, $J_{\text{Me},5}= 6.7$ Hz, Me).

¹³C (125 MHz): δ 79.67 (C-6), 78.72 (C-2), 74.34 (C-7), 73.12 (C-1), 70.61 (C-3), 69.06 (C-7a), 62.67 (C-5), 61.57 (C-8), 14.05 (Me).

EM: m/z 242.1012 [$M^+ + Na$]. Calculado para $C_9H_{17}NO_5Na$ 220.1004 (desviación +3.3 ppm).



V.- SUMMARY

5.1.- INTRODUCTION

The aim of the present thesis is the stereocontrolled synthesis of glicomimetics compounds known as azasugars, iminosugars or iminociclitolos. From a chemical point of view, these compounds present structural resemblance to carbohydrates and can be classified as polyhydroxylated alkaloids.

Due to this similarity, iminosugars can compete with natural carbohydrates in many important biochemical processes such as the hydrolysis of glycosidic linkages catalyzed by glycosidases and glycosiltransferases enzymes. For this reason, azasugars are regarded as competitive inhibitors since they can bind to the enzyme's active site preventing the natural enzyme-carbohydrate linking, and hence the "glicomimetics" label that such compounds bear.

Glycosidases and glycosiltransferases play an important role in a great number of biological processes like intestinal digestión, lysosomal catabolism

of glicoconjugates or post-translational modification of glycoproteins¹ among others. Modulation in the activity of this type of enzymes can have enormous applications in glycobiology and in the treatment of several diseases related to the biosynthesis/degradation of carbohydrates. Pathologies like diabetes, cancer, lysosomal storage disease, or viral and bacterial infections are modulated by such enzymes and the use of iminosugars could be beneficial for its medical treatment.

The therapeutic use of iminosugars goes back to ancient times in traditional Chinese phytomedicine. In Occident, Haarlem oil, the first medication produced on industrial scale in the 17th century, was prescribed in the treatment of diabetes and skin whitening. One of the major constituents of Haarlem oil was an extract from the leaves of *Morus alba*, an exceptionally rich source of iminosugars.

Based on the above arguments, the most important and potential applications of azasugars in medicine are:

a) Anticancer drugs

The migration and invasion properties characteristic of tumor cells are due, in part, to abnormal glycosidation patterns on their membrane glycoproteins. Therefore, modulation of glycosidases and glycosyltransferases directly involved in the processing of such glycoproteins constitute an important strategy for cancer treatment.

b) Immune system stimulants

Some polyhydroxylated alkaloids can induce bone medullar proliferation and have shown protective activity against the cytotoxicity produced by conventional anticancer drugs. It has also been observed, that polyhydroxylated alkaloids are able to reactivate the immune response in immunodeficient patients.

c) Antidiabetics^{9,15}

Since the 70s, some polyhydroxylated alkaloids have been used for the treatment of diabetes. This application is based on the inhibitory properties

that some of these compounds present against disaccharidase enzymes involved in the hydrolysis of sugars in mammalian intestine.

d) Antivirals¹⁴

Glycoproteins present on viruses surface play a crucial role in the attachment processes to the cellular membrane and in the infection of the host cell. For these reasons, interfering in the synthesis of viral glycoproteins with glycosidase inhibitors could prevent infection of the host cell and virus proliferation.

e) Drugs for the treatment of type-1 Gaucher disease¹⁵

This rare disease, caused by a decreased activity of the enzyme responsible for the degradation of glycosphingolipids (GSL), is usually induced by a genetic mutation. As a result, the accumulation of GSL in lysosomes of CNS cells results in progressive neurodegeneration. Polyhydroxylated alkaloids can be used to reduce GSL biosynthesis, as well as to increase its degradation since these types of alkaloids are able to enhance the activity of the enzymes responsible for the catabolism of GSL.

f) Antibacterial agents and related pathologies

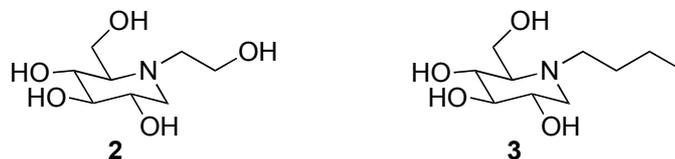
A new research area is studying the applications of polyhydroxylated alkaloids as inhibitors of enzymes involved in the biosynthesis of pathogenic microorganisms cell wall. It has been shown that this strategy can reduce the adhesion of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes to vascular endothelium, hence avoiding the appearance of blood clots.

g) Other applications

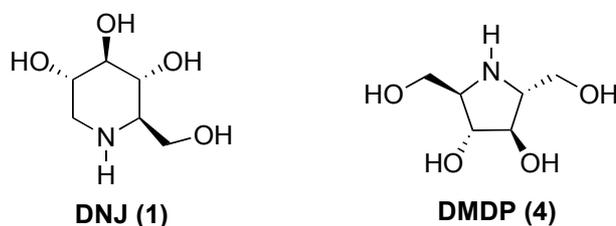
There is also under investigation the potential application of these alkaloids in the treatment of multiple sclerosis and arthritis as well as in organ transplantation.

Recently, the research undertaken during several decades in the field of iminosugars has allowed the approval by the FDA of *N*-(2-hydroxyethyl)-1-

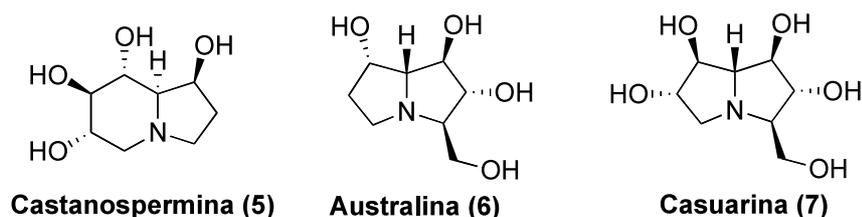
deoxynojirimycin (**2**) (Miglitol[®]) and *N*-(*n*-butyl)-1-deoxynojirimycin (**3**) (Zavesca[®]) for the treatment of non-insulin-dependent diabetes, and type-1 Gaucher disease respectively. Both compounds are derivatives of 1-deoxynojirimycin (DNJ) a polyhydroxylated piperidine alkaloid.



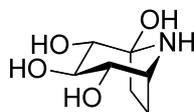
From a structural point of view, naturally occurring iminosugars can be classified into two groups: monocyclic and bicyclic. Within the first group are **polyhydroxylated pyrrolidines** like DMDP (**4**) and **polyhydroxylated piperidines** like DNJ (**1**), the later originally isolated from the roots of *Morus spp*¹⁸.



Within the second group (bicyclic iminosugars) three different types of compounds can be found in nature: **polyhydroxylated indolizidines** like castanospermine (**5**)¹⁹ and **polyhydroxylated pirrolizidines** like australine (**6**)²⁰ and casuarine (**7**)²¹, been australine (**6**) originally isolated from plants traditionally used for the treatment of diabetes, lung cancer or bacterial infections.

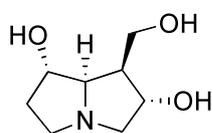


The third type of compounds belonging to bicyclic iminosugars are **polyhydroxylated nortropanes**, with calistegine B₂ (**8**)²³ as one of the most important compounds of this group.

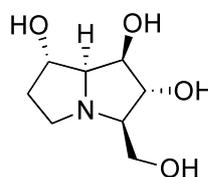


Calistegina B₂ (8)

Polyhydroxylated pirrolizidines can, in turn, be divided into two groups: **necines** and **alexines**. **Necines** present a side chain in C-1 (an hydroxymethyl group) like rosmarinecine (**9**), while **alexines** show the same side chain in position C-3 instead of C-1, like alexine (**10**).

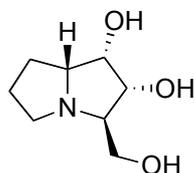


Rosmarinecine (9)

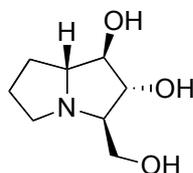


Alexine (10)

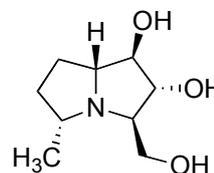
Hyacinthacines are a special type of alexines in which, in addition to the side chain in C-3, they can also show a branched chain in C-5.



(+)-Hiacintacina A₁ (11)



(+)-Hiacintacina A₂ (12)



(+)-Hiacintacina A₃ (13)

To date, nineteen natural hyacinthacines have been isolated from different sources, some of them presenting promising inhibitory activity. These results suggest a potential use of these compounds as glycosidase inhibitors.

5.2.- METHODOLOGY

In this work we have focused our attention on the stereoselective synthesis of polyhydroxylated pyrrolizidines using orthogonally protected pyrrolidines. These intermediates have been previously described by our group and synthesised using D-fructose as starting material.

In the literature, most of the synthetic routes aiming to obtain pyrrolizidines start with a carbohydrate analogue resembling, if possible, the majority of its stereocenters. However, non-carbohydrate approaches such as ring closing metathesis^{59,73}, cyclization of acetylenic sulfones with chloroamines⁷⁴, tandem inter [4+2]/inter [3+2] cycloaddition processes^{53,54}, cuprate chemistry⁷⁵ and diastereoselective syn-dihydroxylation⁵⁹ have also been used to prepare these iminosugars.

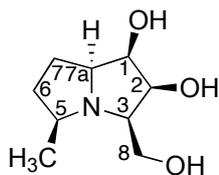
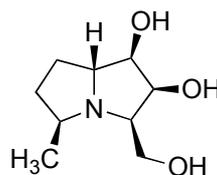
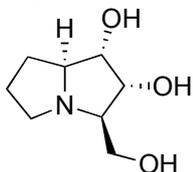
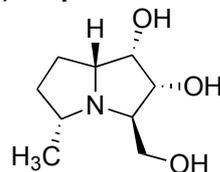
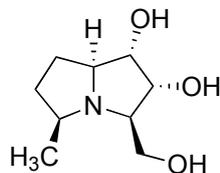
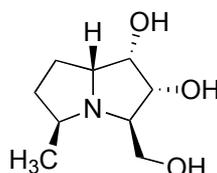
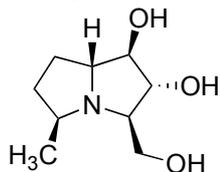
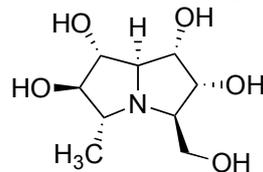
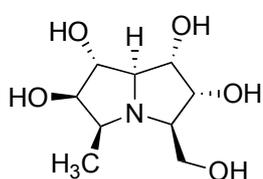
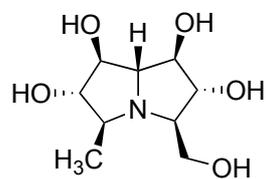
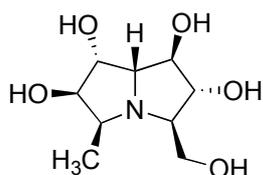
In recent years, our group has developed new methodologies for the stereoselective synthesis of polyhydroxylated indolizidines²⁶ using as key intermediates 4-octuloses and 4-deoxyoctuloses derivatives. These intermediates were obtained from D-fructose and L-sorbose. We have also prepared polyhydroxylated pyrrolidines and piperidines using D-fructose as chiral starting material.

For this Thesis we have synthesized eleven polyhydroxylated pyrrolizidines that are shown below:

⁷³ a) Koch, D.; Maechling, S.; Blechert, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 7112; b) Muroli, D.; Mucedda, M.; Saba, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2373; c) Lesma, G.; Colombo, A.; Sachetti, A.; Silvani, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5090.

⁷⁴ a) Back, T.G.; Nakajima, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 261; b) Back, T.G.; Nakajima, K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4543.

⁷⁵ a) Dieter, K.R.; Lu, K. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 847; b) Dieter, R.K.; Chen, N.; Watson, R.T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3221.

**(+)-Ent-5-epi-hiacintacina A₄ (18)****(+)-5-Epi-hiacintacina A₅ (19)****(+)-7a-Epi-hiacintacina A₁ (20)****(+)-Hiacintacina A₆ (16)****(+)-5,7a-Diepi-hiacintacina A₆ (21)****(-)-Hiacintacina A₇ (17)****(-)-1-Epi-hiacintacina A₇ (22)****(+)-7a-Epi-hiacintacina C₁ (23)****(-)-5,7a-Diepi-hiacintacina C₁ (24)****(+)-Hiacintacina C₅ (25)****(+)-6,7-Diepi-hiacintacina C₅ (26)**

As mentioned earlier, the methodology used for the preparation of the above pyrrolizidines was based in the use of orthogonally protected pyrrolidines, previously synthesized by our group from D-fructose as starting material. These pyrrolidines constitute themselves final product, some of them natural, but can also be used when orthogonally protected, as intermediates in the preparation of more complex structures.

Analysing the orthogonally protected pyrrolidines and comparing them with the final pyrrolizidines it can be seen that the later have either two or three more carbon atoms than the former, and that these atoms constitute the second ring in the bicyclic structure and in some cases the alkyl ramification at C-5. In this work, we have follow a general synthetic strategy to construct the more complex bicyclic pyrrolizidinic compounds from orthogonally protected pyrrolidines. This strategy can be summarize as follows:

a) Carbon-chain lengthening at the unprotected hydroxyl group in the intermediate pyrrolidine. For this step, we used the Wittig reaction because of its simplicity. In most cases, the phosphorane employed was prepared beforehand. Only when it was not possible to obtain a satisfactory yield with this methodology, the Horner-Wadsworth-Emmons approach was employed instead.

b) In those cases where the finals products have only three hydroxyl groups (hyacinthacines A group), the double bond originated in the Wittig reaction was reduced via catalytic hydrogenation. However, in the synthesis of hyacinthacines C the two additional hydroxyl groups at C-6 and C-7 of the pyrrolizidine ring were introduced by dihydroxylation of the resulting double bond.

c) The characteristic bicyclic core of hyacinthacines was obtained via intramolecular cyclization. In most cases, this transformation was performed through stereoselective reductive amination. The only exceptions to this methodology occurred in the synthesis of (+)-7*a*-*epi*-hyacinthacine A₁ (**20**), (+)-7*a*-*epi*-hyacinthacine C₁ (**25**) and (-)-5,7*a*-*diepi*-hyacinthacine C₁ (**26**). In the first case (compound **20**), the cyclization was achieved by means of internal lactonization and in the second (compounds **25** and **26**) intramolecular nucleophilic substitution was used instead.

d) The absolute configuration of the newly generated stereocenters was elucidated on the basis of extensive NOE experiments carried out on the intermediates with pyrrolizidinic structure.

5.3.- RESULTS AND DISCUSSION

As a representative example, the synthesis of natural (+)-hyacinthacine C₅ (**25**) and its epimer (+)-5,7a-*diepi*-hyacinthacine C₅ (**26**) are shown bellow.

Hyacinthacine C₅ (**25**), first isolated by Asano *et al.* in 2005 from the bulbs of *Scilla Socialis*, has shown moderate inhibitory activity against rat intestinal maltase, *Caldocellum saccharolyticum* β -glucosidase and *Aspergillus niger* amiloglucosidase, with a IC₅₀ of 77, 48 and 57 μ M respectively. In this case, the orthogonally protected pyrrolidine of DMDP configuration **142**, previously used by our group for the synthesis of natural (+)-hyacinthacine A₃ (**13**),^{30b} (+)-hyacinthacine A₂ (**12**)^{30c} and (+)-casuarine (**7**),⁵⁵ was the key intermediate employed as starting material.

As illustrated in Figure 14, hyacinthacine C₅ and its 5,7a epimer could be synthesized by intramolecular reductive amination of α,β -dihydroxylated ketone **202**. In turn, ketone **202**, together its 3,4-epimer, would be furnished by OsO₄ mediated oxidation of α,β -insaturated ketone **203**, which, according to our experience, should be the major product of the Wittig reaction between the aldehyde derived from **142** and the stabilized fosforane 1-triphenylphosphoranylidene-2-propanone. If accomplished, our synthesis would be the first reported to date for natural hyacinthacine C₅ allowing us to confirm its absolute configuration.

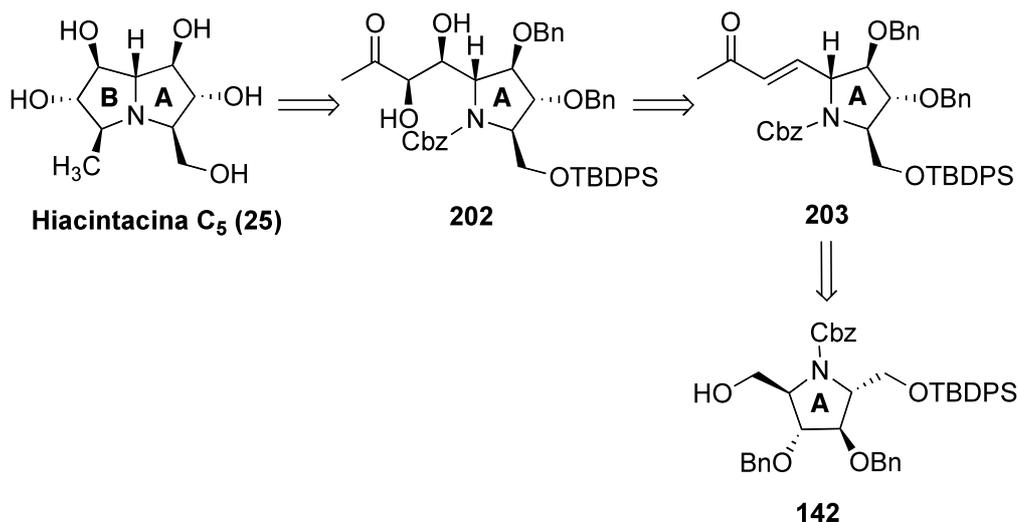
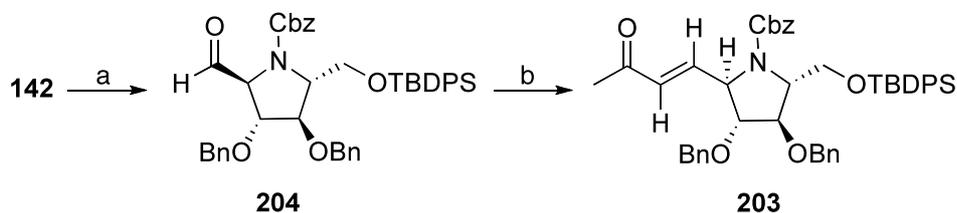


Figure 14

The strategy described above for natural (+)-hyacinthacine C₅ (**25**) and (+)-5,7a-diepi-hyacinthacine C₅ (**26**) differs with the one formerly used for the synthesis of two other hyacinthacines C: 7a-*epi*-hyacinthacine C₁ (**23**) and 5,7-diepi-hyacinthacine C₁ (**24**). We utilize instead the methodology previously employed for the synthesis of hyacinthacines A. There were two main reasons for this change: 1) reduce the number of steps in the synthesis, even if it means give up more control over the stereoselectivity offered by the previous methodology, in which the construction of the bicyclic core was accomplished by nucleophilic substitution, and 2) confirm the structure of the intermediate that leads to the characteristic hyacinthacines framework during the intramolecular reductive amination. In this sense, epimeration of the C-6 stereocenter together with a *cis* arrangement between C-6 and the Me group at C-5, would point out to the enamine as the intermediate been reduced. On the other hand, preservation of the *trans* relationship between the hydroxyls groups at C-6 and C-7, together with an independent spatial disposition of the Me group at C-5 with that of the C-6 stereocenter would indicate that it is the iminium ion the intermediate been reduced.

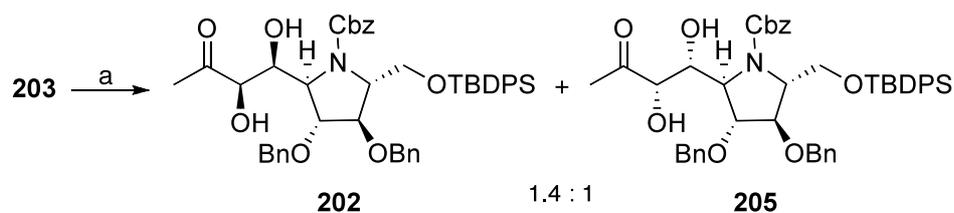
Thus, the synthesis of (+)-hyacinthacine C₅ (**25**) and (+)-5,7a-diepi-hyacinthacine C₅ (**26**) was started with the Wittig reaction between aldehyde

204, obtained from the oxidation with NMO and TPAP of alcohol **142**, and 1-triphenylphosphoranylidene-2-propanone. The coupling constant $J_{3,4} = 16.1$ Hz revealed, as expected, the formation of the *E* diastereomer **203** as the main product in the reaction.



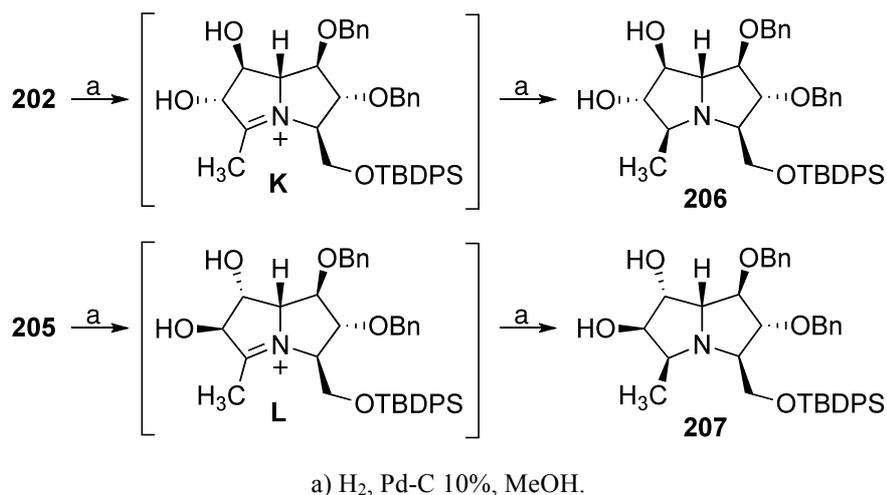
a) NMO, TPAP, CH_2Cl_2 , TM 4Å; b) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCOCH}_3$, toluene, 80° C.

Dihydroxylation of **203** with OsO_4 gave a mixture of the diols **202** and **205** in a 1.4:1 ratio. The configuration of the new generated stereogenic centers at C-3 and C-4 could not be determined at this stage of the synthesis and it was necessary to obtain the corresponding pirrolizidinic derivatives to deduce them.



a) OsO_4 , NMO, Me_2CO .

Catalytic hydrogenation of diols **202** y **205** led, after nitrogen deprotection and reductive amination, to the protected pirrolizidines **206** and **207**, respectively.



The extensive NOE experiments conducted on pirrolizidines **206**, **207**, **208** and **209**, shown in Figure 15, enabled us to determinate the absolute configuration at C-5, C-6 and C-7 of such products as well as deduce those on the corresponding precursors **202** and **205**. As mentioned before, the preservation of the *trans* relative disposition between hydroxyls groups at C-6 and C-7 of both pirrolizidines along with the fact that this same relationship exists between C-5 and C-6 in **206** confirm our initial postulate, and induce us conclude that the intermediate reduced in this reaction is the iminium ion.

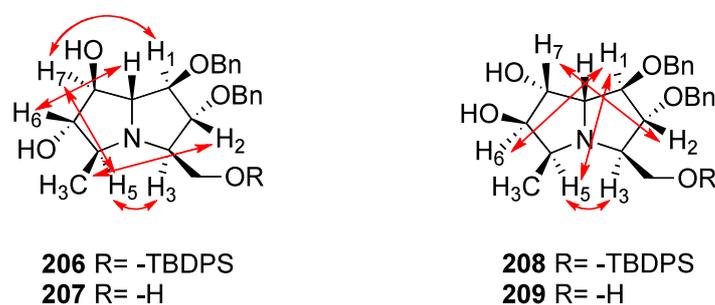


Figure 15. Observed NOE interactions in pirrolizidines **206**, **207**, **208** y **209**.

The stereoselectivity observed for the hydrogenation of the inine intermediate agrees with that originally expected. Seemingly, the hydrogen

approach takes place on the less hindered α face, since, as observed in Figure 16, the β -face is initially blocked by the *tert*-butyldiphenylsilyl group at C-8.

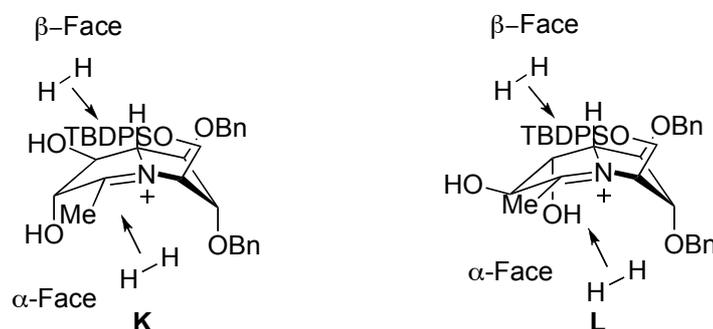
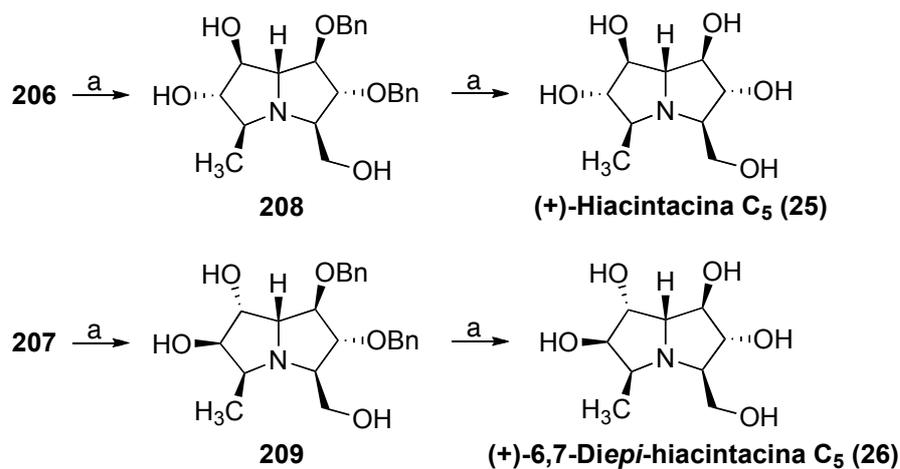


Figure 16. Expected conformations for iminium ions **K** and **L**.

Final protecting groups removal afforded the target molecules (+)-hyacinthacine C₅ (**25**) and (+)-6,7-*diepi*-hyacinthacine C₅ (**26**). The agreement of analytical, spectroscopic and optical data of **25** with those published by Kato *et al.* for the natural (+)-hyacinthacine C₅ let us confirm the structure and the absolute configuration of the naturally occurring product.



a) TBAF·3H₂O, THF; b) H₂, Pd-C 10%, MeOH, HCl, then Amberlita IRA-400 (OH⁻).

VI.- CONCLUSIONES

6.1.- Conclusiones

A la vista de los resultados comentados en la Parte Teórica, podemos llegar a las siguientes conclusiones:

1°.- Las pirrolidinas DALDP (**139**), DGADP (**140**) y DMDP (**141** y **142**) ortogonalmente protegidas, son buenos intermedios sintéticos para la preparación de pirrolizidinas polihidroxiadas.

2°.- Las pirrolidinas DALDP (**139**) y DMDP (**141** y **142**) parcialmente protegidas, son intermedios sintéticos adecuados para la preparación de las hiacintacinas naturales A₆, A₇ y C₅, respectivamente.

3°.- La presencia de grupos protectores ortogonales en los intermedios pirrolidínicos, permite realizar, de manera indistinta, el alargamiento de la cadena necesario para la preparación de la estructura pirrolizidínica de las hiacintacinas, por los extremos C-2 o C-5 de dichos intermedios. Así ha quedado demostrado en las síntesis de la (+)-5-*epi*-hiacintacina A₅ (**19**) y la (+)-hiacintacina A₆ (**16**) a partir de la pirrolidina de configuración DALDP (**144**).

4°.- La conservación de la estereoquímica de las 3,4-dihidroxi-4-(2'-pirrolidinil)-2-butanonas **202** y **205**, en sus respectivas pirrolizidinas **206** y **207**, preparadas mediante aminación reductora intramolecular, ha permitido demostrar que el intermedio que se reduce en este tipo de procesos es el correspondiente ión pirrolizidinio.

5°.- La reducción de los iones pirrolizidínios mencionados en la conclusión anterior, es un proceso complejo cuya estereoselectividad se encuentra controlada principalmente por la configuración de C-3 así como por la naturaleza del grupo protector en C-8. Normalmente el estereoisómero que se obtiene de manera exclusiva o predominante es aquél que presenta una disposición relativa *cis* Me-C-3.

6.- La sustitución nucleofílica intramolecular de 2-[3'-(metansulfonilo)butil]pirrolidinas, ha demostrado también ser un método adecuado para la formación del esqueleto bicíclico de las pirrolizidinas polihidroxiladas.

7°.- Las síntesis de las hiacintacinas A₇ y C₅, descritas por primera vez en esta Memoria, permite establecer de manera inequívoca la configuración absoluta de los productos naturales.

6.2.- Conclusions

According with the results discussed in the Theoretical Part, it is possible to establish the following conclusions:

1°.- The orthogonally protected pyrrolidines DALDP (**139**), DGADP (**140**) and DMDP (**141** and **142**) are appropriate intermediates for the synthesis of polyhydroxylated pyrrolizidines.

2°.- The partially protected pyrrolidines (**139**) and DMDP (**141** and **142**) are appropriate intermediates for the synthesis of the natural hyacinthacines A₆, A₇ y C₅, respectively.

3°.- The presence of orthogonal protecting groups on the pyrrolidinic intermediates allows to carry out the carbon chain lengthening, required for the construction of the pyrrolizidinic core of hyacinthacines, on both C-2 or C-5 sides of such intermediates. It has been demonstrated in the synthesis of (+)-5-*epi*-hyacinthacine A₅ (**19**) and (+)-hyacinthacine A₆ (**16**) from the pyrrolidine of configuration DALDP (**144**).

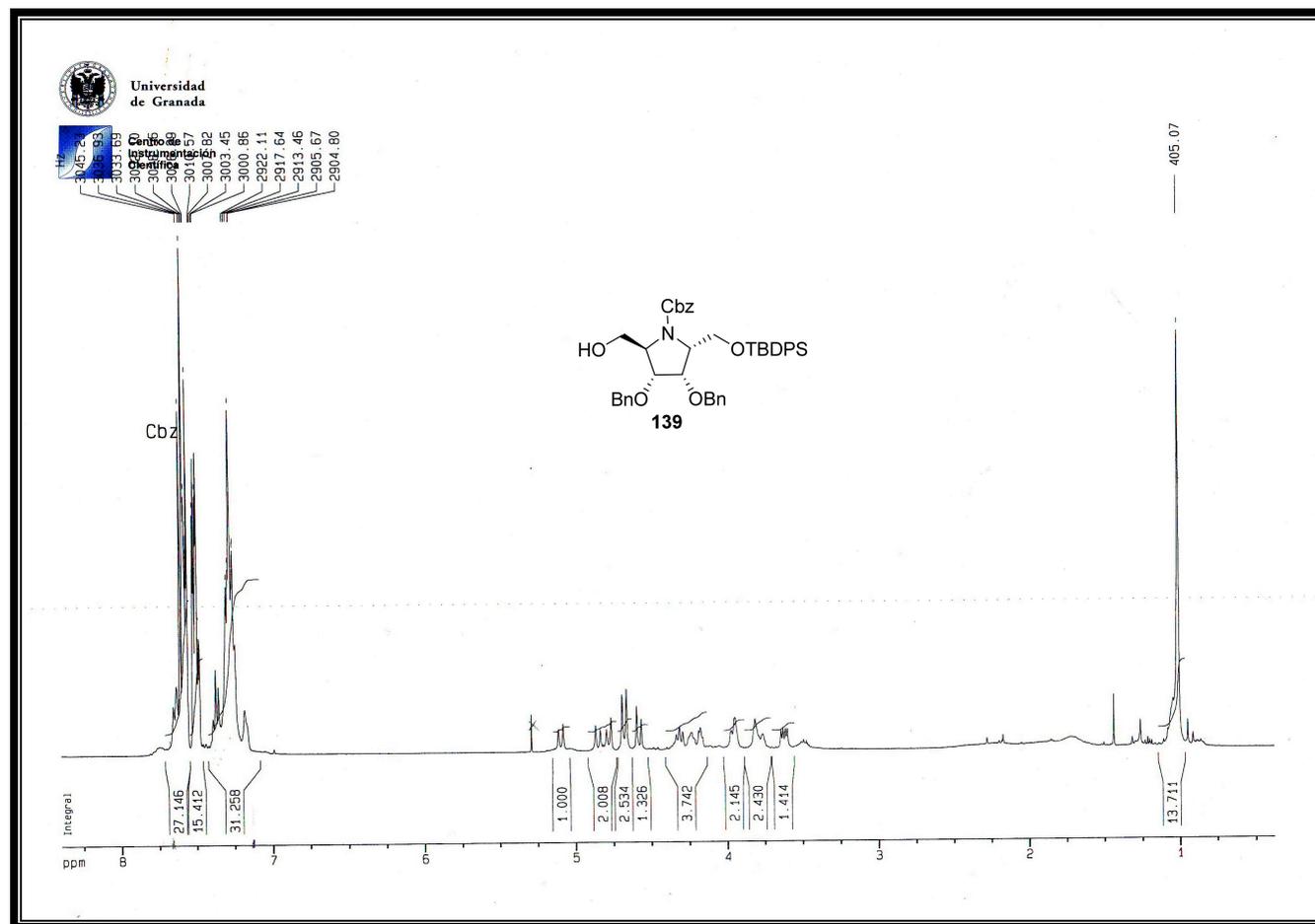
4°.- The conservation of the stereochemistry of the 3,4-dihydroxy-4-(2'-pyrrolidinyl)-2-butanones **202** and **205**, in their respective pyrrolizidines **206** and **207**, prepared by intramolecular reductive amination, has demonstrated that the intermediate reduced in this type of processes is the corresponding pyrrolizidinium ion.

5°.- The reduction on the pyrrolizidinic ion, mentioned in the previous conclusion, is a complex process whose stereoselectivity is controlled mainly by the configuration at C-3 and the type of the protecting group at C-8. Normally, the stereoisomer obtained in exclusive or predominant manner is that which presents a relative *cis* disposition between Me and C-3.

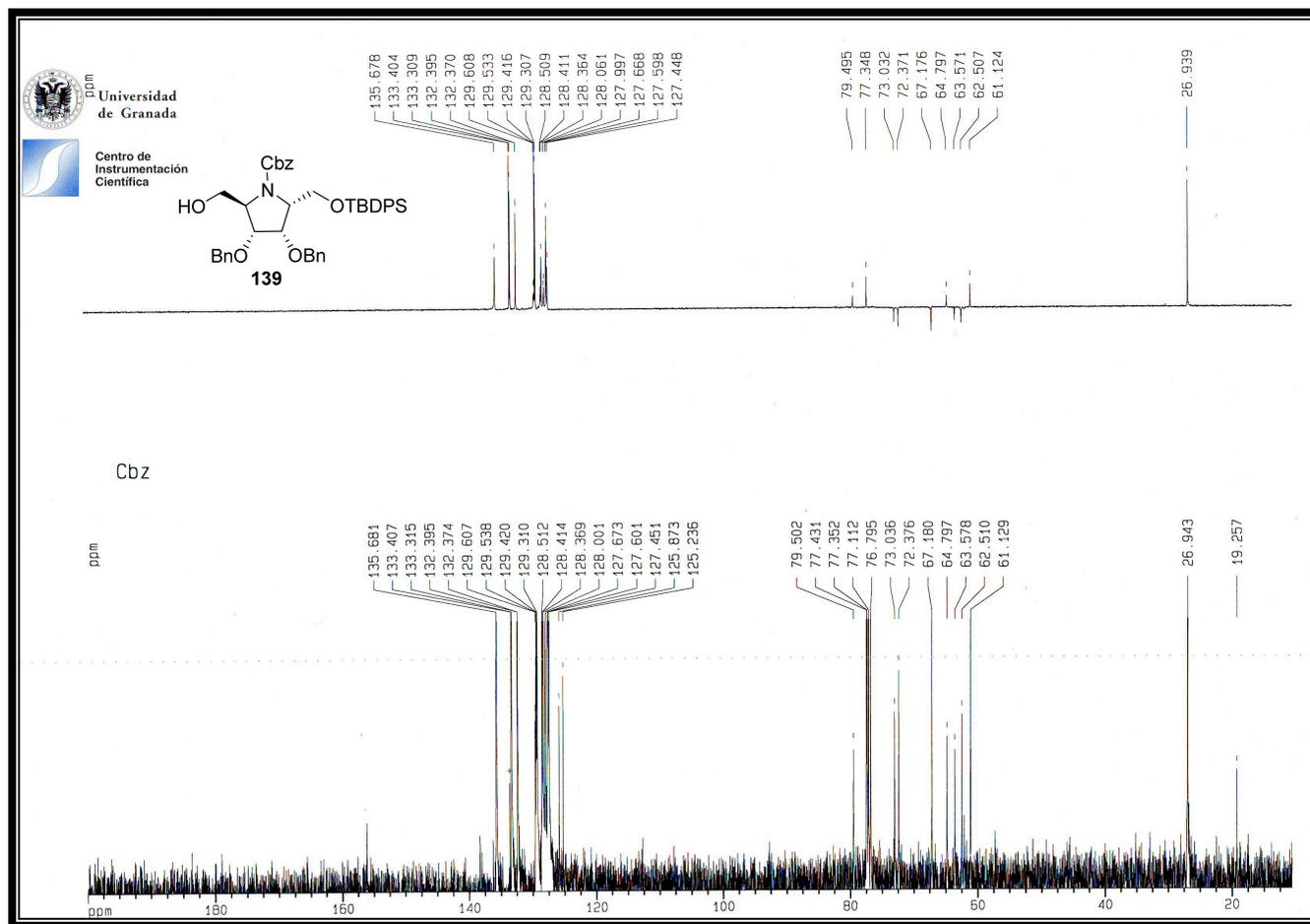
6.- The intramolecular nucleophilic substitution of 2-[3'-(metansulfonyloxy)butyl]pyrrolidines, has demonstrated to be an appropriate method for the construction of the bicyclic core of polyhydroxylated pyrrolizidines.

7°.- The synthesis of hyacinthacines A₇ and C₅, described for first time in the present work, allow to establish in an unequivocal way the absolute configuration of these natural products.

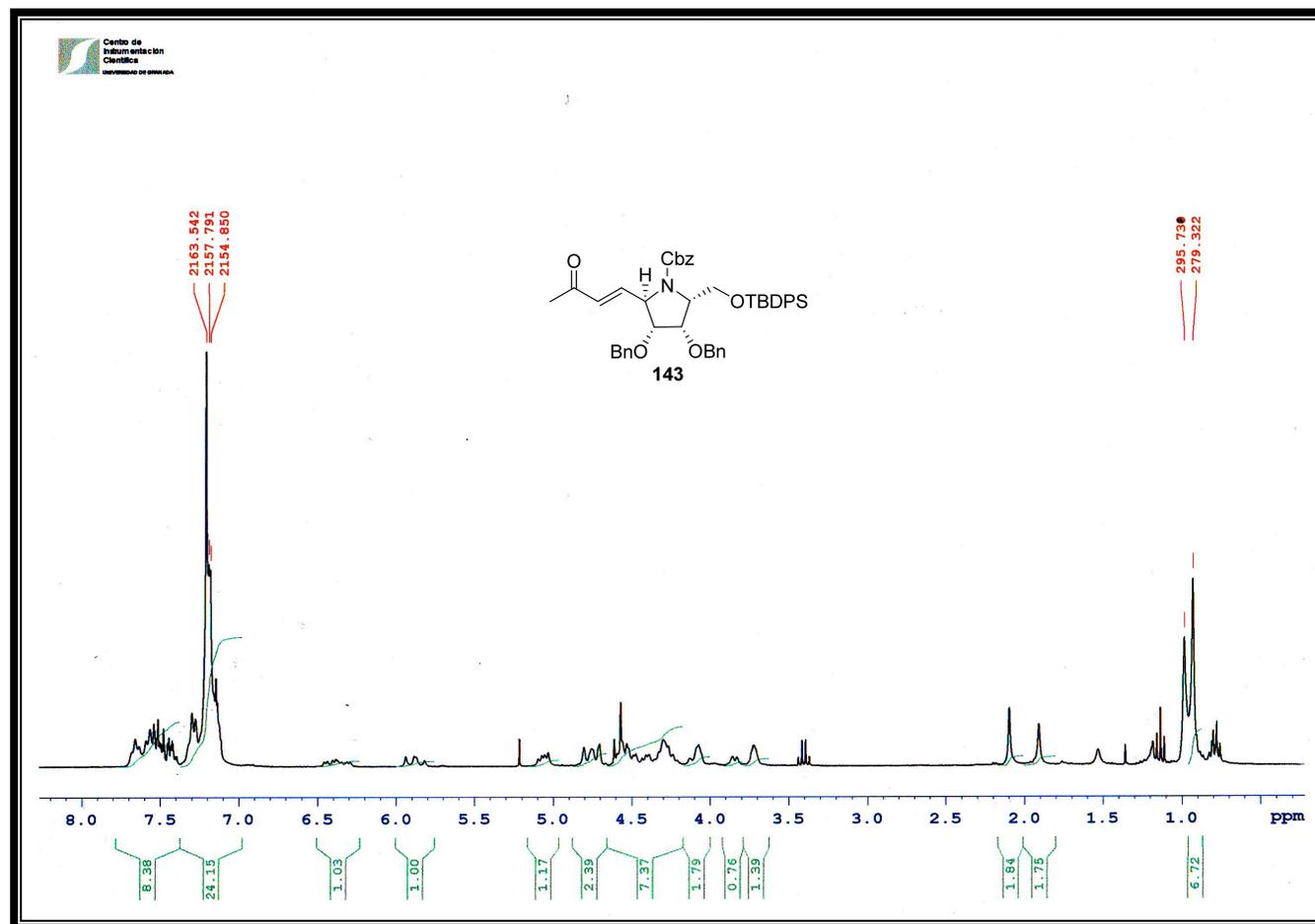
VII.- ESPECTROS



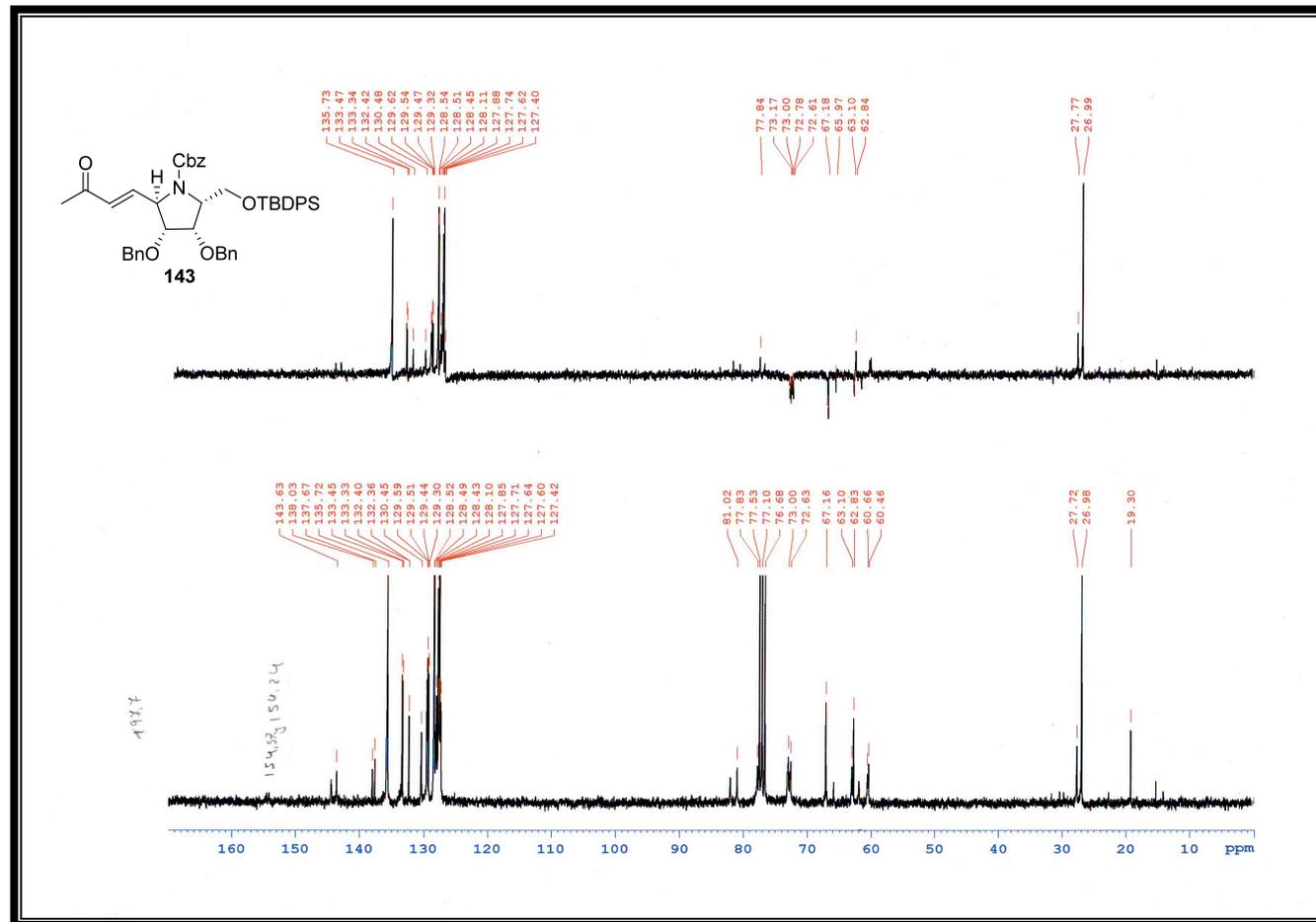
¹H-RMN (139): (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dibenciloxi-*N*-bencilocarbonil-2'-*O*-*tert*-butildifenilsilil-2,5-bis(hidroxi metil)pirrolidina.



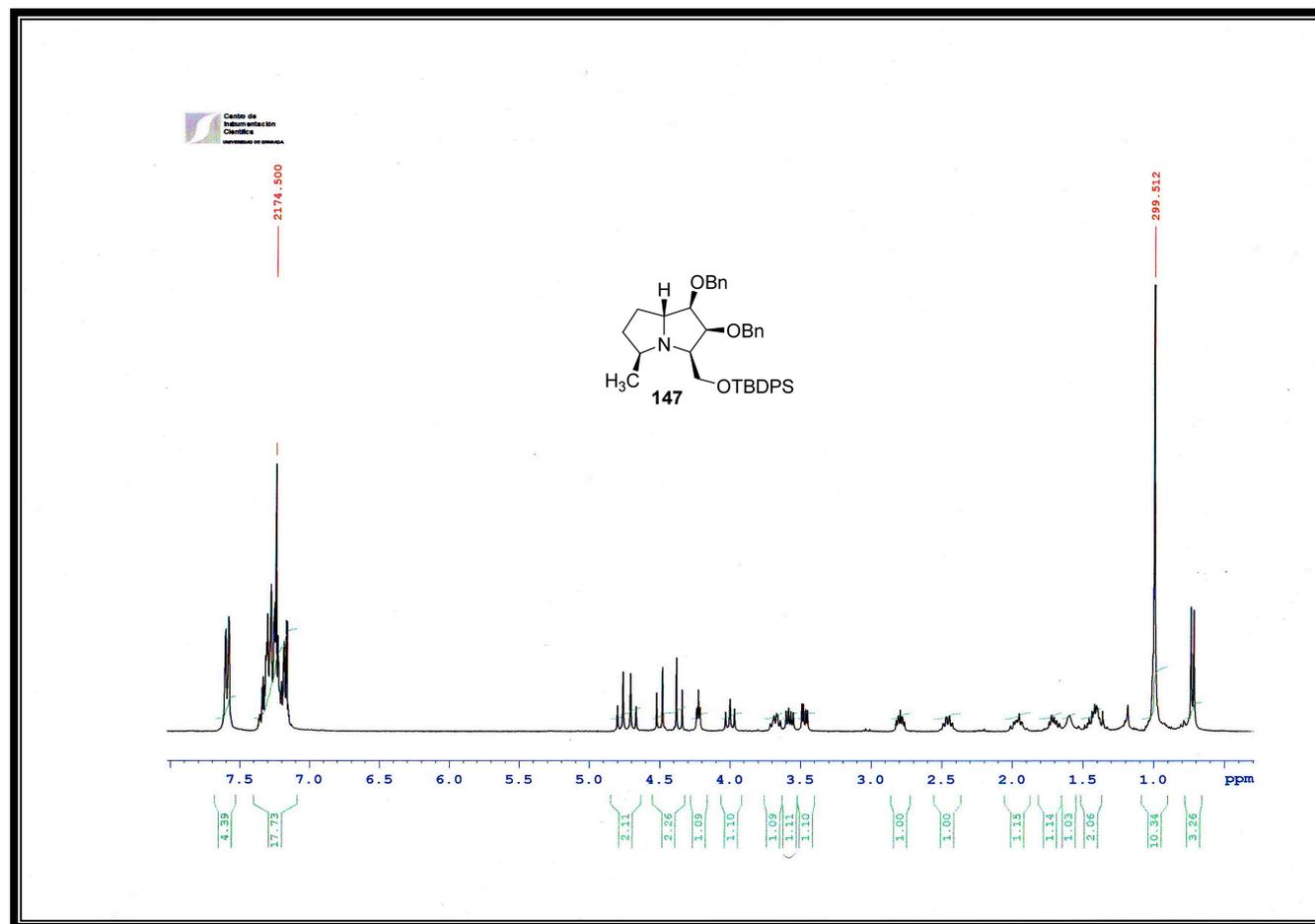
¹³C-RMN (139): (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dibenciloxi-*N*-benciloxycarbonil-2'-*O*-*terc*-butildifenilsilil-2,5-bis(hidroxi metil)pirrolidina.



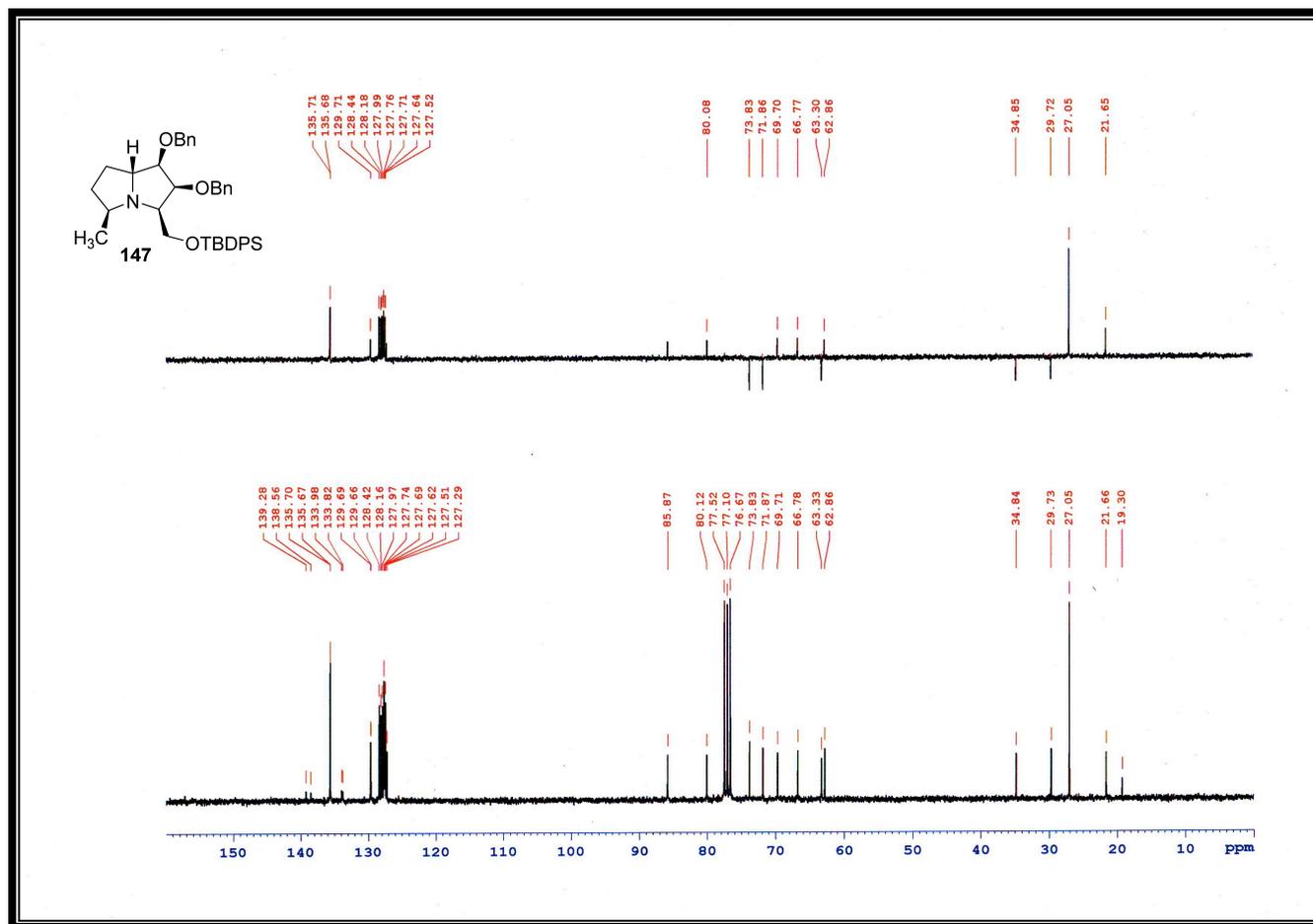
¹H-RMN (143): 4-[(3*E*,2'*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*)-3',4'-dibenciloxi-*N*-benciloxycarbonil-5'-*tert*-butildifenilsiloximetil pirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona.

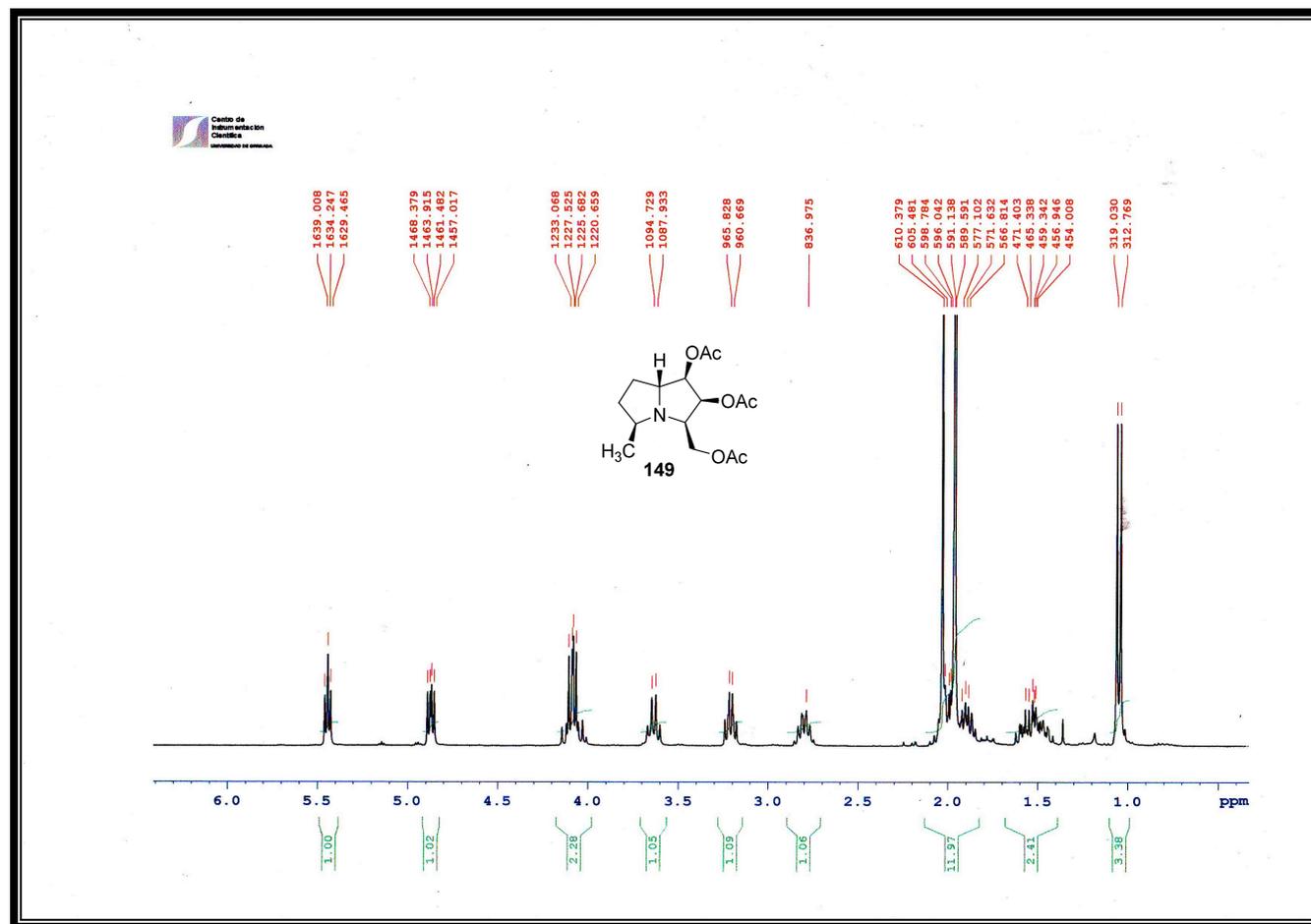


¹³C-RMN (143): 4-[(3*E*,2'*R*,3'*R*,4'*S*,5'*R*)-3',4'-dibenciloxi-*N*-benciloxicarbonil-5'-*tert*-butildifenilsililoximetil pirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona.

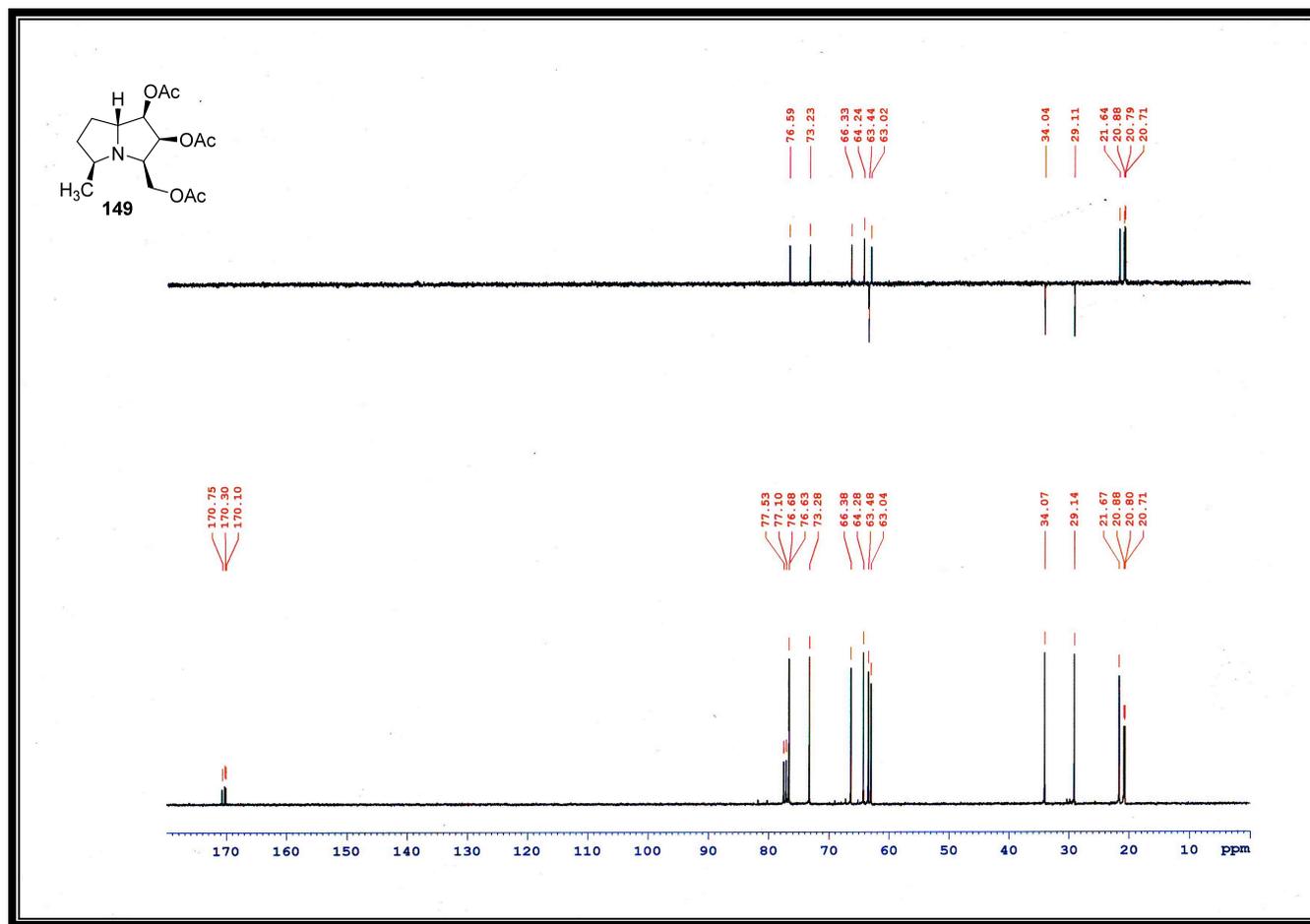


¹H-RMN (147): (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dibenciloxi-3-*terc*-butildifenilsilioximetil-5-metilpirrolizidina.

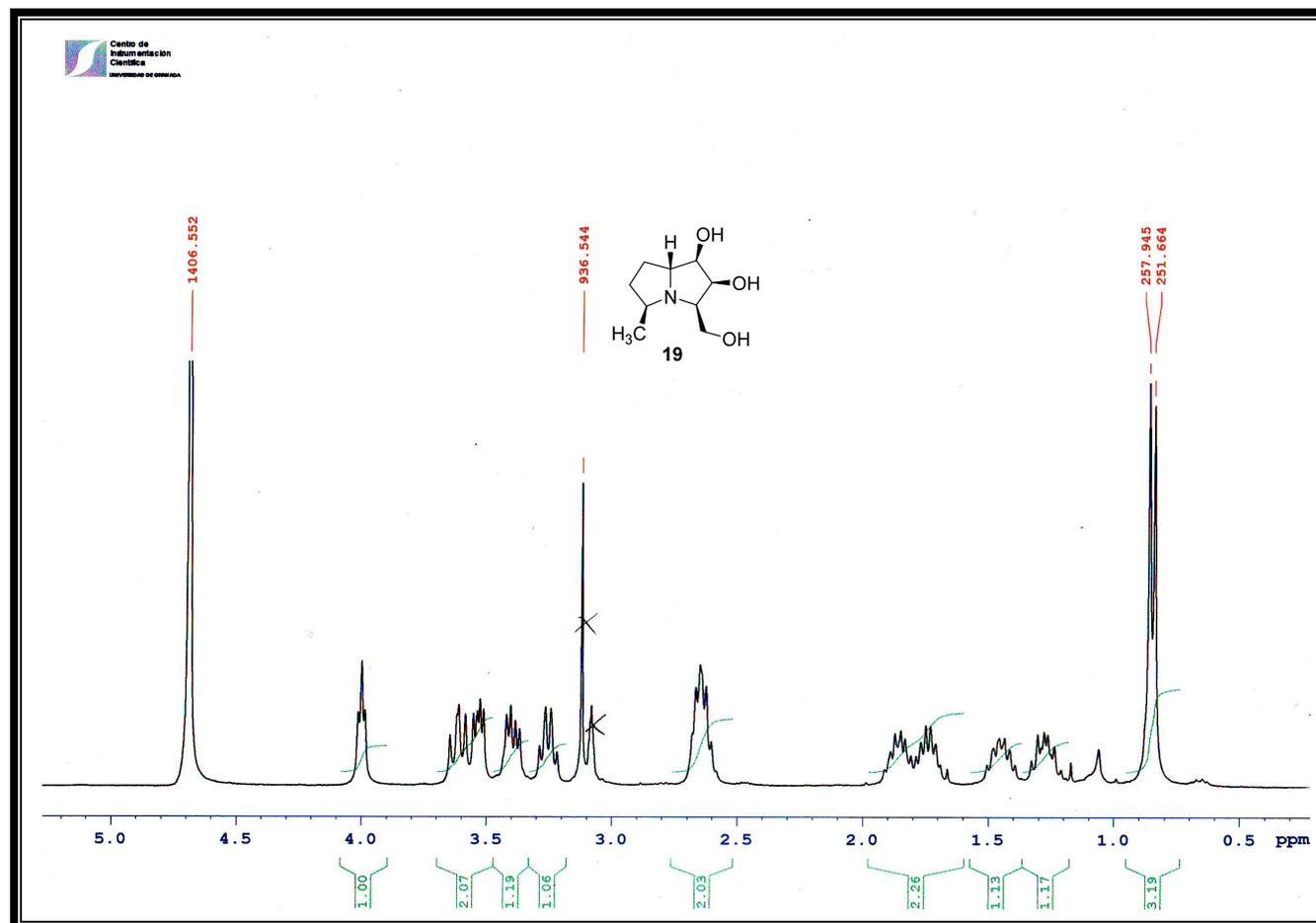




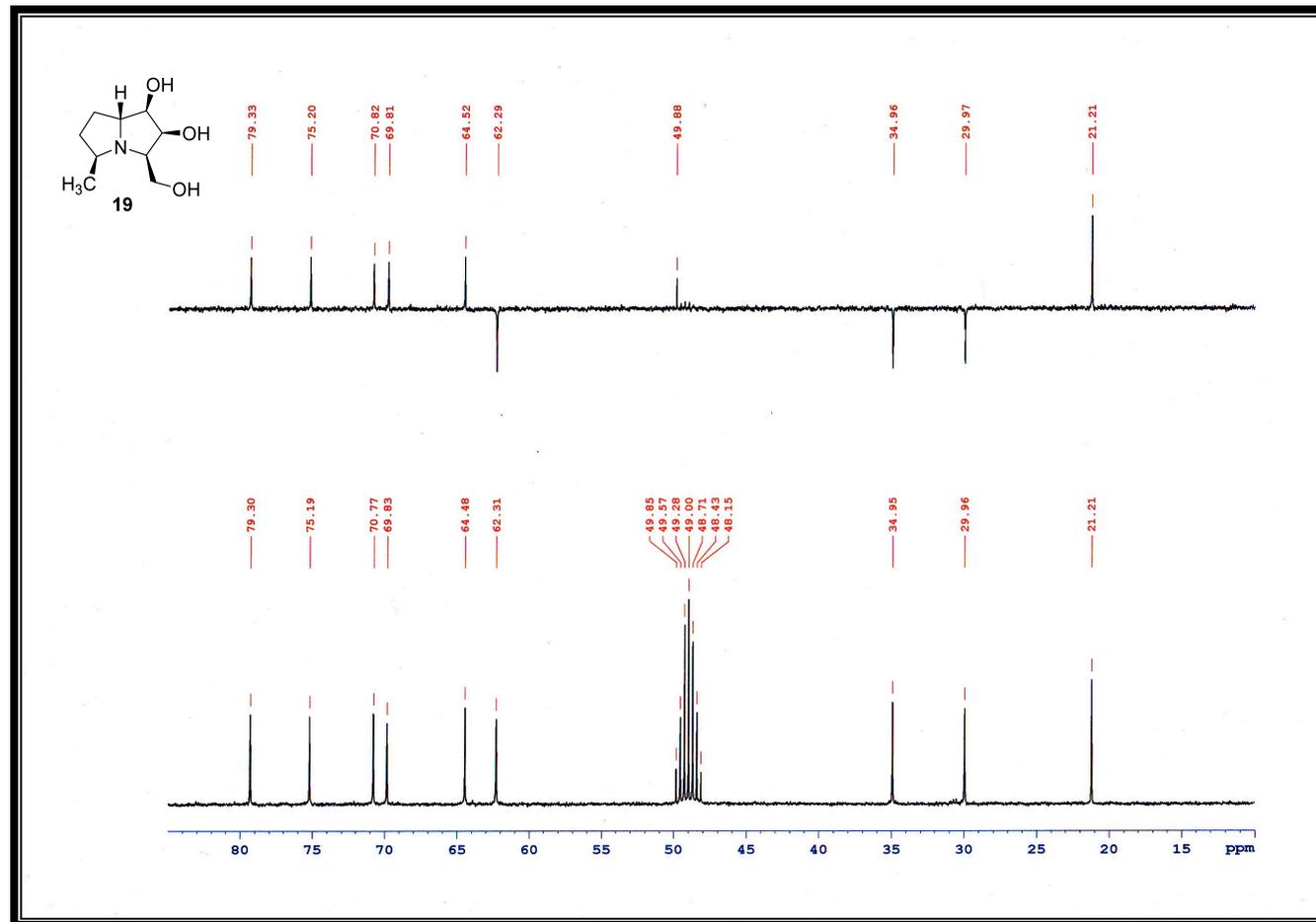
¹H-RMN (149): (1R,2S,3R,5S,7aR)-1,2-diacetoxi-3-acetiloximetil-5-metilpirrolizidina.



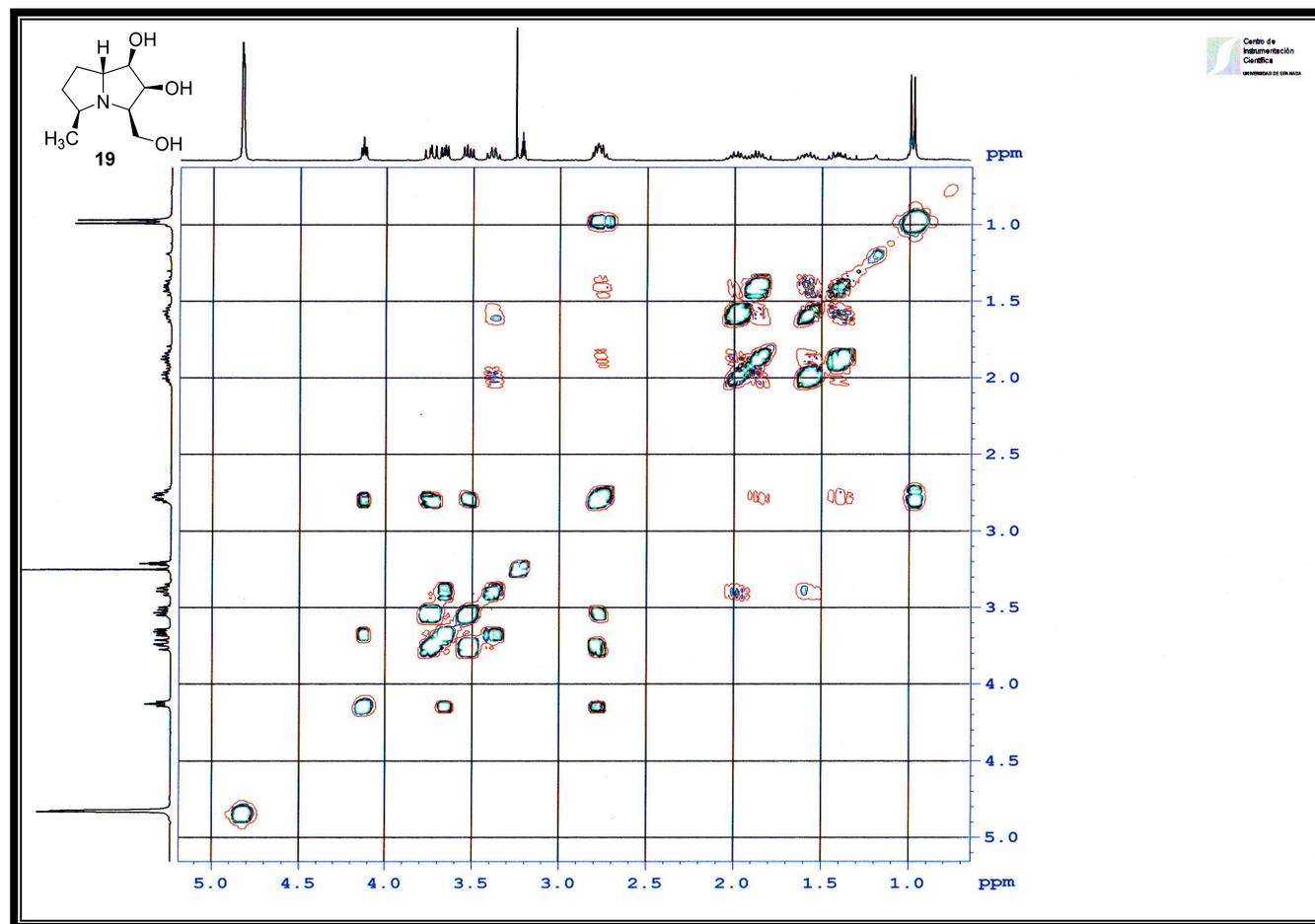
¹³C-RMN (149): (1R,2S,3R,5S,7aR)-1,2-diacetoxi-3-acetiloximetil-5-metilpirrolizidina.



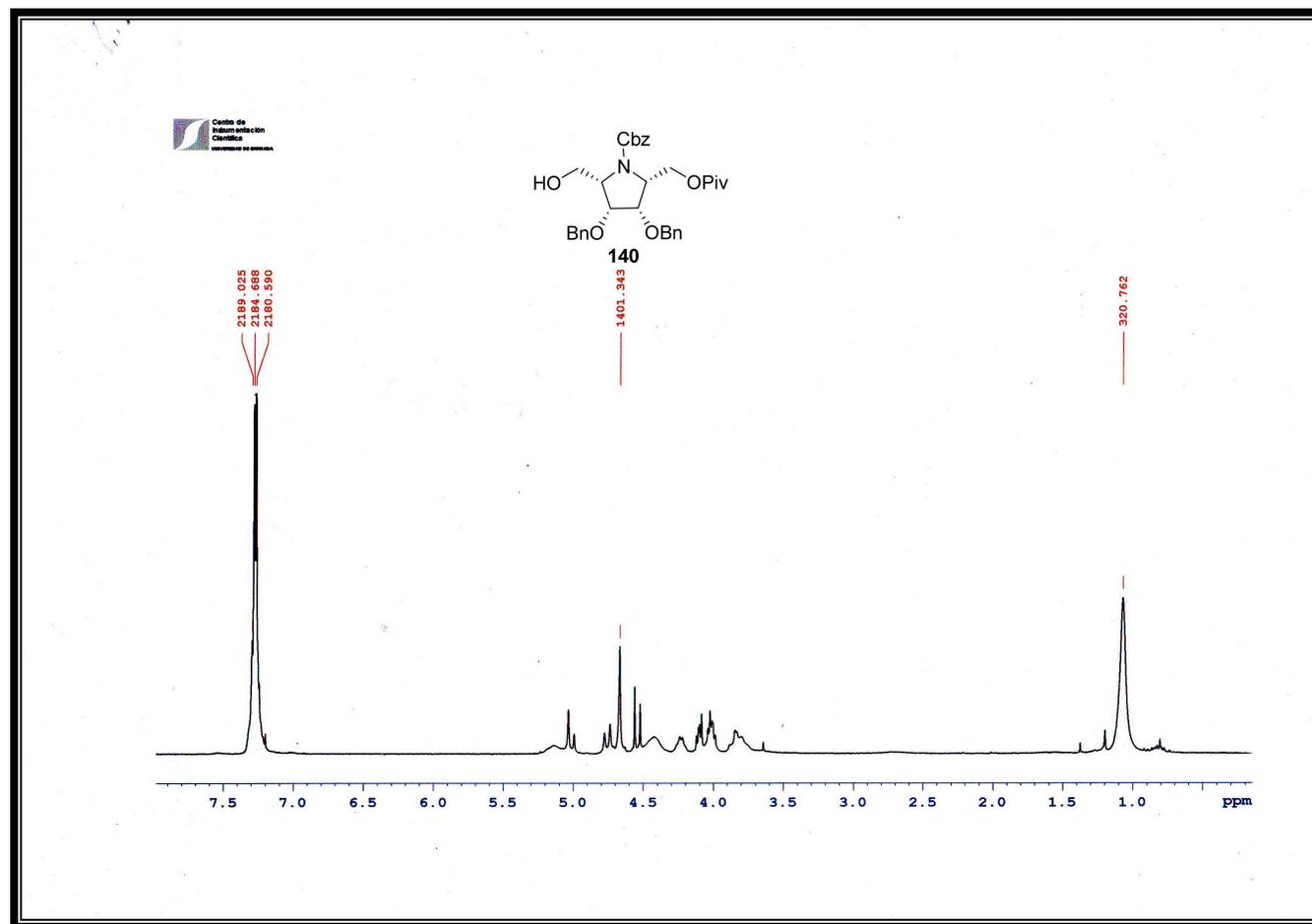
^1H -RMN (19): (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5-epihiacintacina A₅].



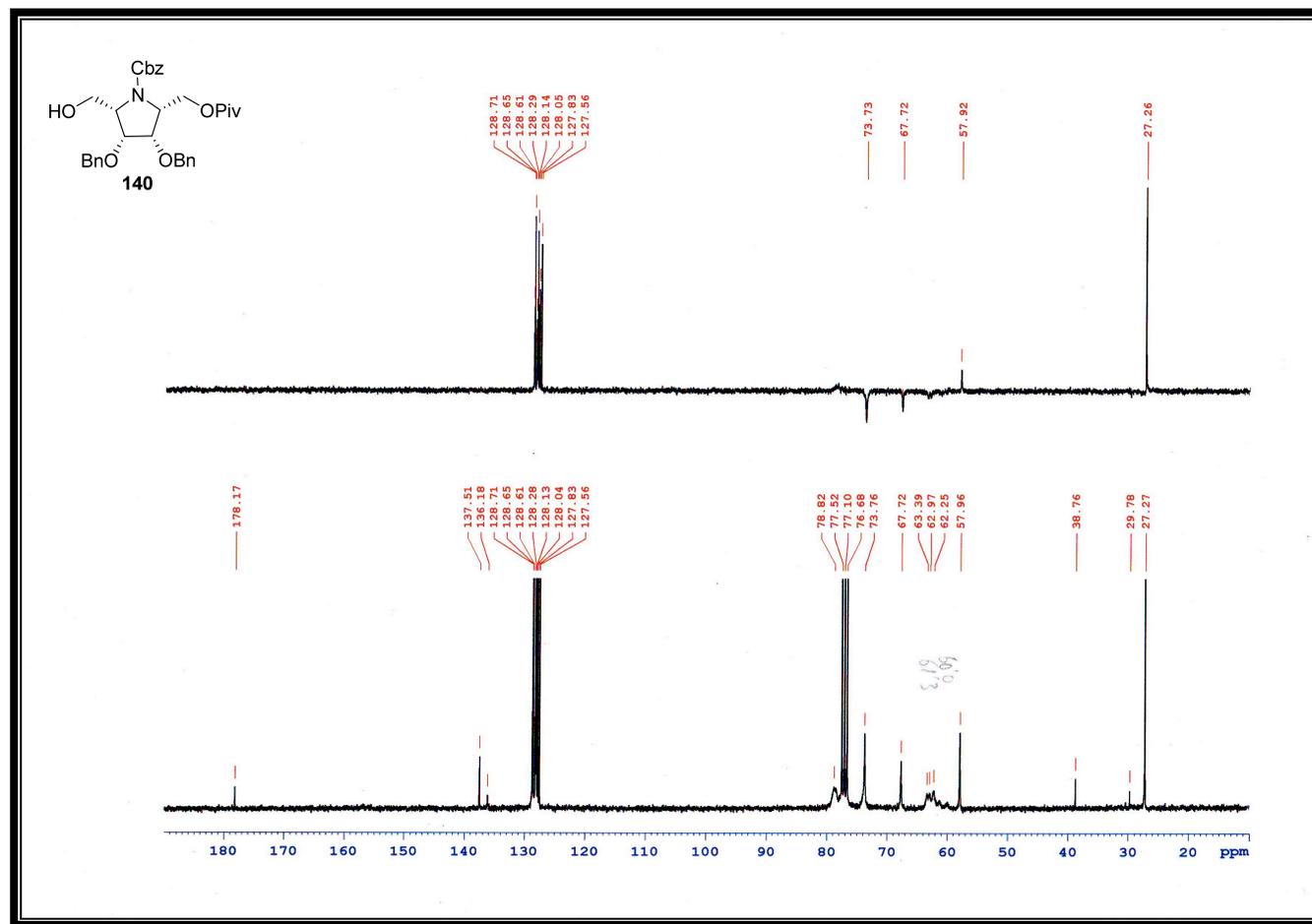
¹³C-RMN (19): (1R,2S,3R,5S,7aR)-1,2-dihidroxi-3-hidroxi-metil-5-metilpirrolizidina [(+)-5-epihiacintacina A₅].



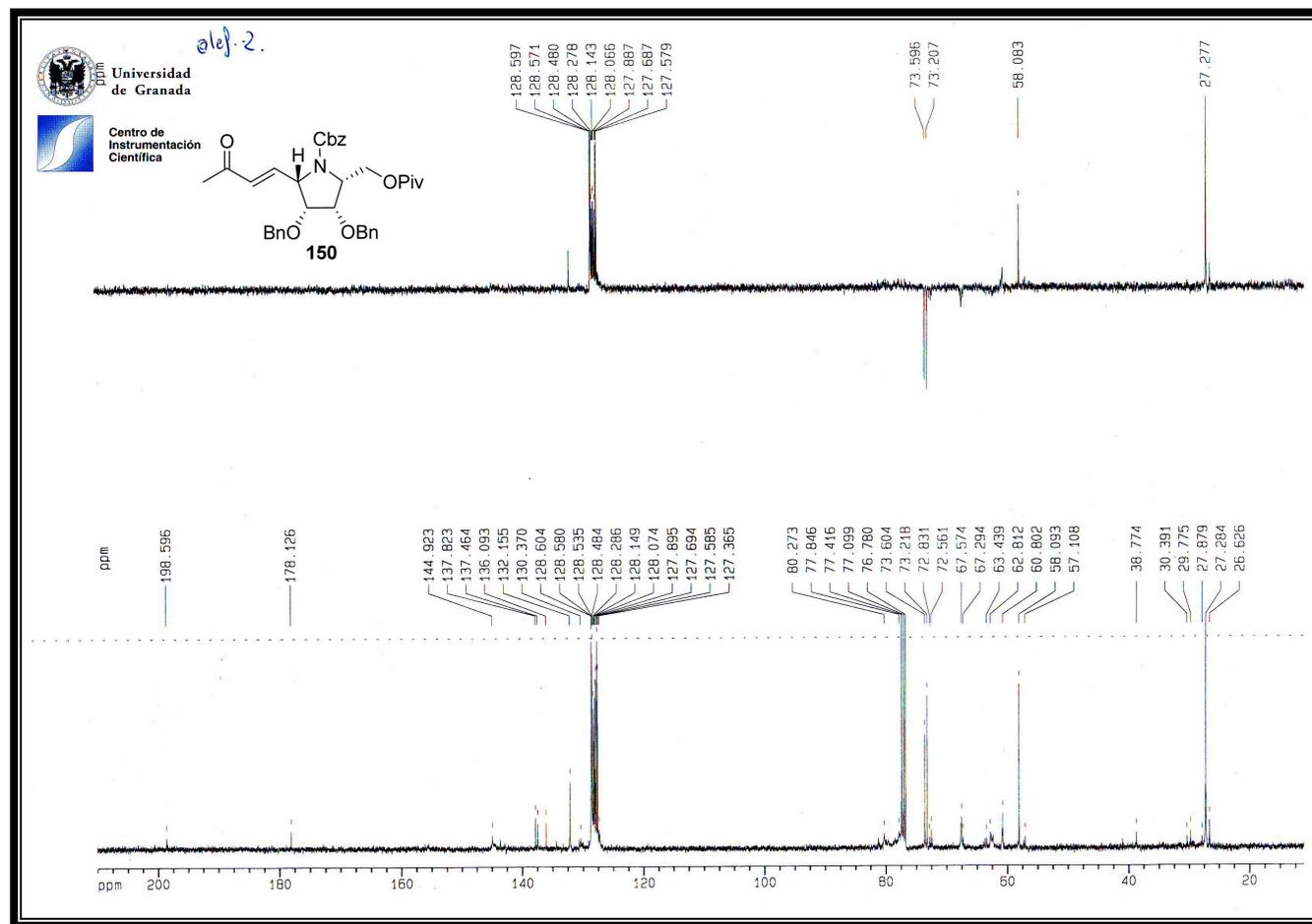
$^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY (19): (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5-*epi*hiacintacina A₅].



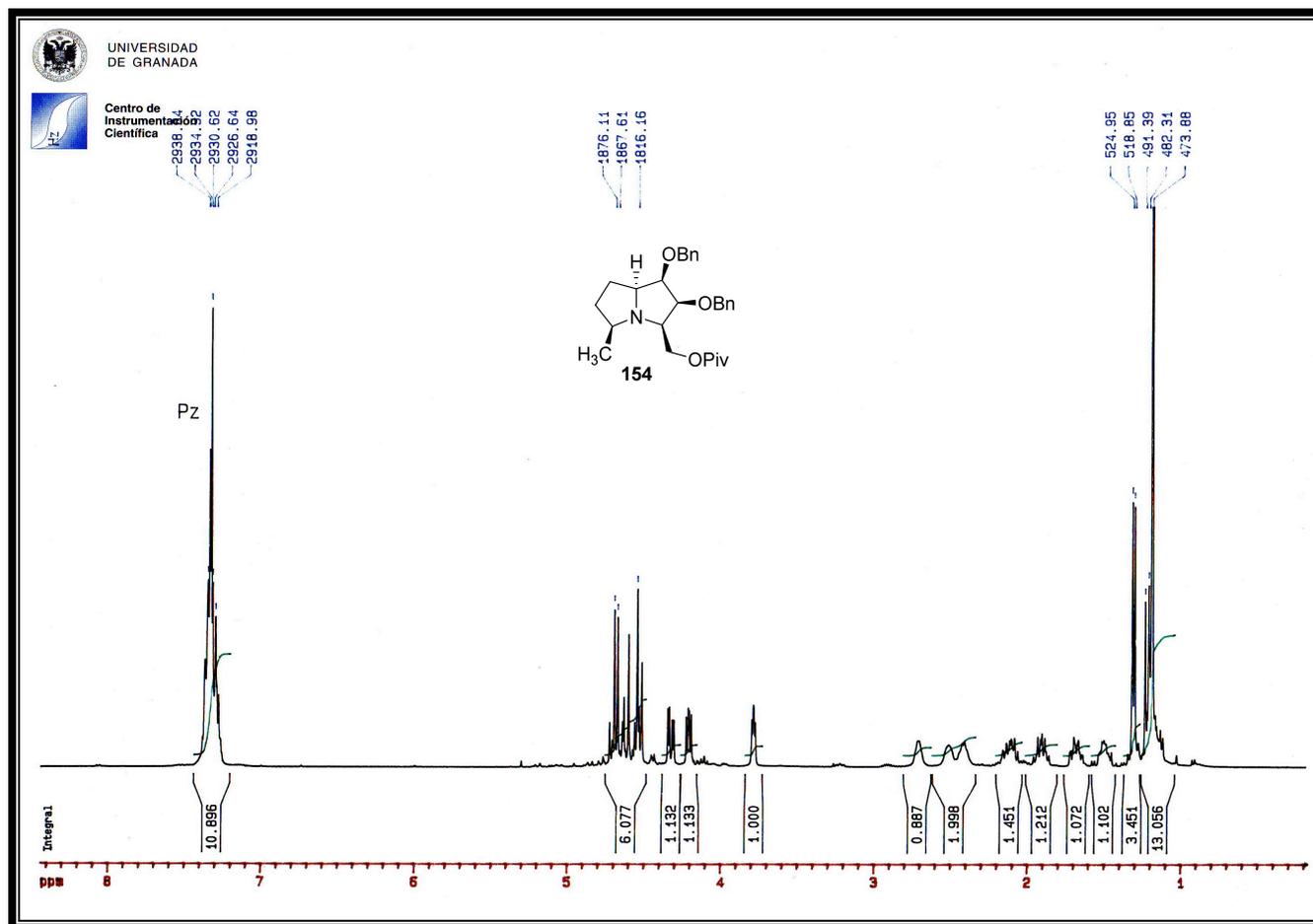
¹H-RMN (140): (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3,4-dibenciloxi-*N*-benciloxycarbonil-2,5-bis(hidroximetil)-2'-*O*-pivaloil pirrolidina.



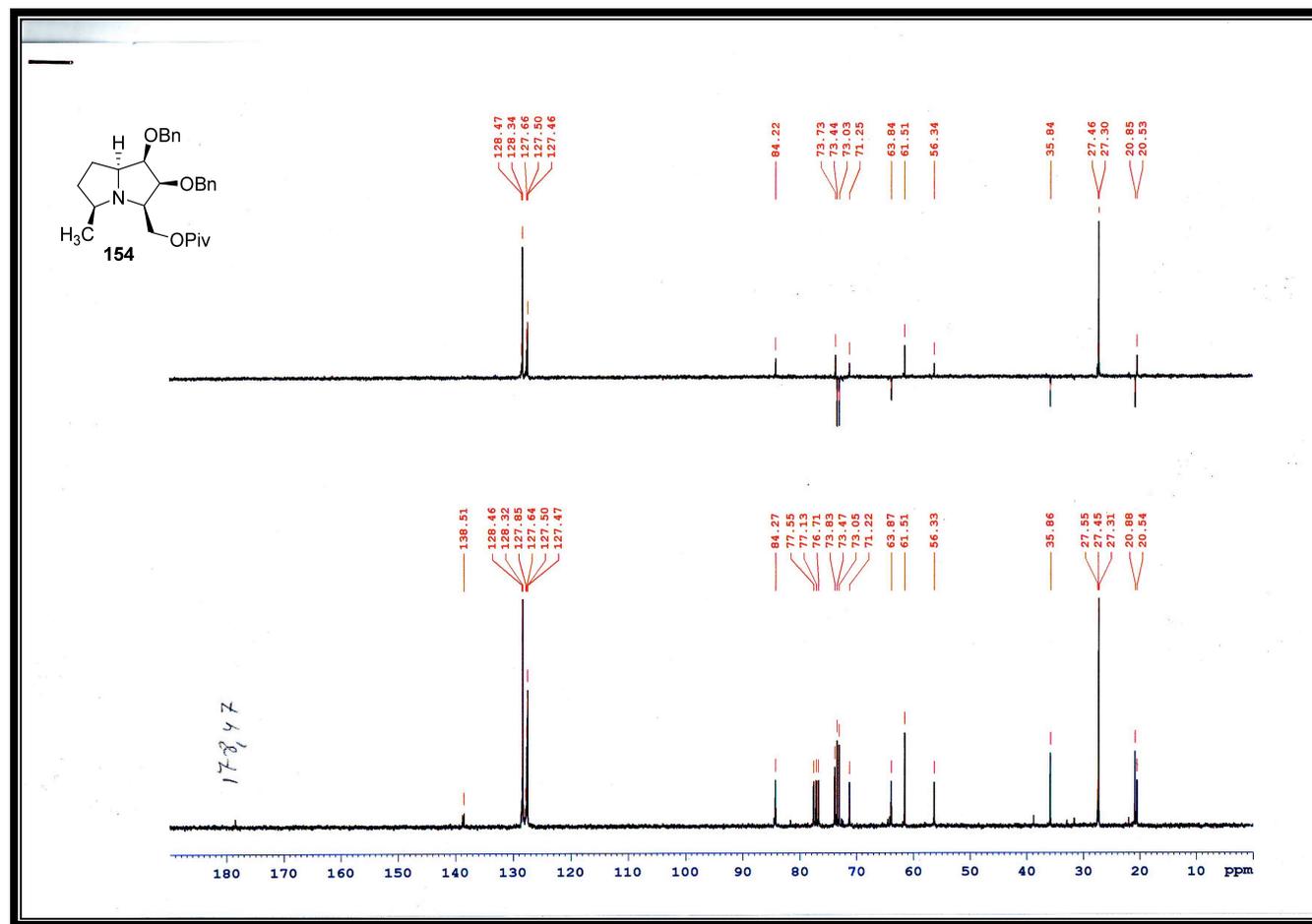
¹³C-RMN (140): (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-3,4-dibenciloxi-*N*-benciloxycarbonil-2,5-bis(hidroxi metil)-2'-*O*-pivaloil pirrolidina.

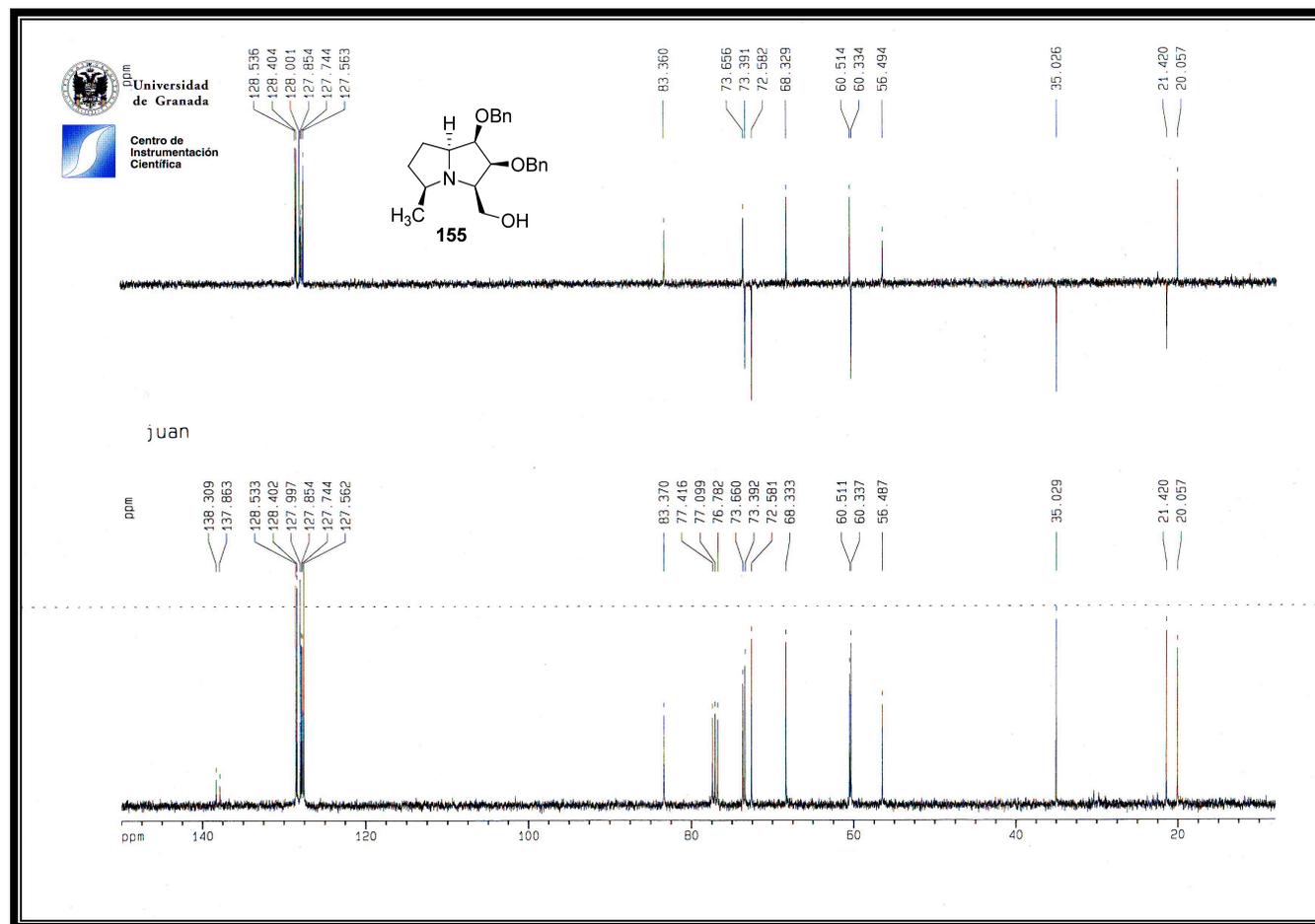


^{13}C -RMN (150): 4-[(3*E*,2'*S*,3'*R*,4'*S*,5'*R*)-3',4'-dibenciloxi-*N*-benciloxycarbonil-5'-pivaloiloximetilpirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona.

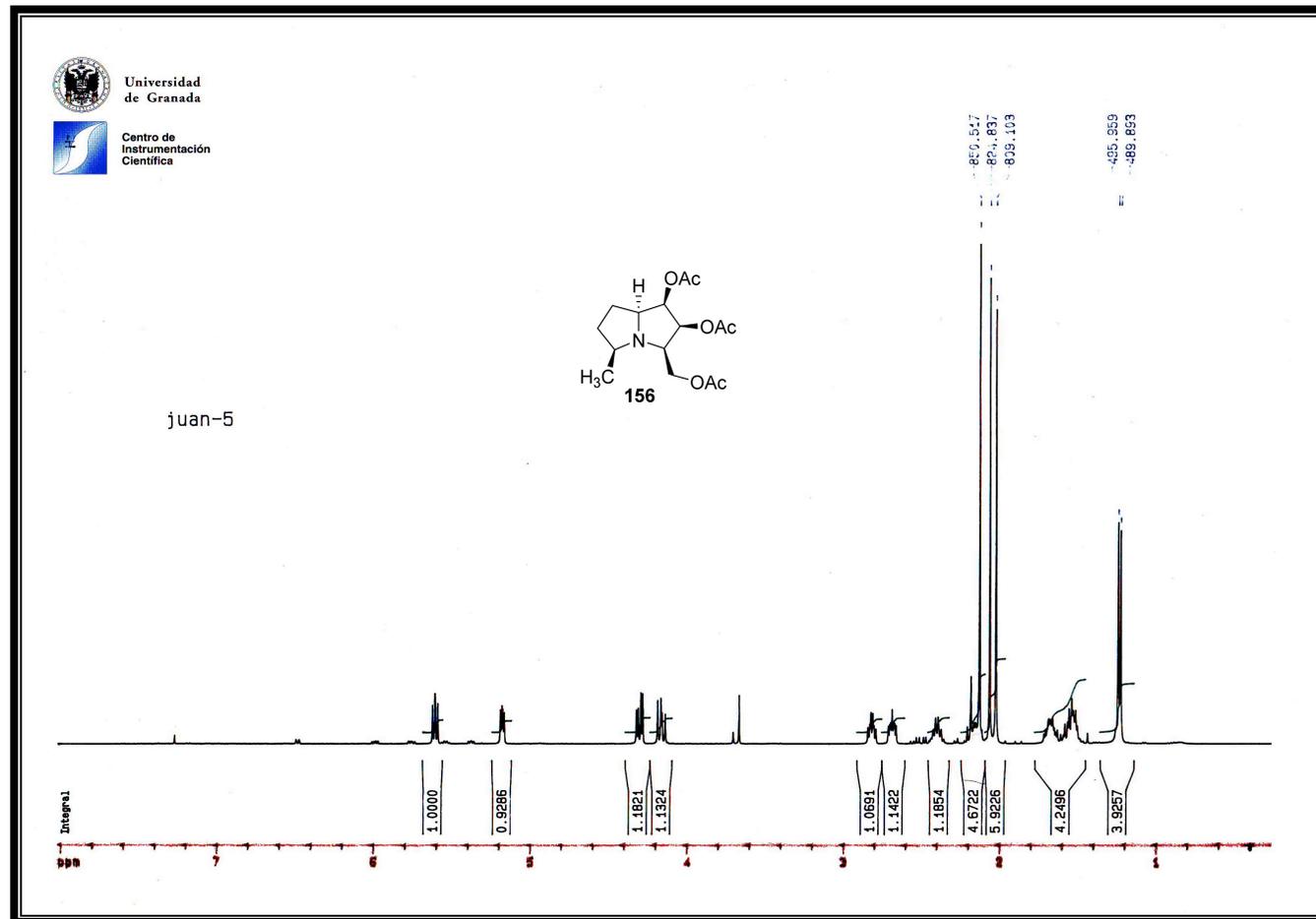


¹H-RMN (154): (1R,2S,3R,5S,7aS)-1,2-dibenciloxy-5-metil-3-pivaloiloximetilpirrolizidina.

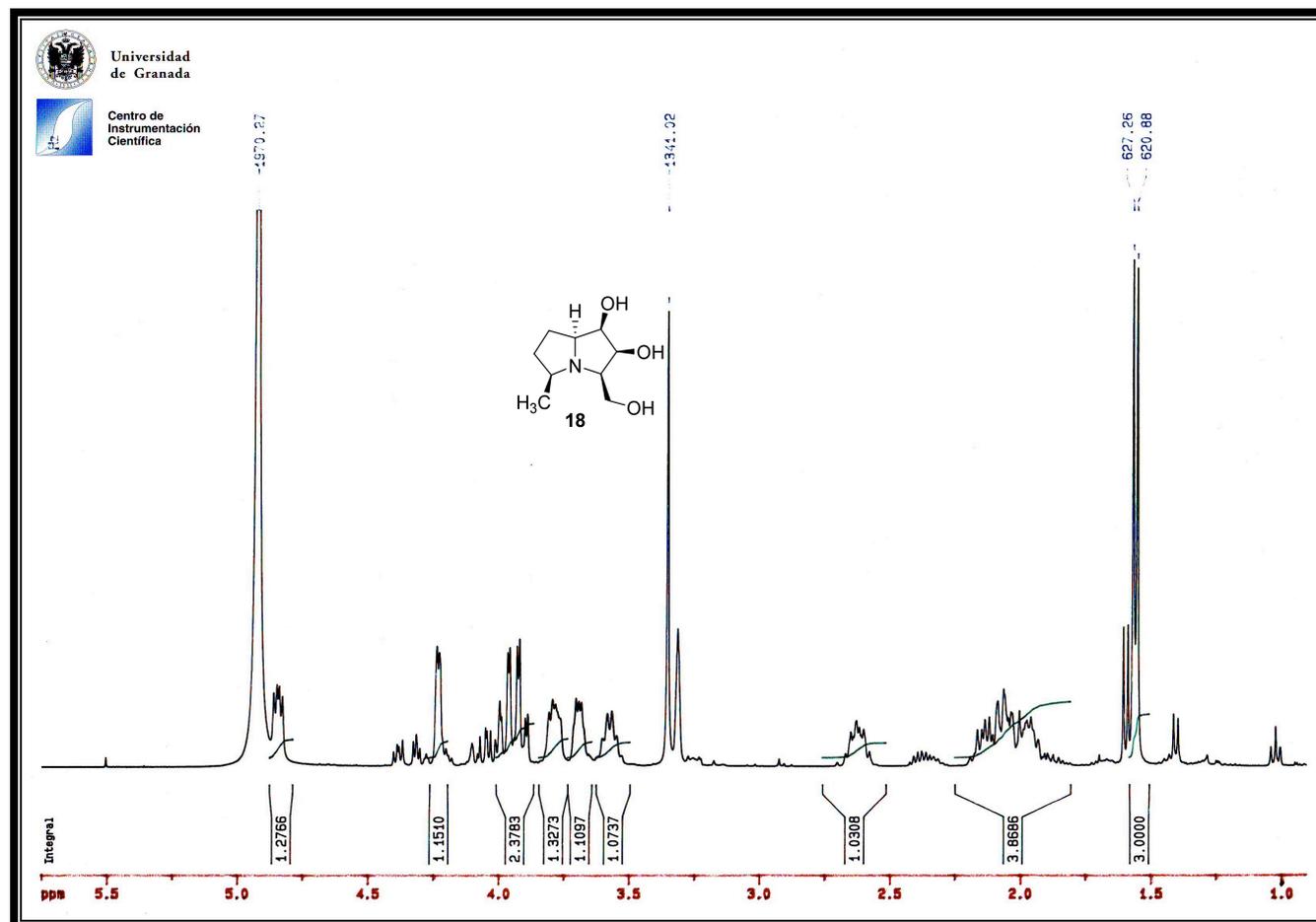




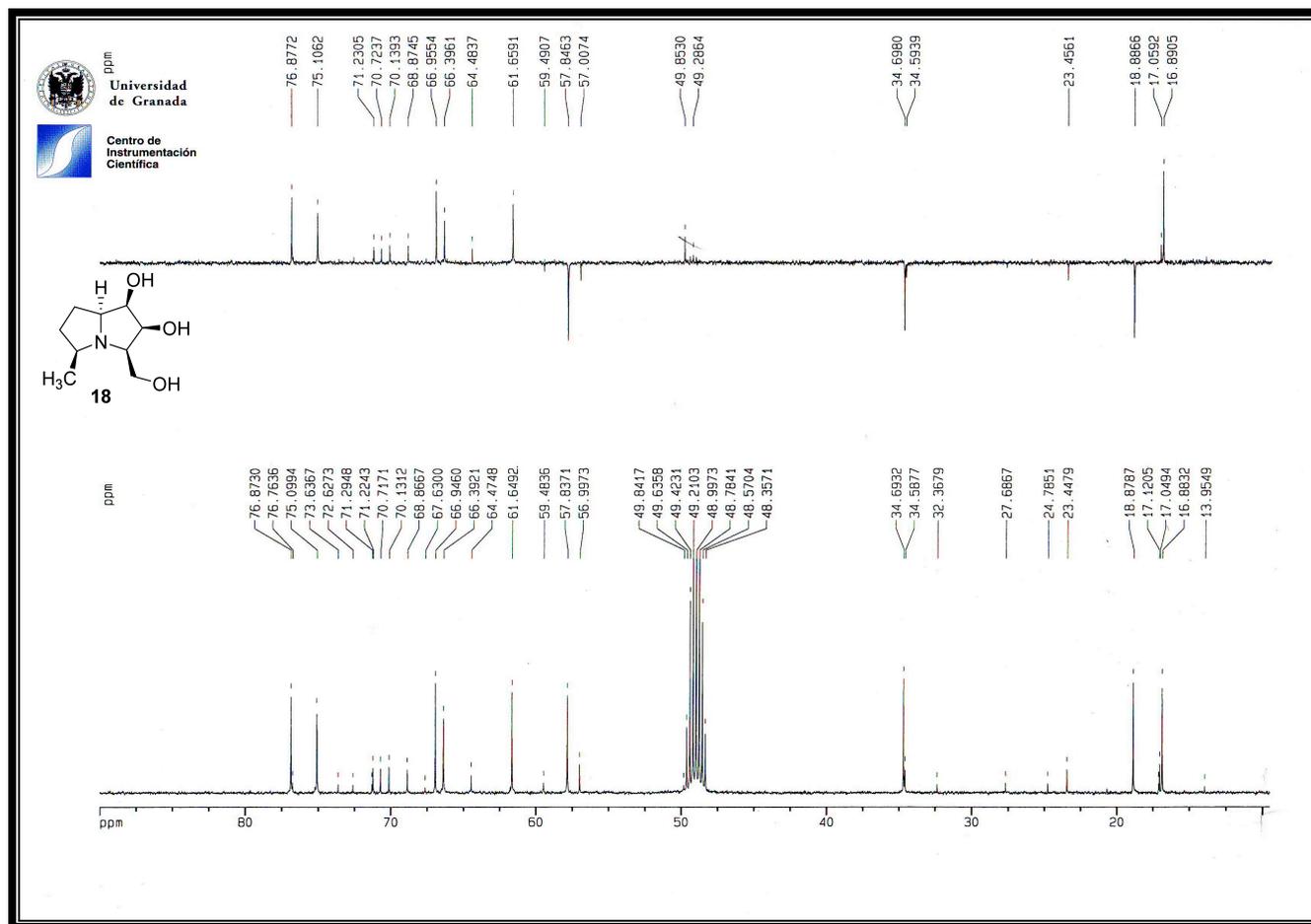
¹³C-RMN (155): (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-dibenciloxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina.



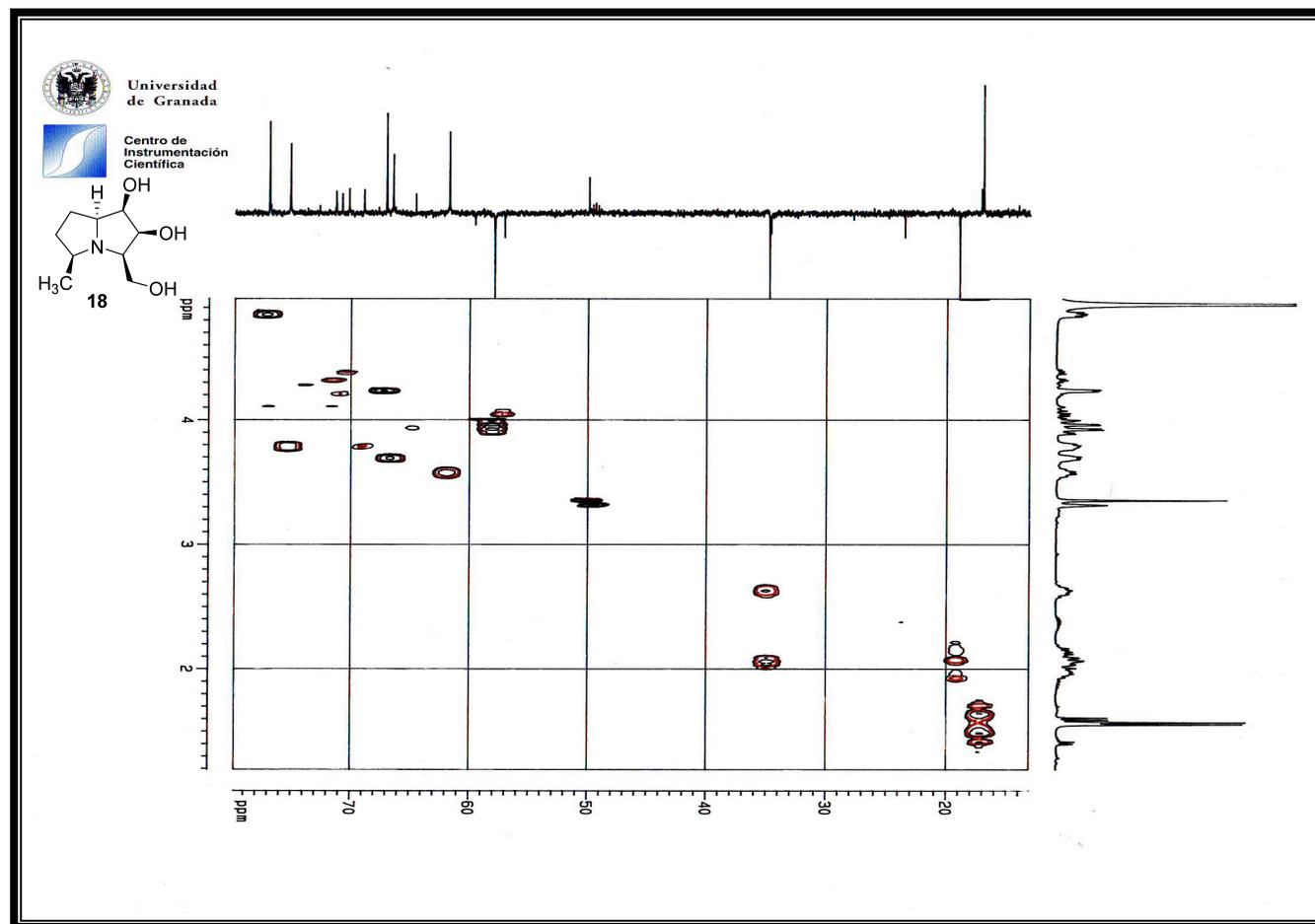
¹H-RMN (156): (1R,2S,3R,5S,7aS)-1,2-diacetoxi-3-acetiloximetil-5-metilpirrolizidina.

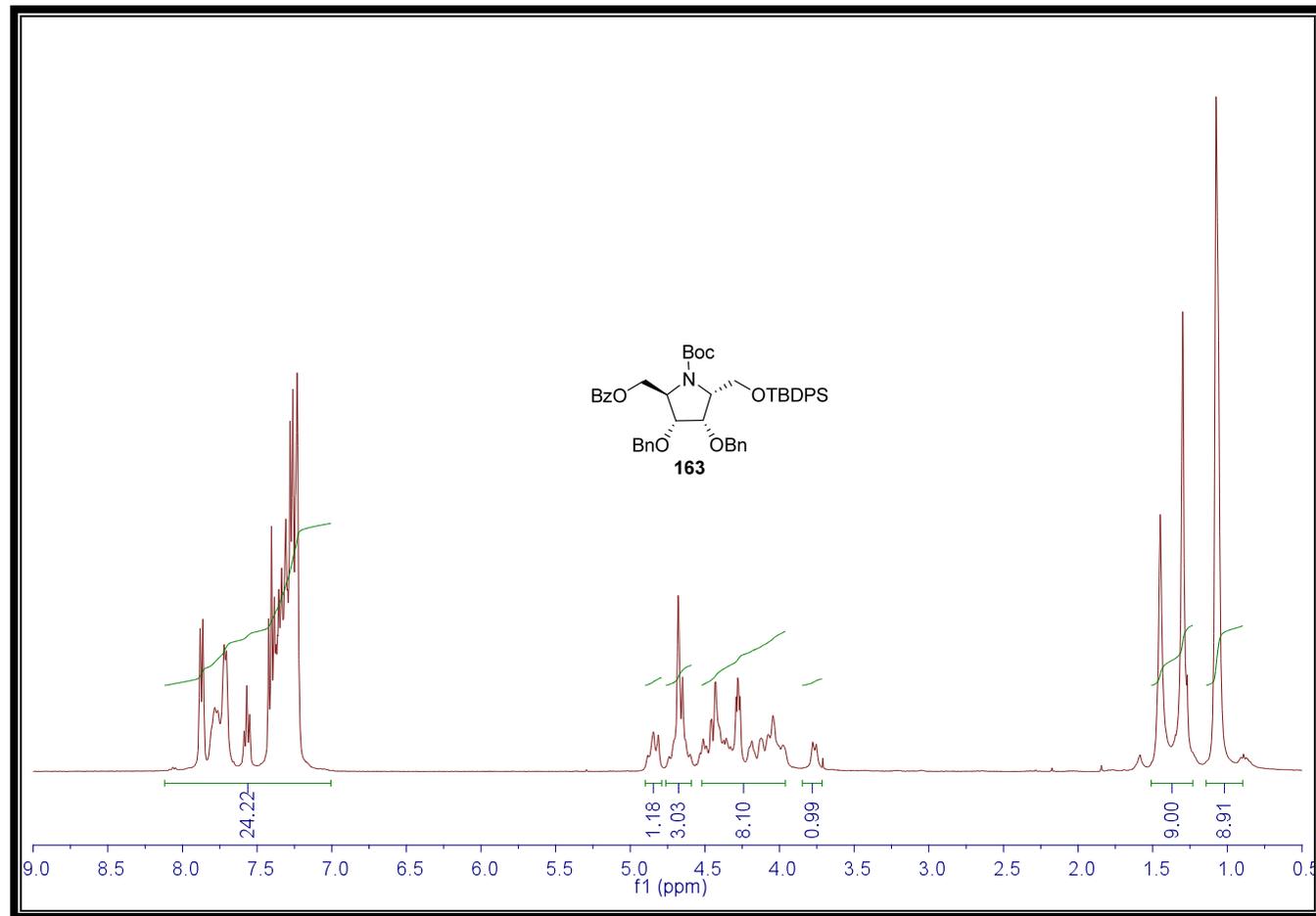


^1H -RMN (18): (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5-epihiacintacina A₄].

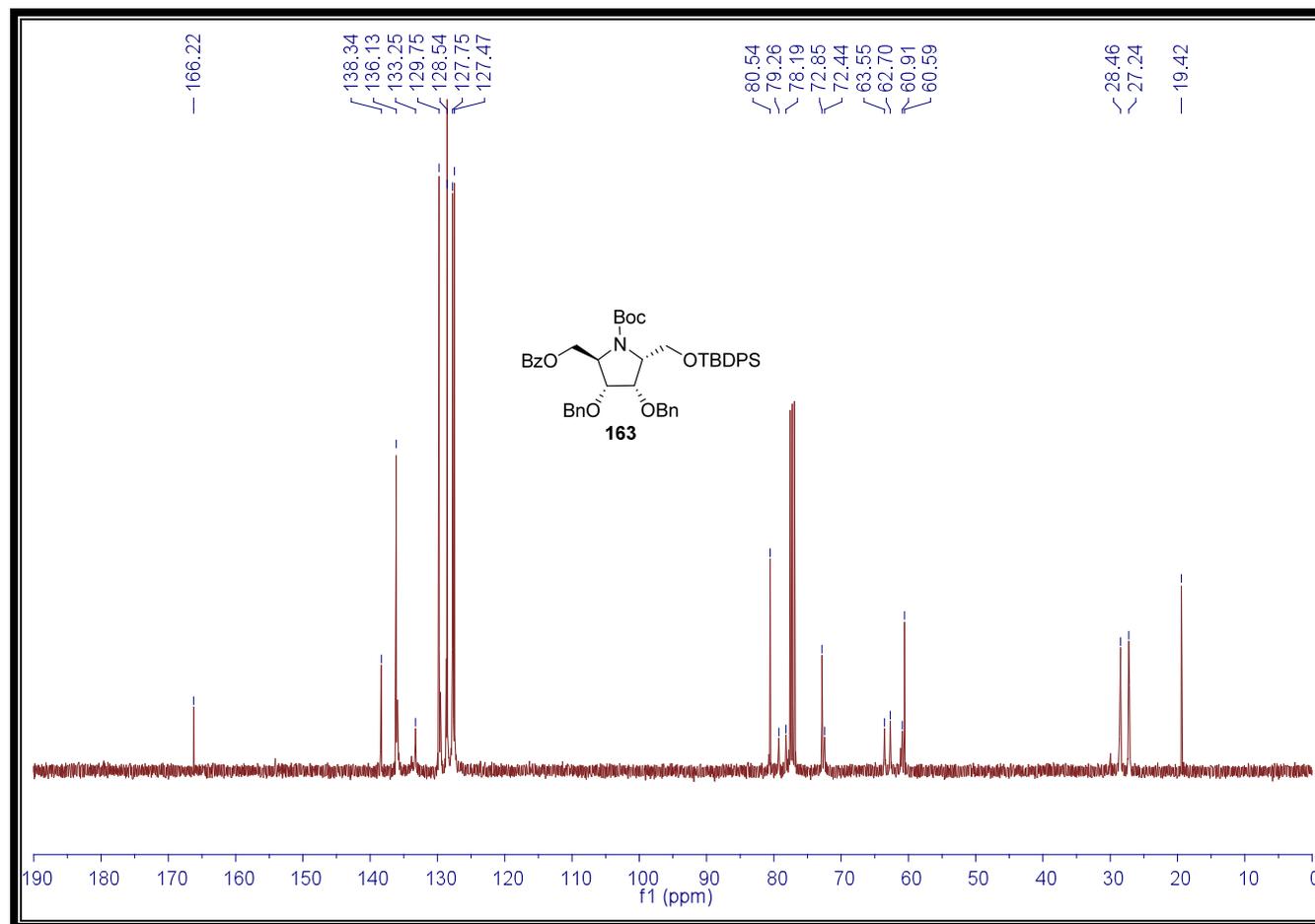


¹³C-RMN (18): (1*R*,2*S*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-3-hidroxi metil-5-metilpirrolizidina [(+)-5-epihiacintacina A₄].

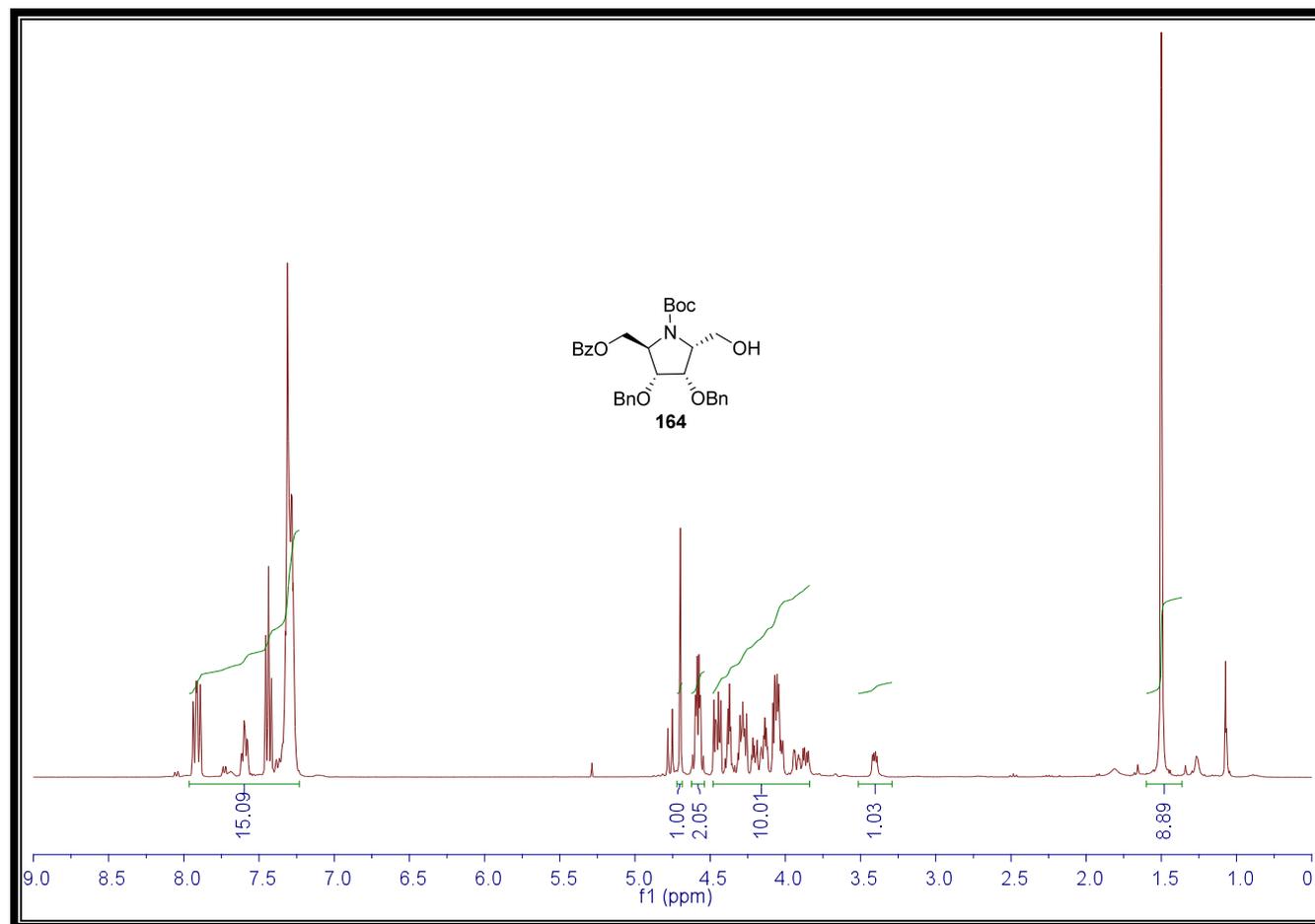




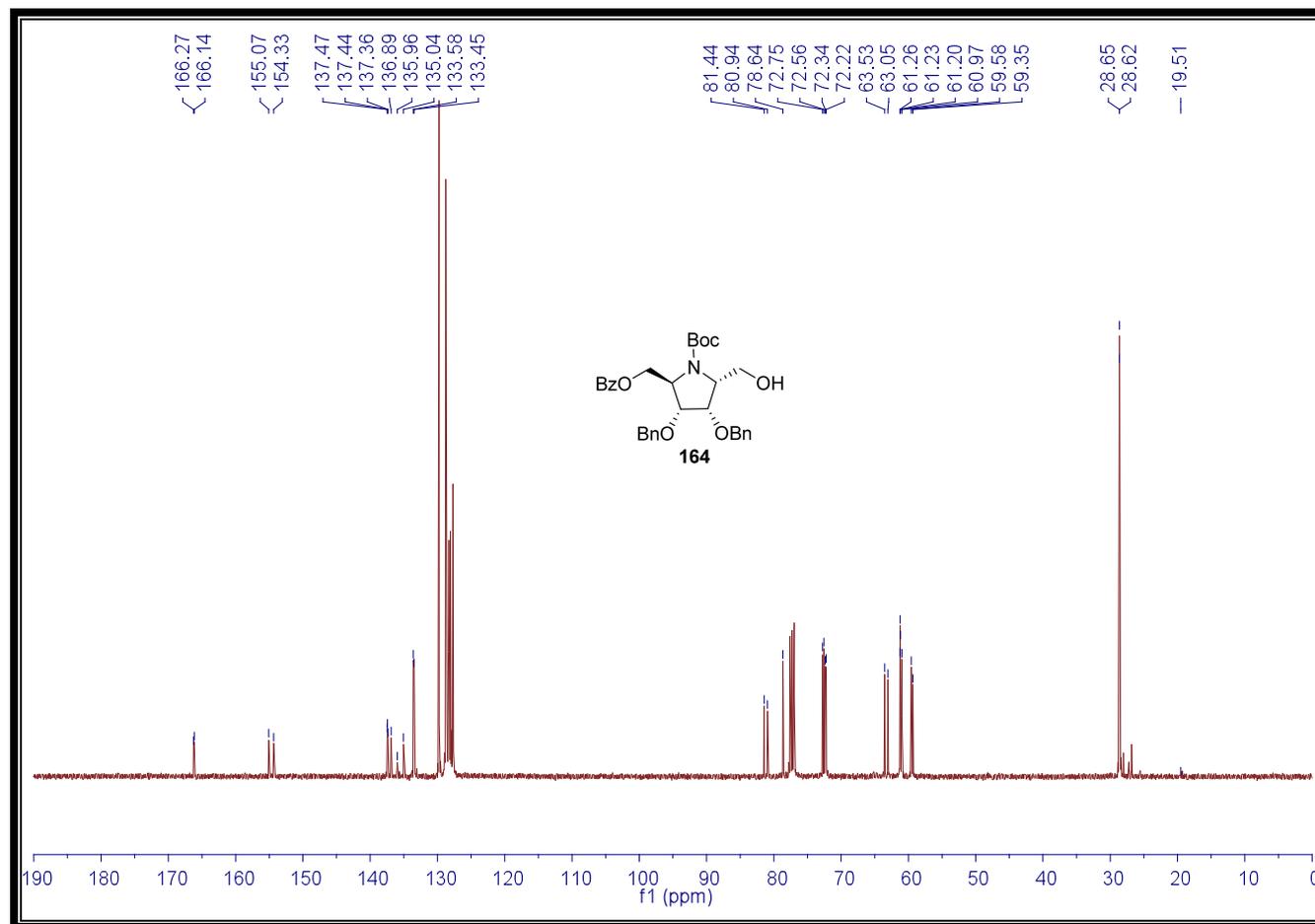
¹H-RMN (163): Síntesis de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-bis(benciloxi)-2'-*O*-benzoil-5'-*O*-(*terc*-butildifenilsilil)-*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidina.



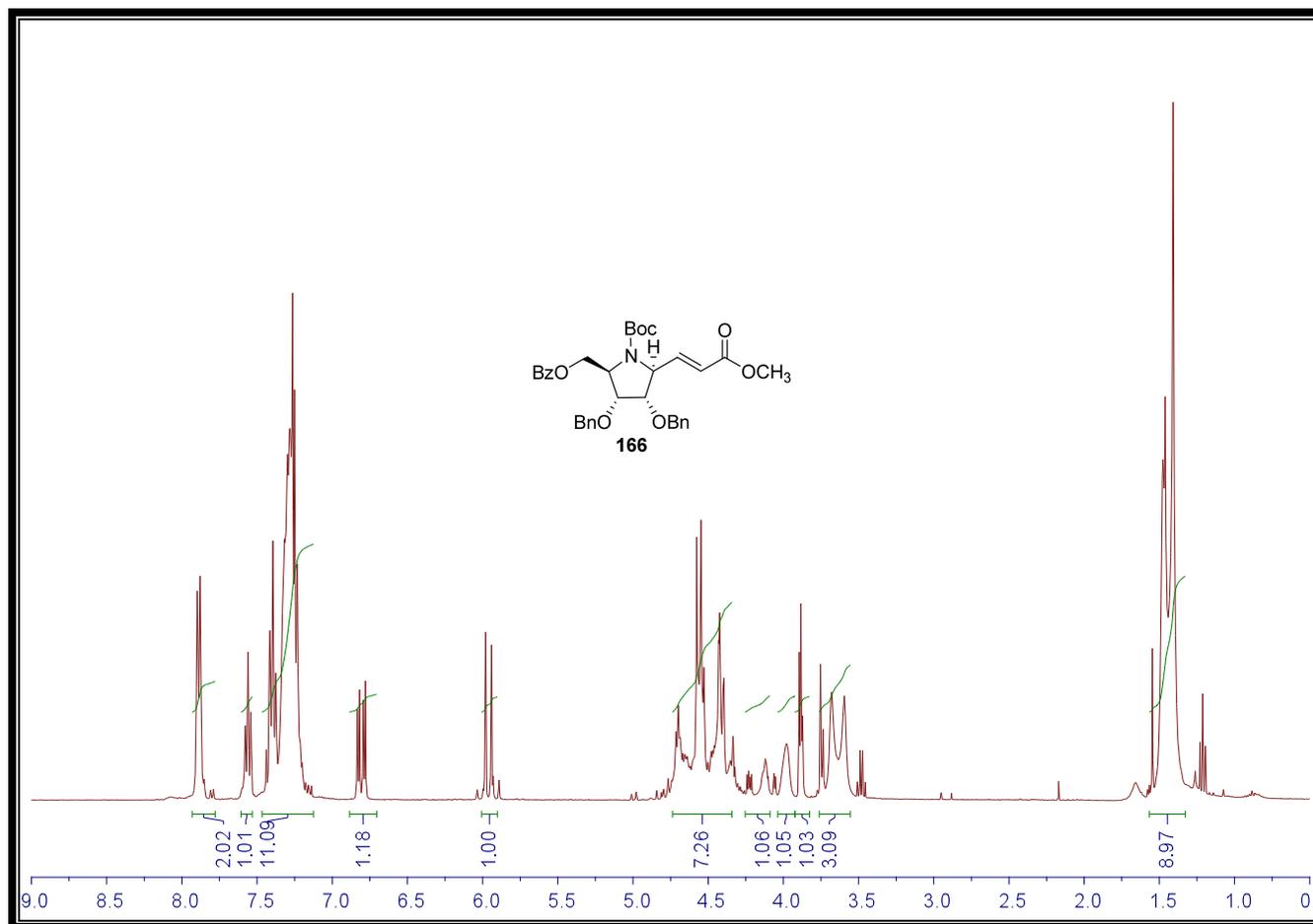
¹³C-RMN (163): Síntesis de (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-bis(benciloxi)-2'-*O*-benzoil-5'-*O*-(*terc*-butildifenilsilil)-*N*-(*terc*-butiloxycarbonil)-2,5-bis(hidroximetil)pirrolidina.



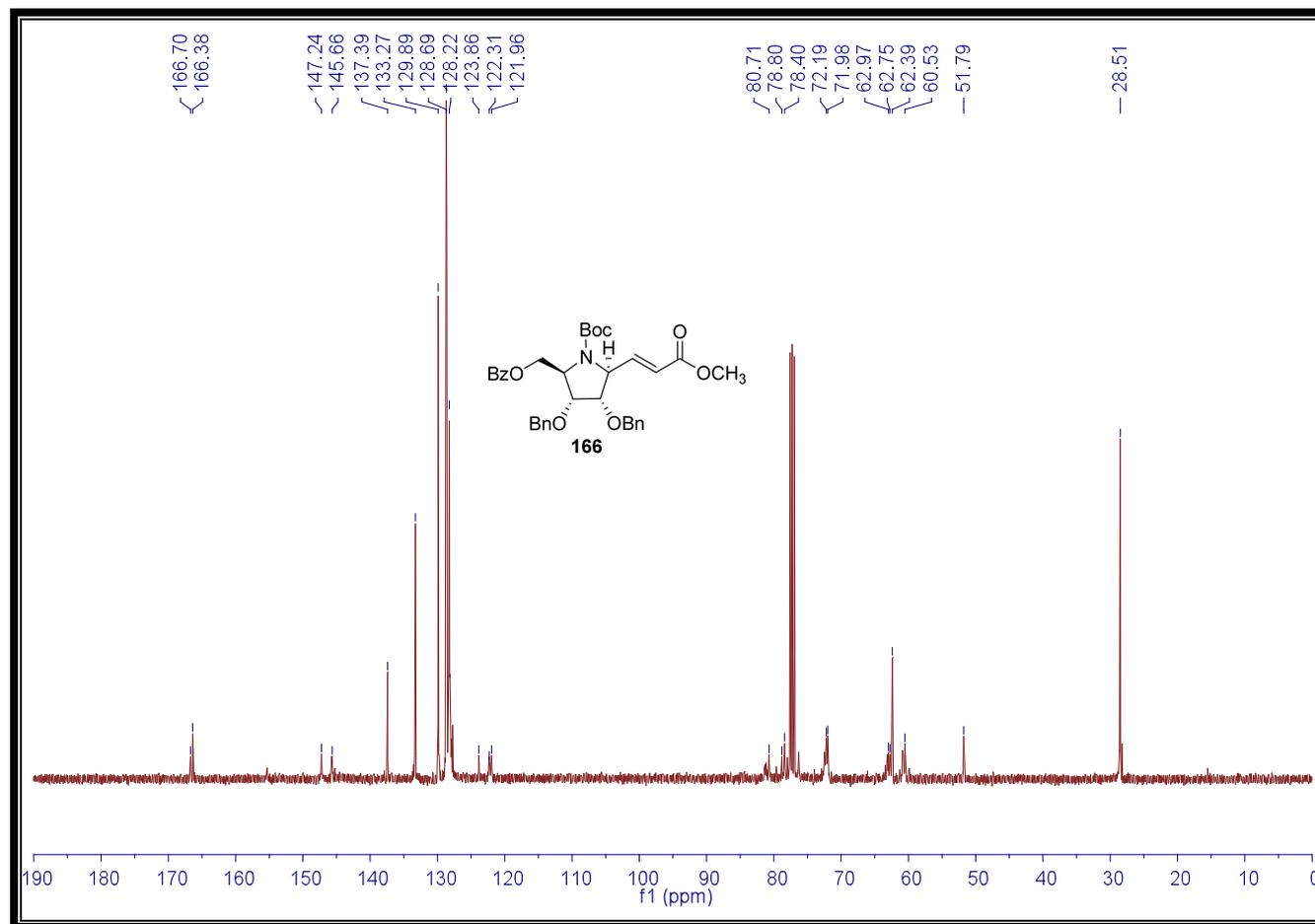
¹H-RMN (164): (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-bis(benciloxi)-2'-*O*-benzoil-*N*-(*terc*-butiloxicarbonil)-2,5-bis(hidroxi)metil pirrolidina.



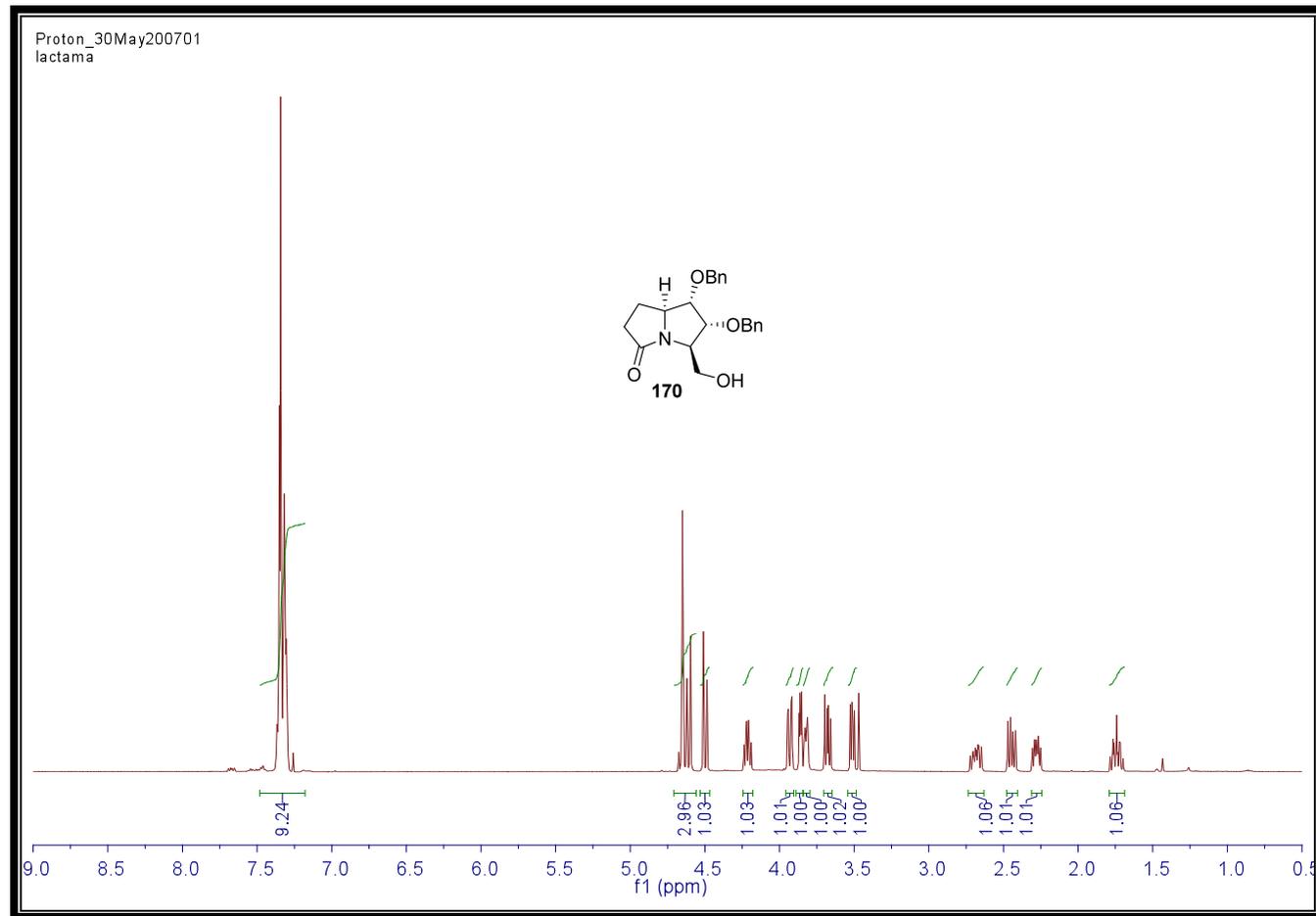
¹³C-RMN (164): (2*R*,3*R*,4*S*,5*R*)-3,4-bis(benciloxi)-2'-*O*-benzoil-*N*-(*tert*-butiloxicarbonil)-2,5-bis(hidroxi)metil pirrolidina.



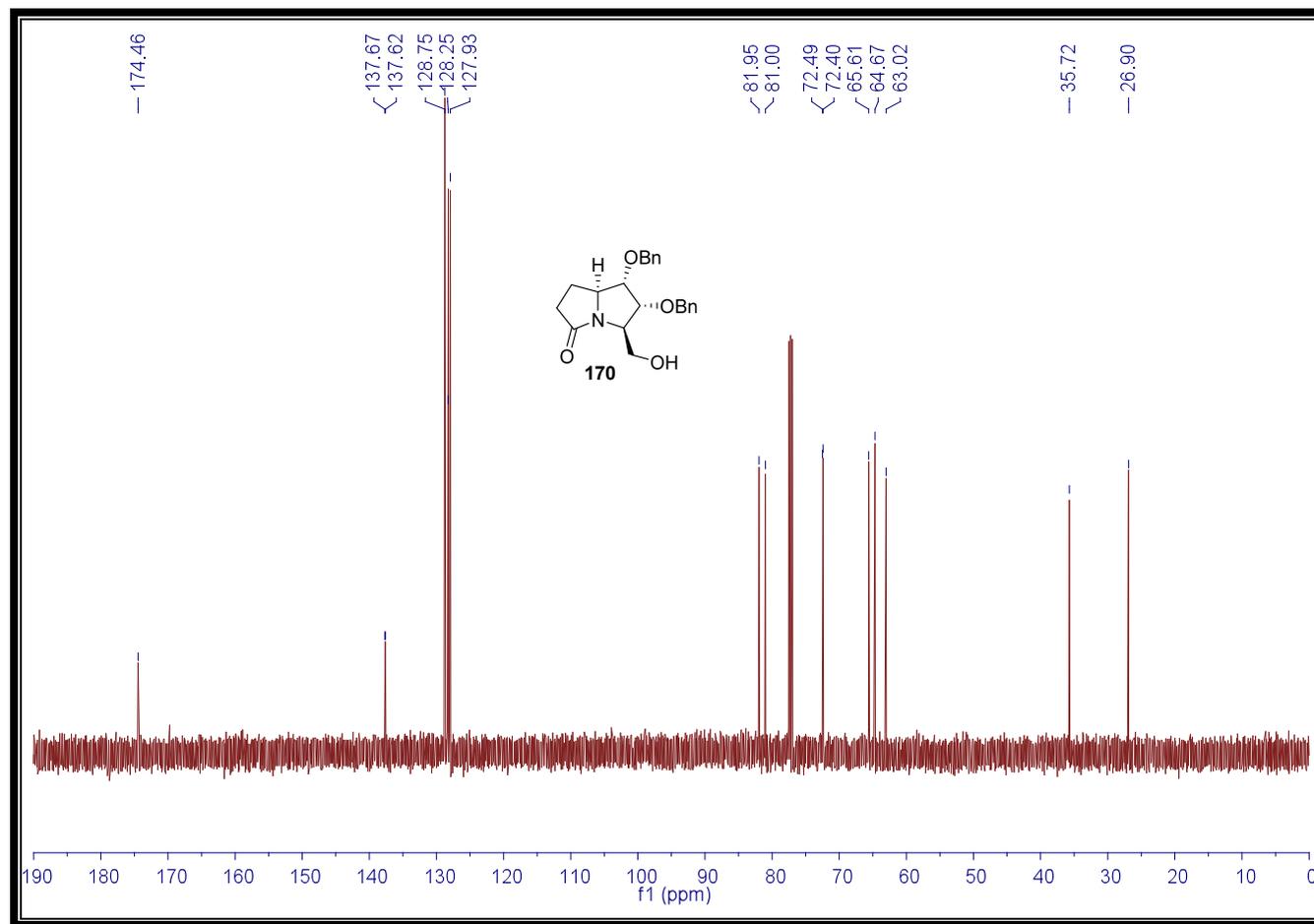
¹H-RMN (166): 3-[(2*E*,2'*S*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)-*N'*-(*tert*-butiloxicarbonil)pirrolidin-2-il]propanoato de metilo.



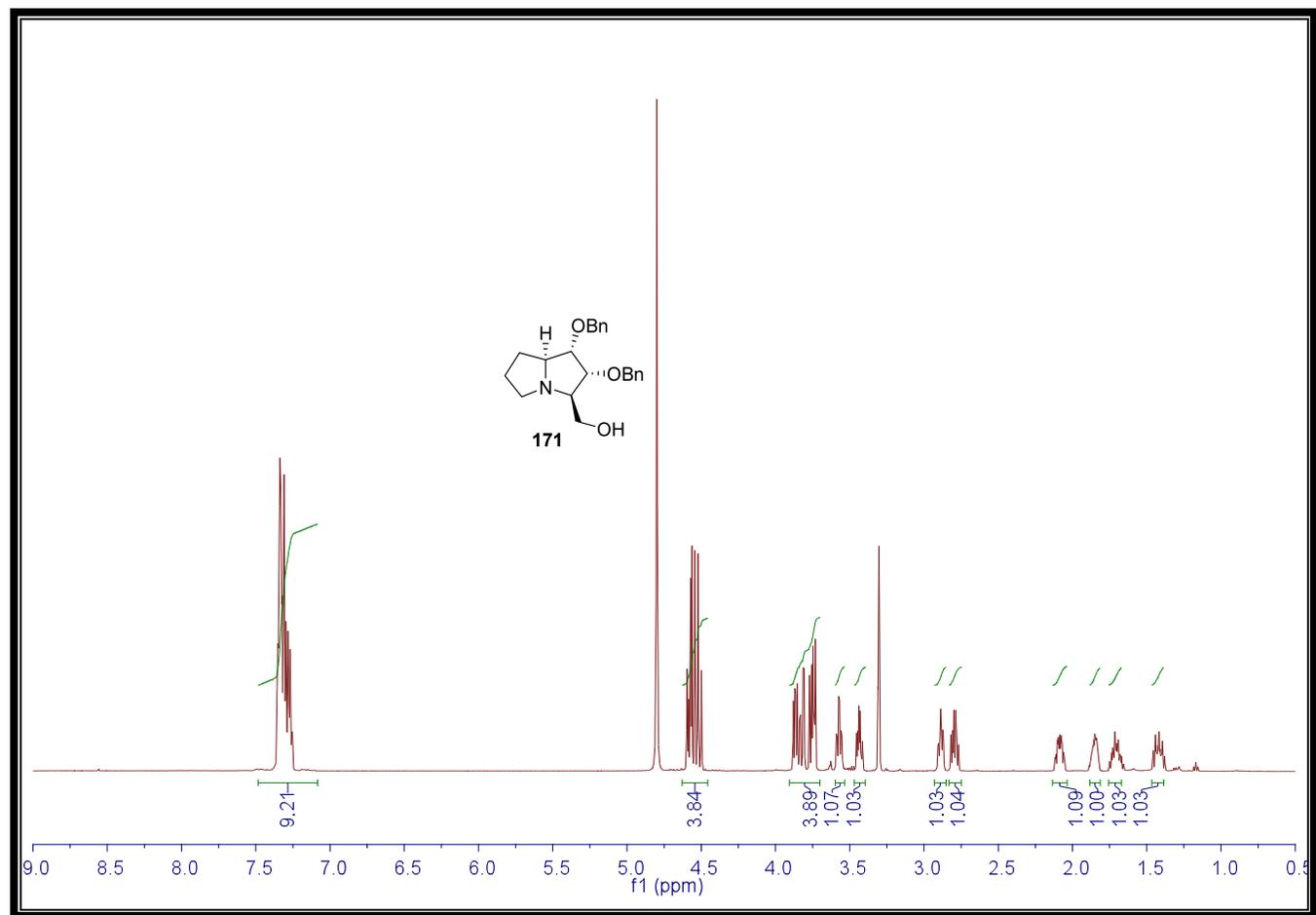
¹³C-RMN (166): 3-[(2*E*,2'*S*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)-*N'*-(*tert*-butiloxicarbonil)pirrolidin-2-il]propanoato de metilo.

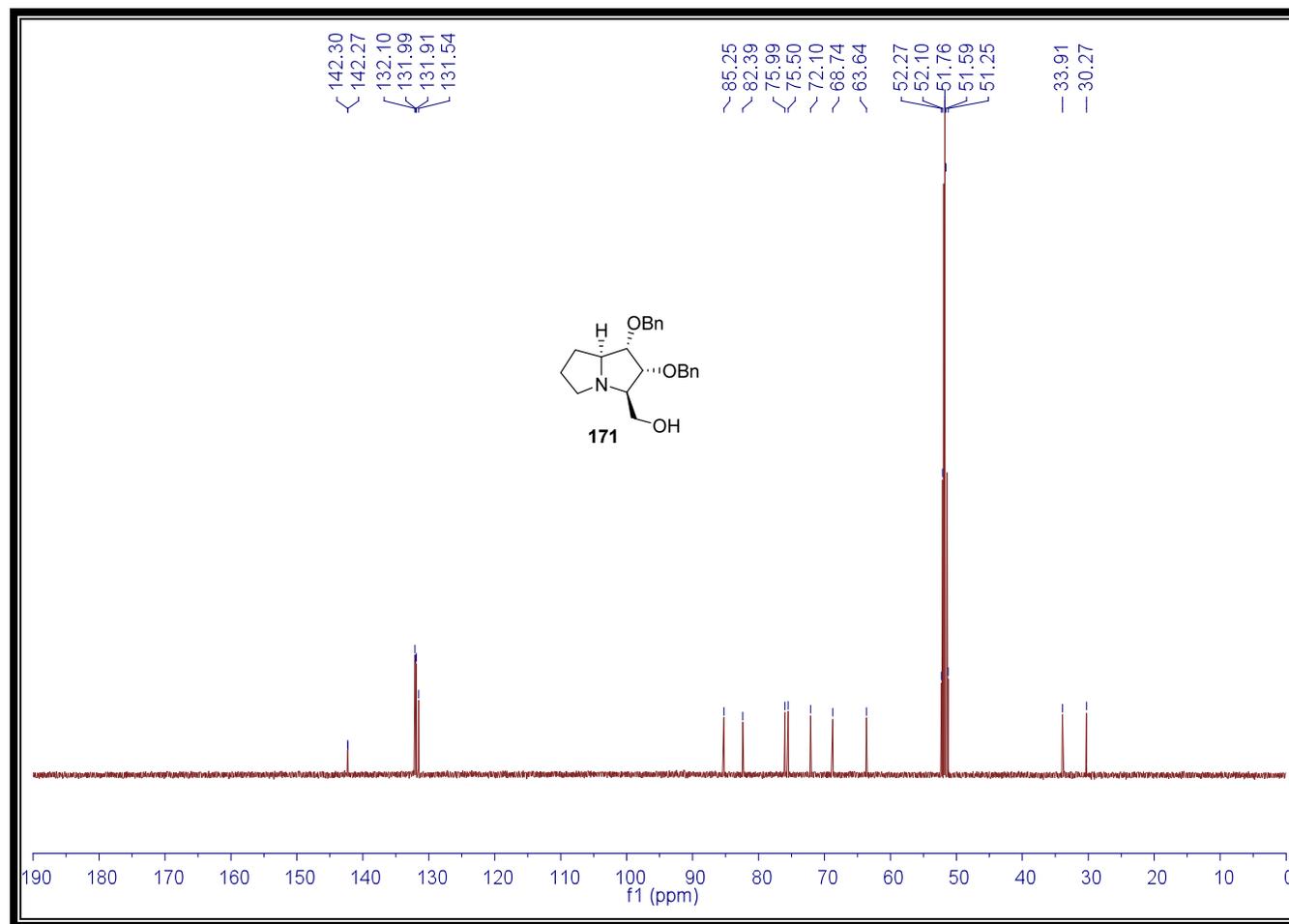


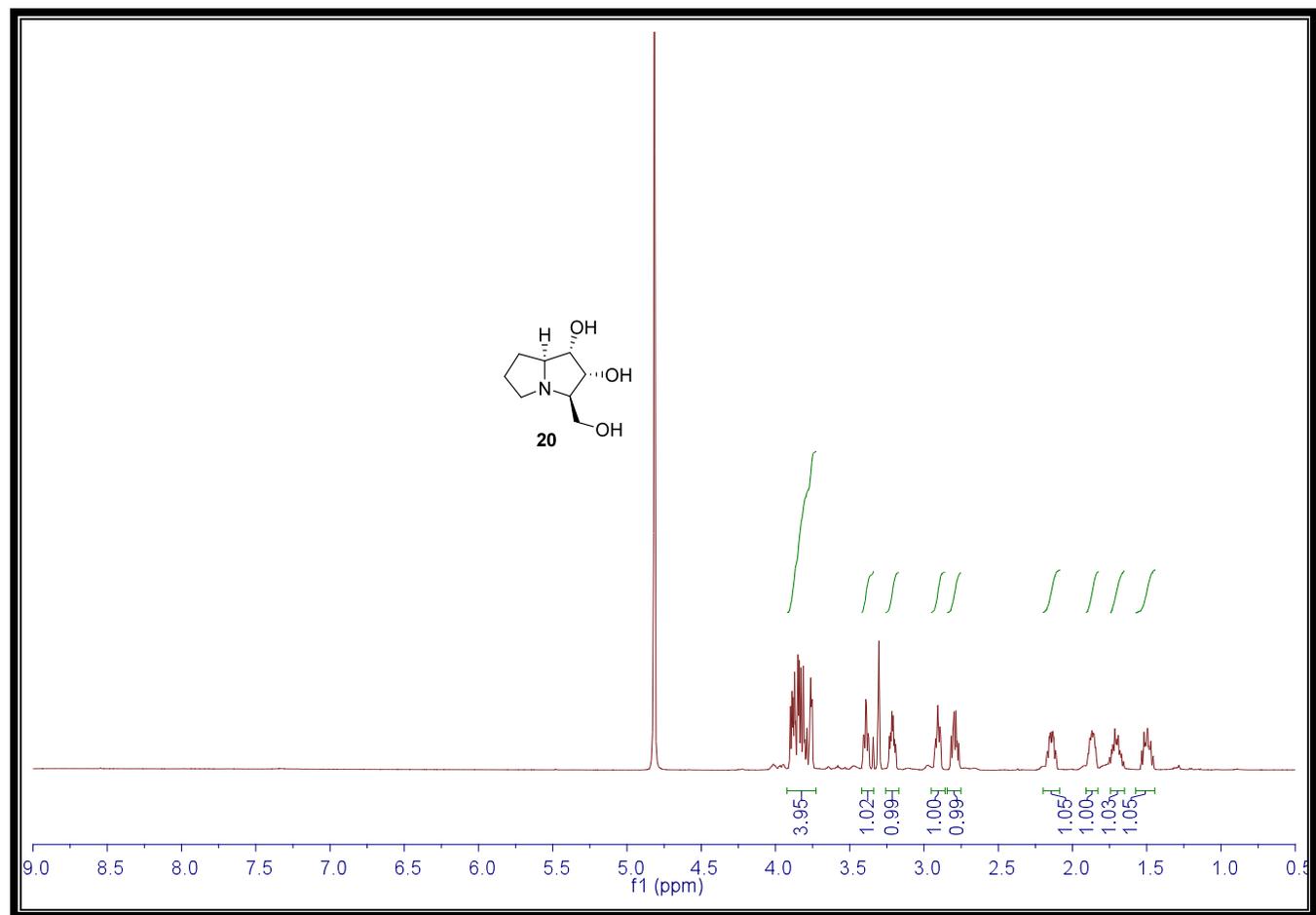
¹H-RMN (170): (1S,2R,3R,7aS)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil) pirrolizidin-5-ona.



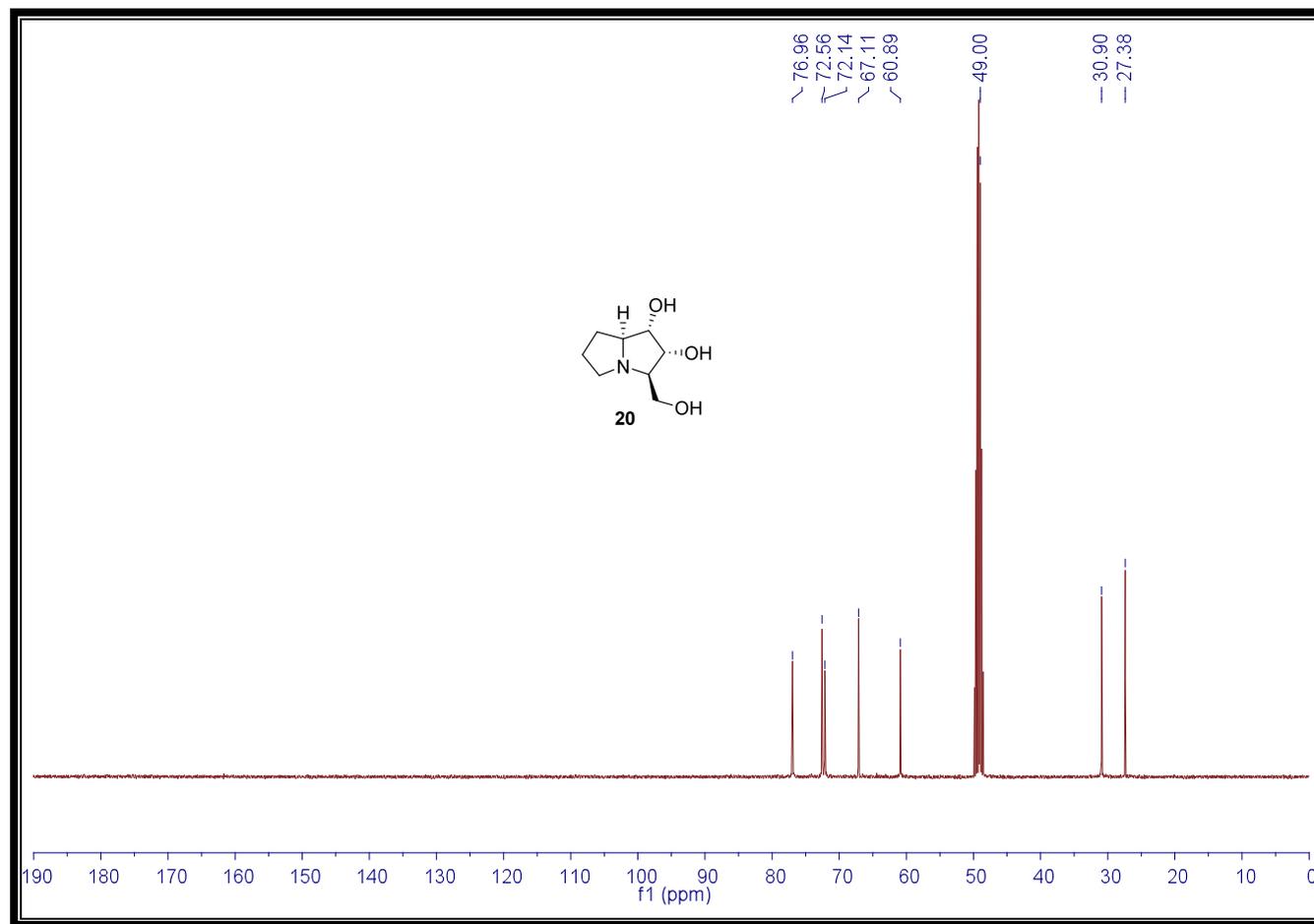
^{13}C -RMN (170): (1S,2R,3R,7aS)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil) pirrolizidin-5-ona.



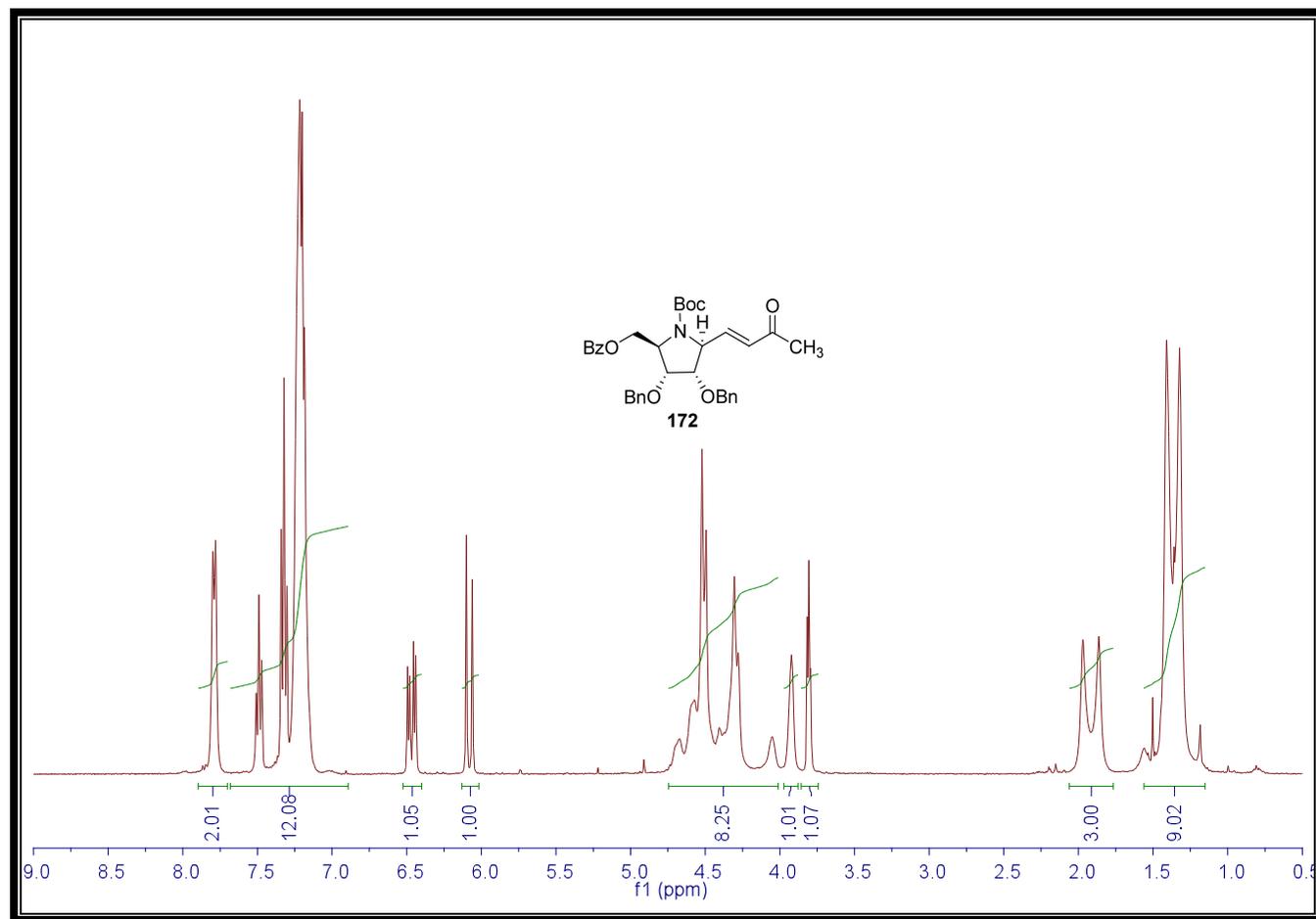




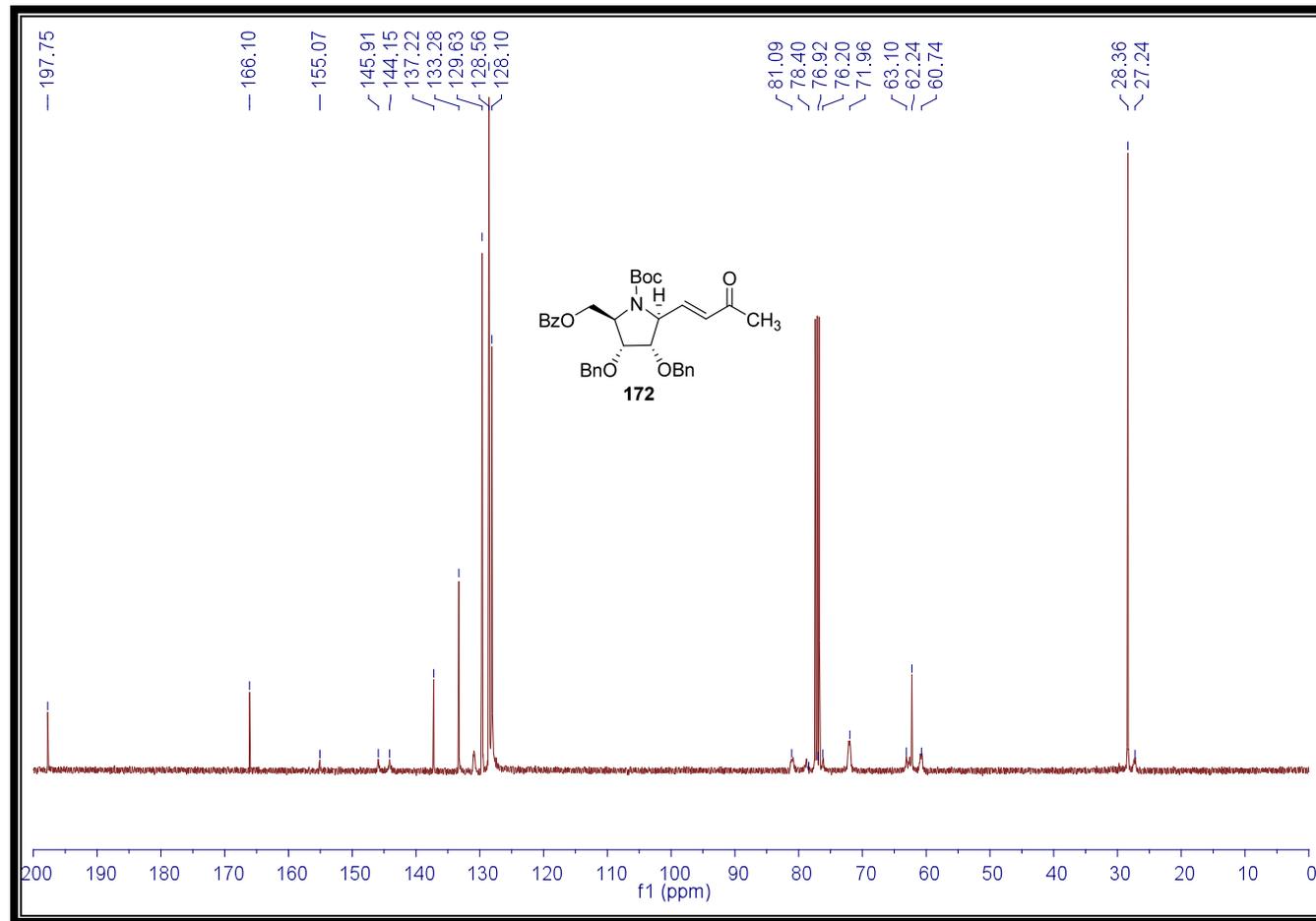
¹H-RMN (20): (1*S*,2*R*,3*R*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-3-hidroxi metilpirrolizidina [(+)-7*a-epi*-hiacintacina A₁].



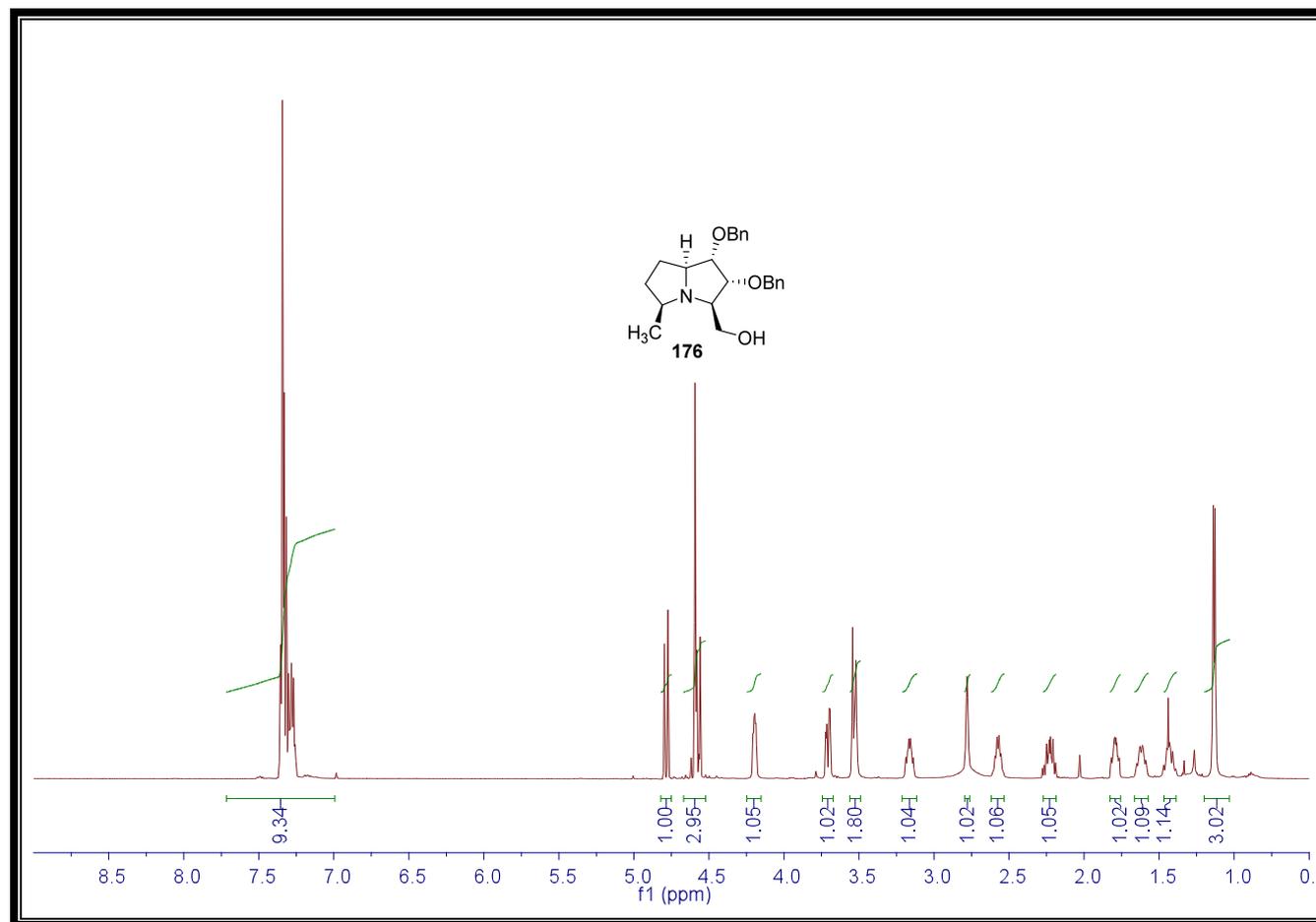
^{13}C -RMN (20): (1*S*,2*R*,3*R*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetilpirrolizidina [(+)-7*a-epi*-hiacintacina A₁].

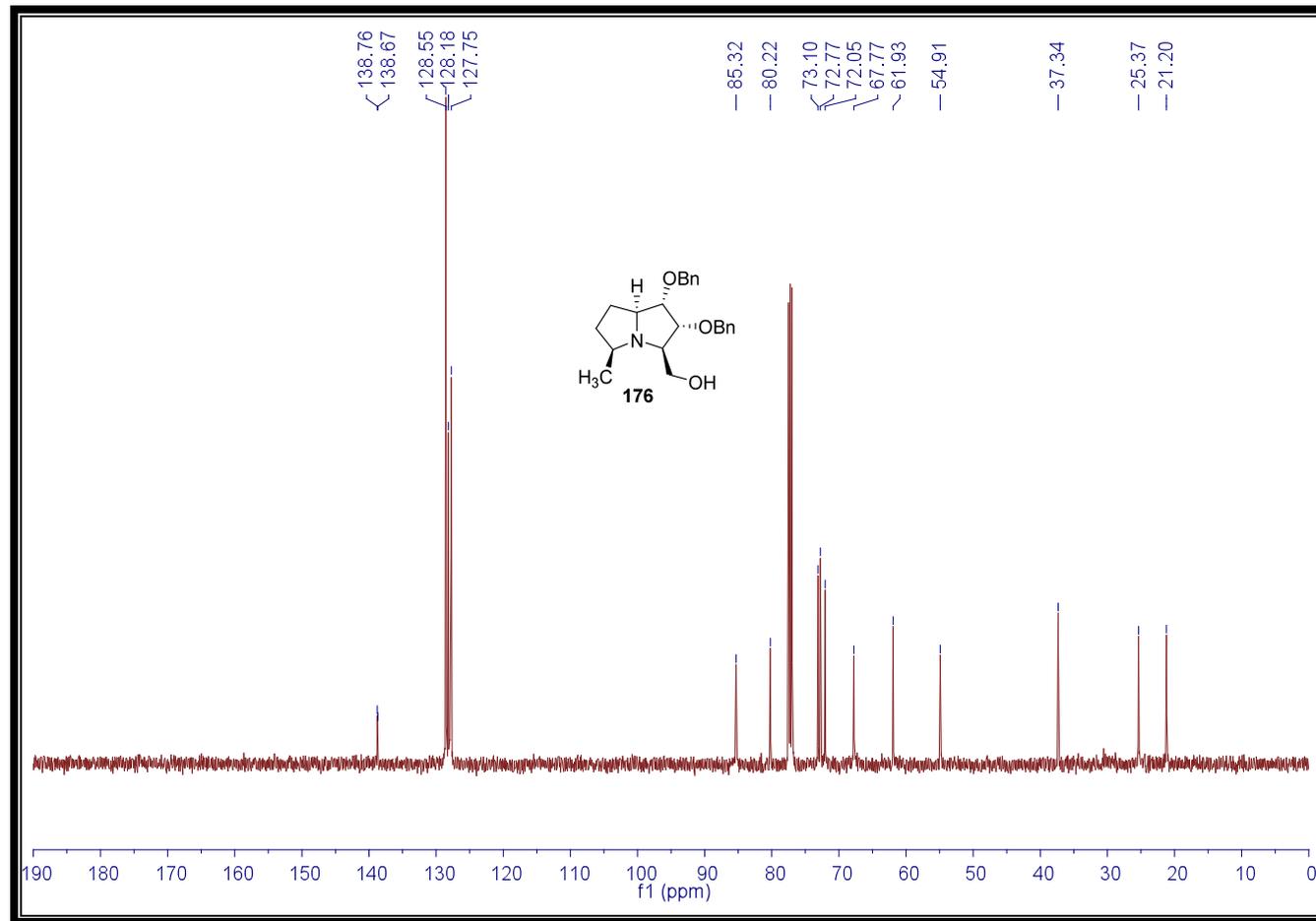


¹H-RMN (172): 4-[(3*E*,2'*S*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)-*N'*-(*tert*-butiloxicarbonil)pirrolidina-2'-il]but-3-en-2ona.

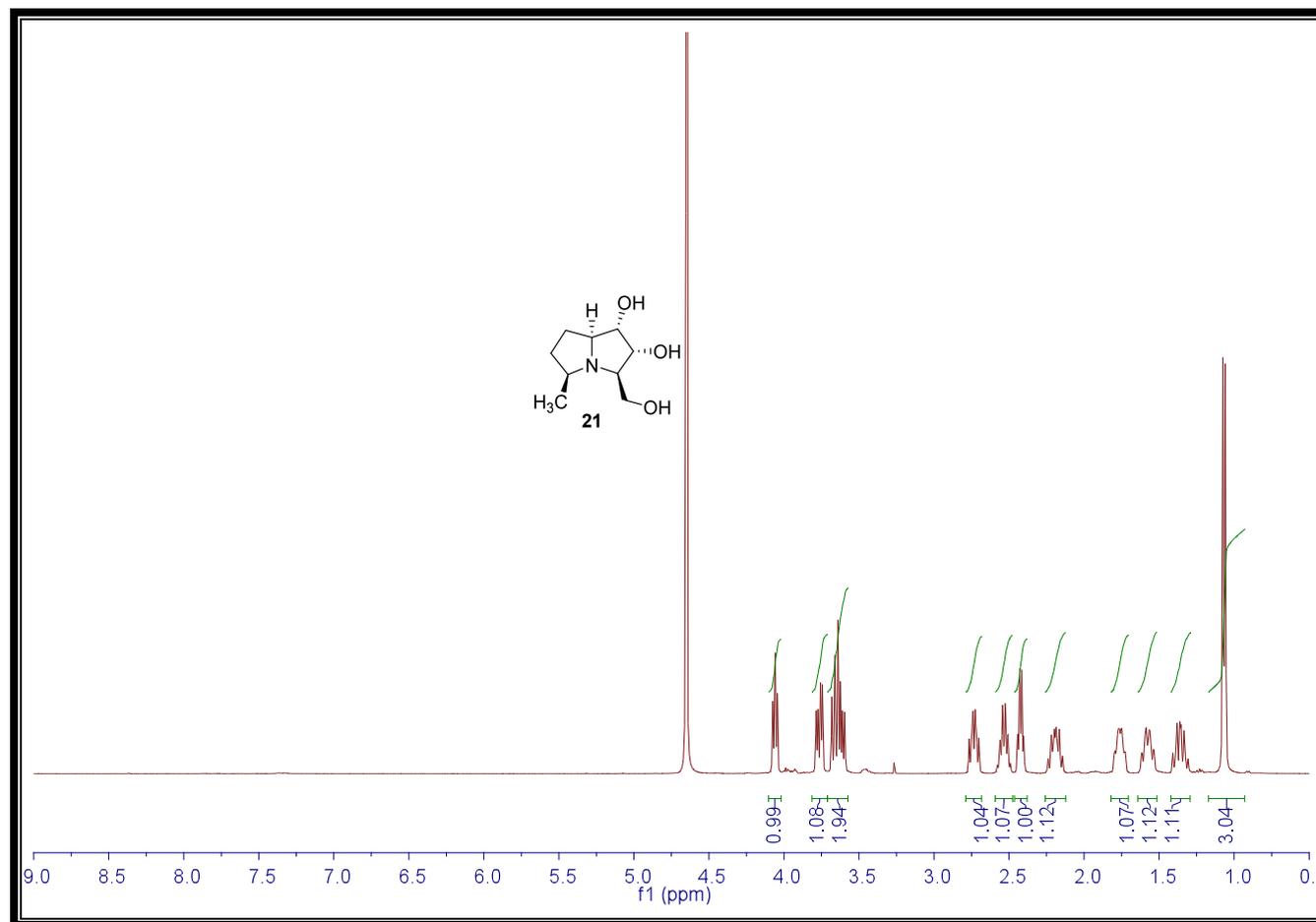


¹³C-RMN (172): 4-[(3*E*,2'*S*,3'*S*,4'*R*,5'*R*)-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)-*N'*-(*tert*-butiloxicarbonil)pirrolidina-2'-il]but-3-en-2ona.

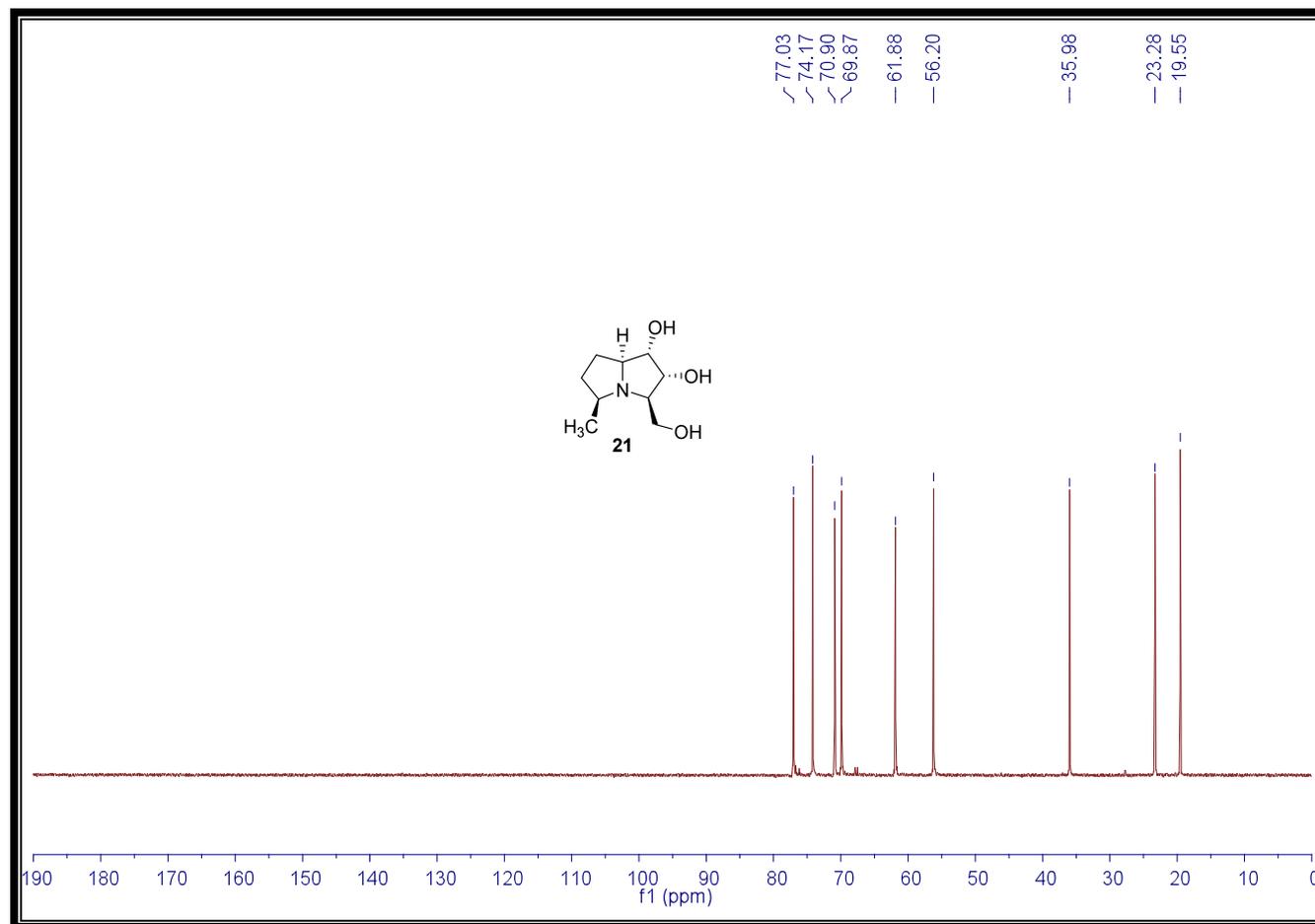




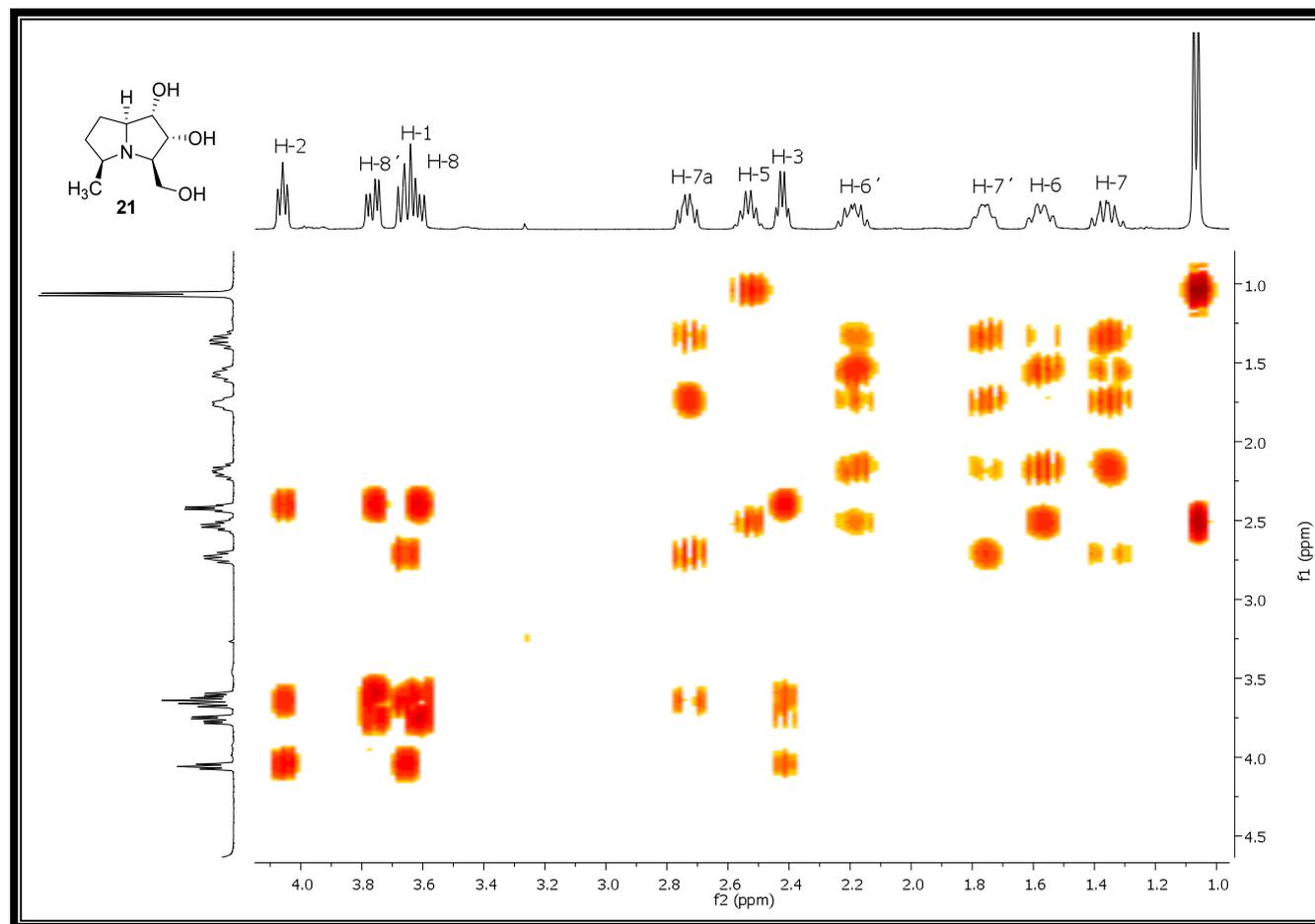
¹³C-RMN (176): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina.



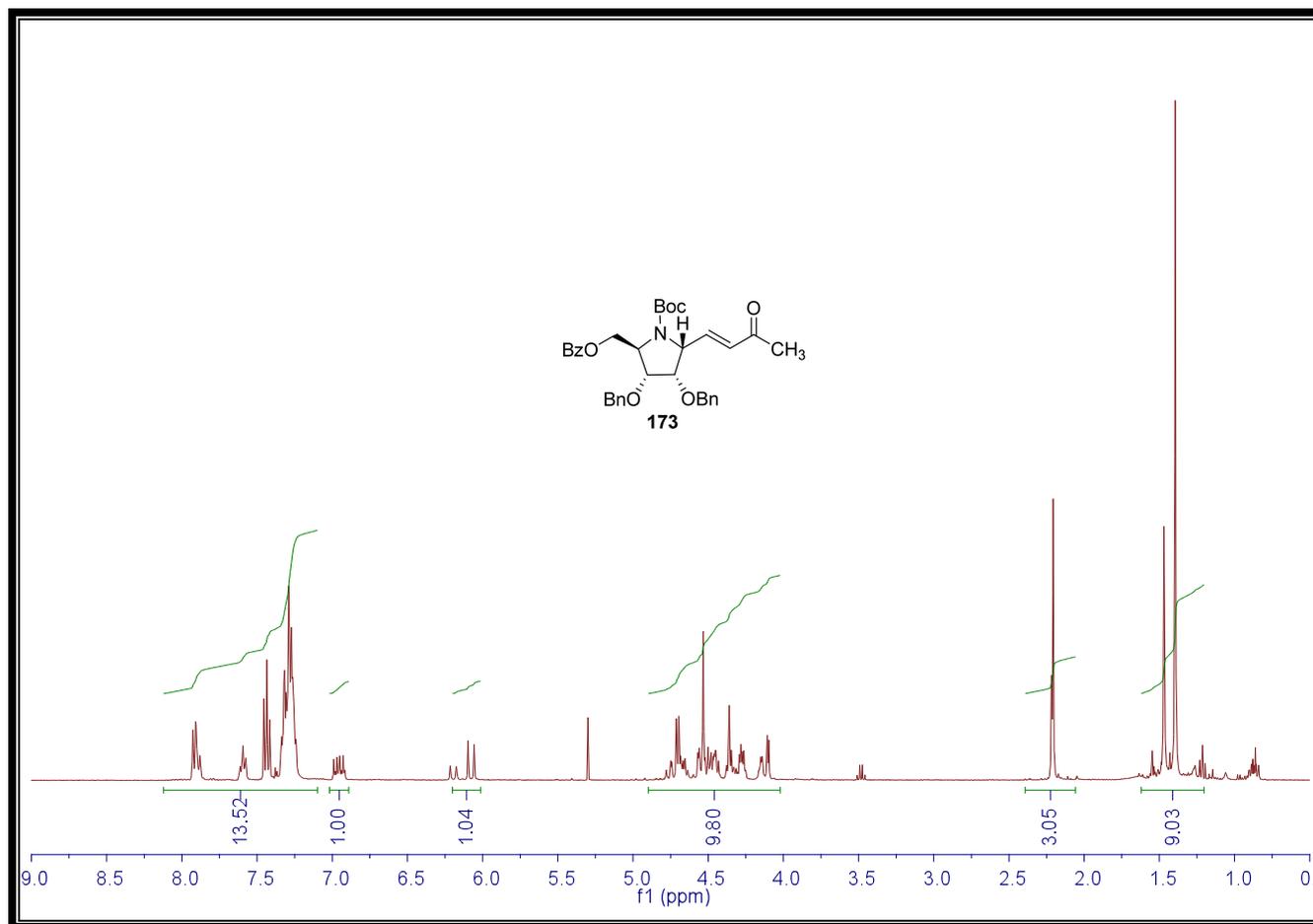
¹H-RMN (21): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7*a*-diepihiacintacina A₆].



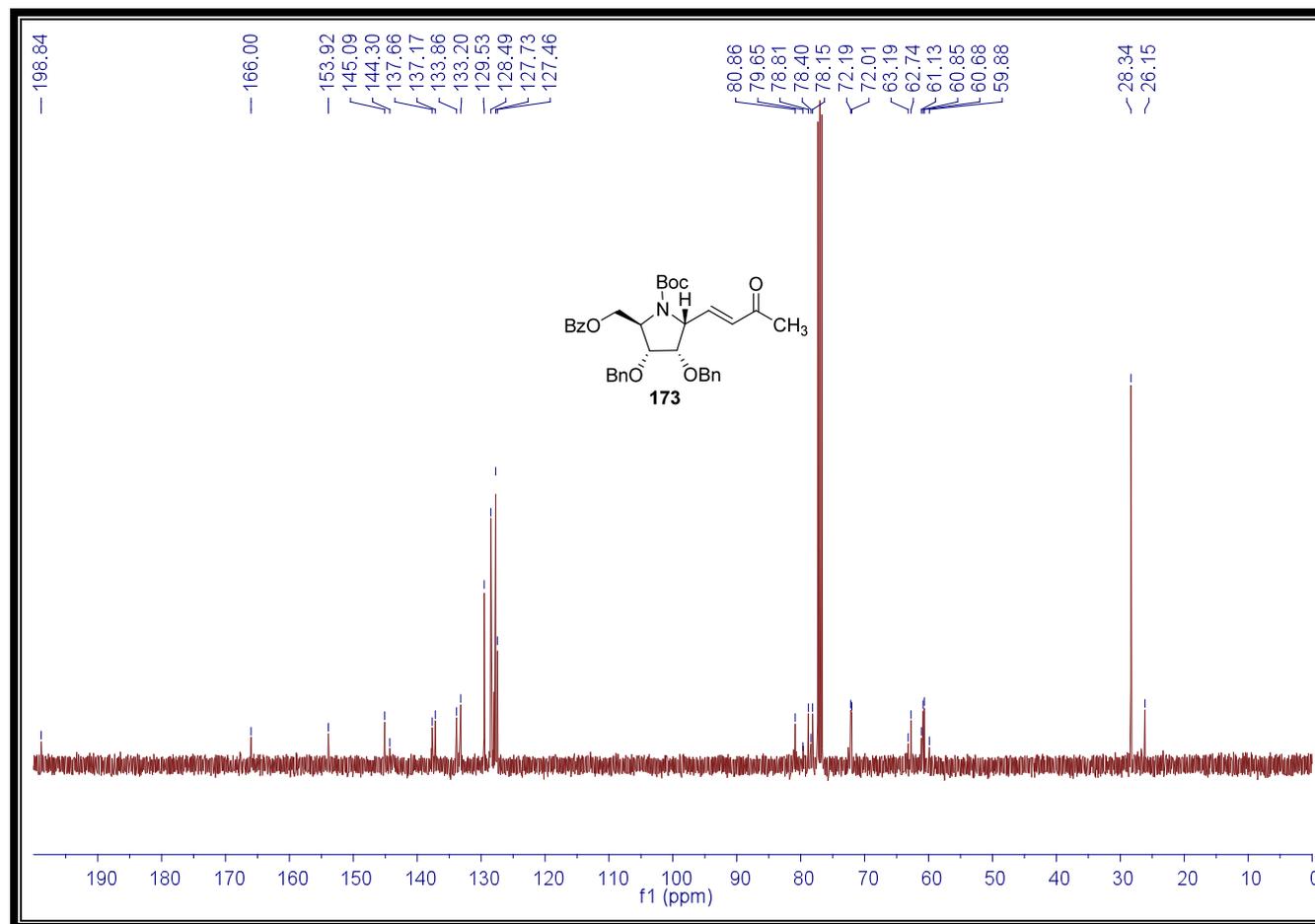
^{13}C -RMN (21): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7*a*-diepihiacintacina A₆].



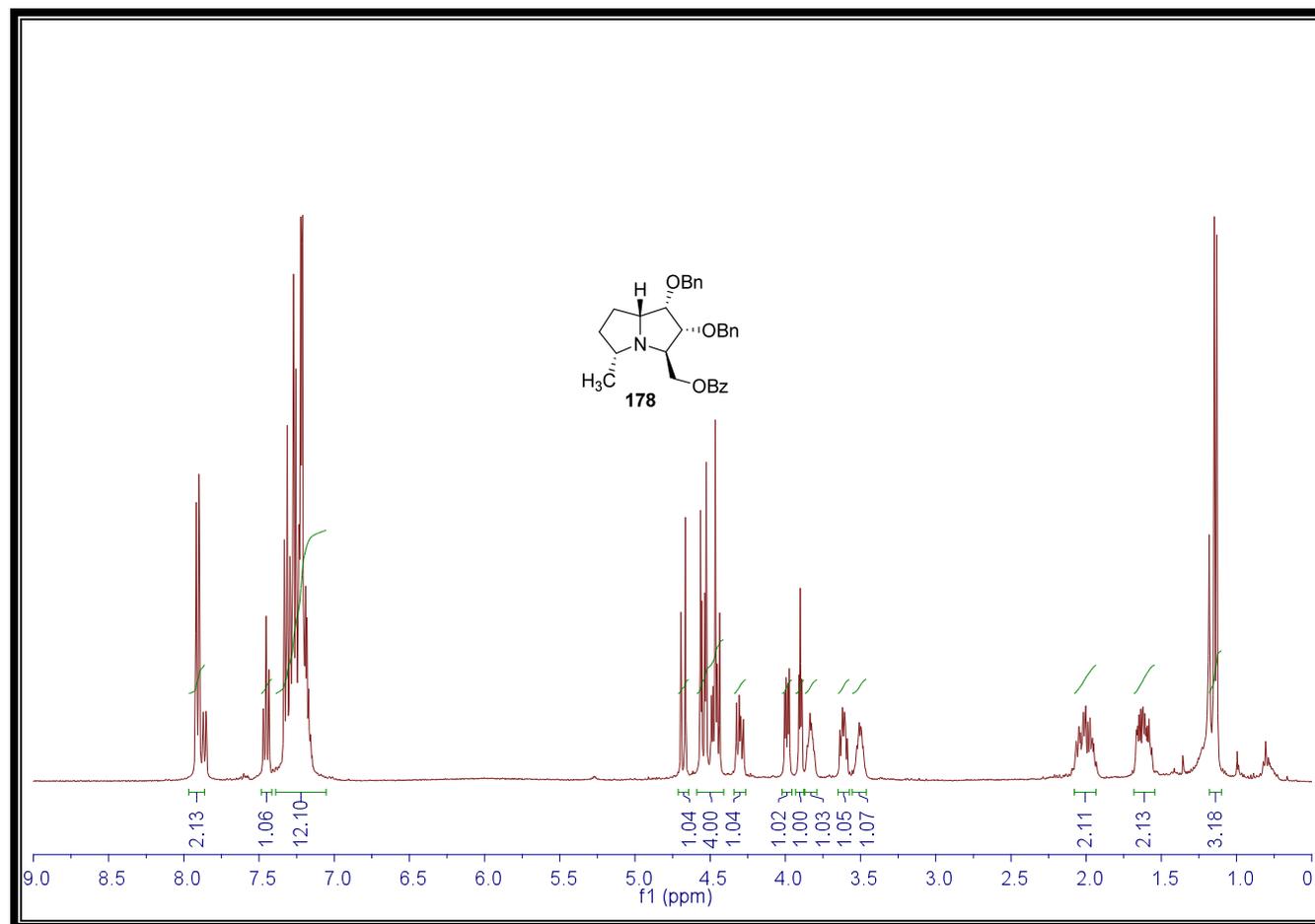
$^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY (21): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aS*)-1,2-dihidroxi-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7*a*-diepihiacintacina A₆].



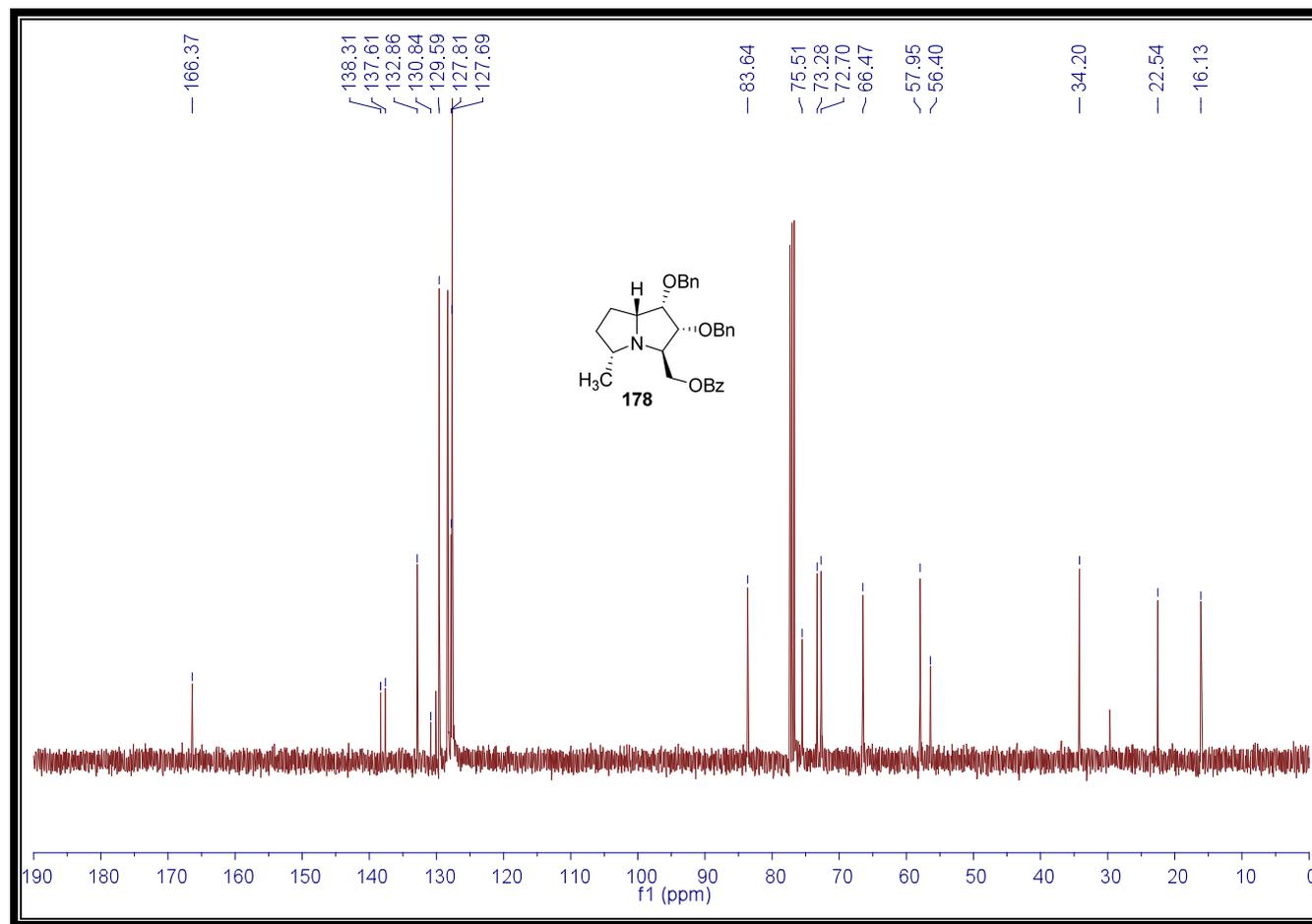
¹H-RMN (173): 4-[3*E*,2'*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*]-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)-*N'*-(*terc*-butiloxicarbonil)pirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona.

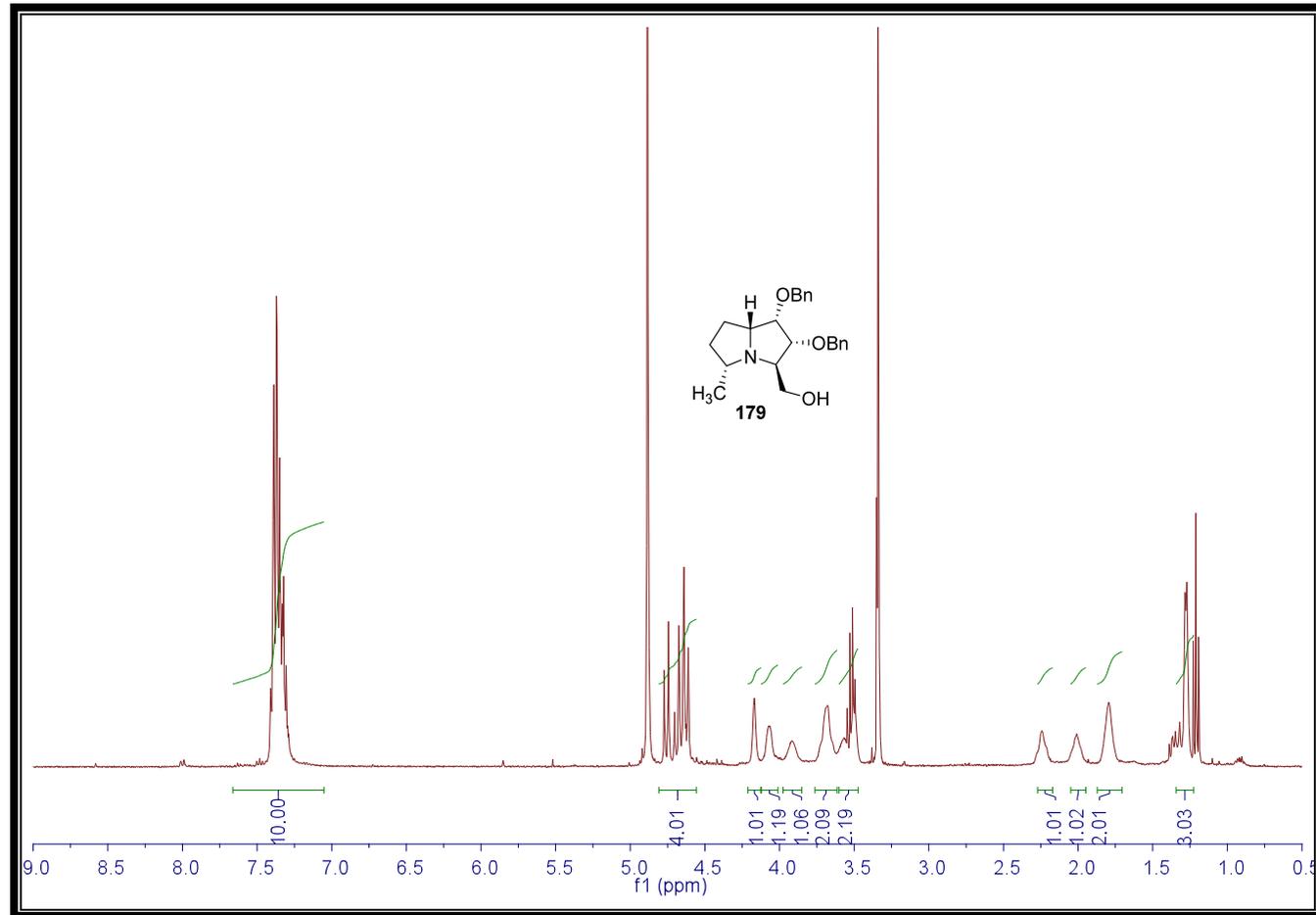


¹³C-RMN (173): 4-[3*E*,2'*R*,3'*S*,4'*R*,5'*R*]-3',4'-bis(benciloxi)-5'-(benzoiloximetil)-*N'*-(*tert*-butiloxicarbonil)pirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona.

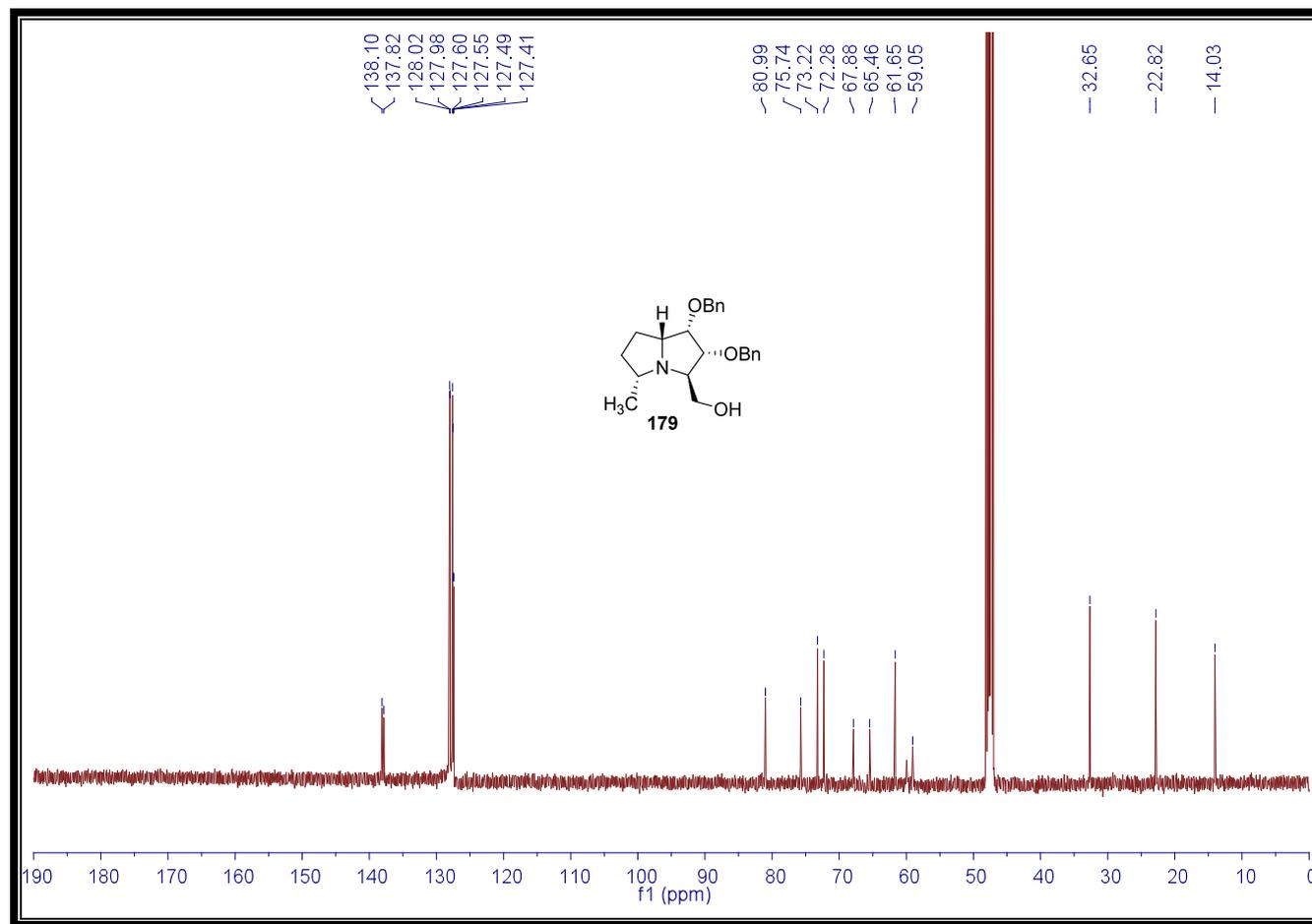


¹H-RMN (178): (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,7*aR*)-1,2-bis(benciloxi)-3-(benzoiloximetil)-5-metilpirrolizidina.

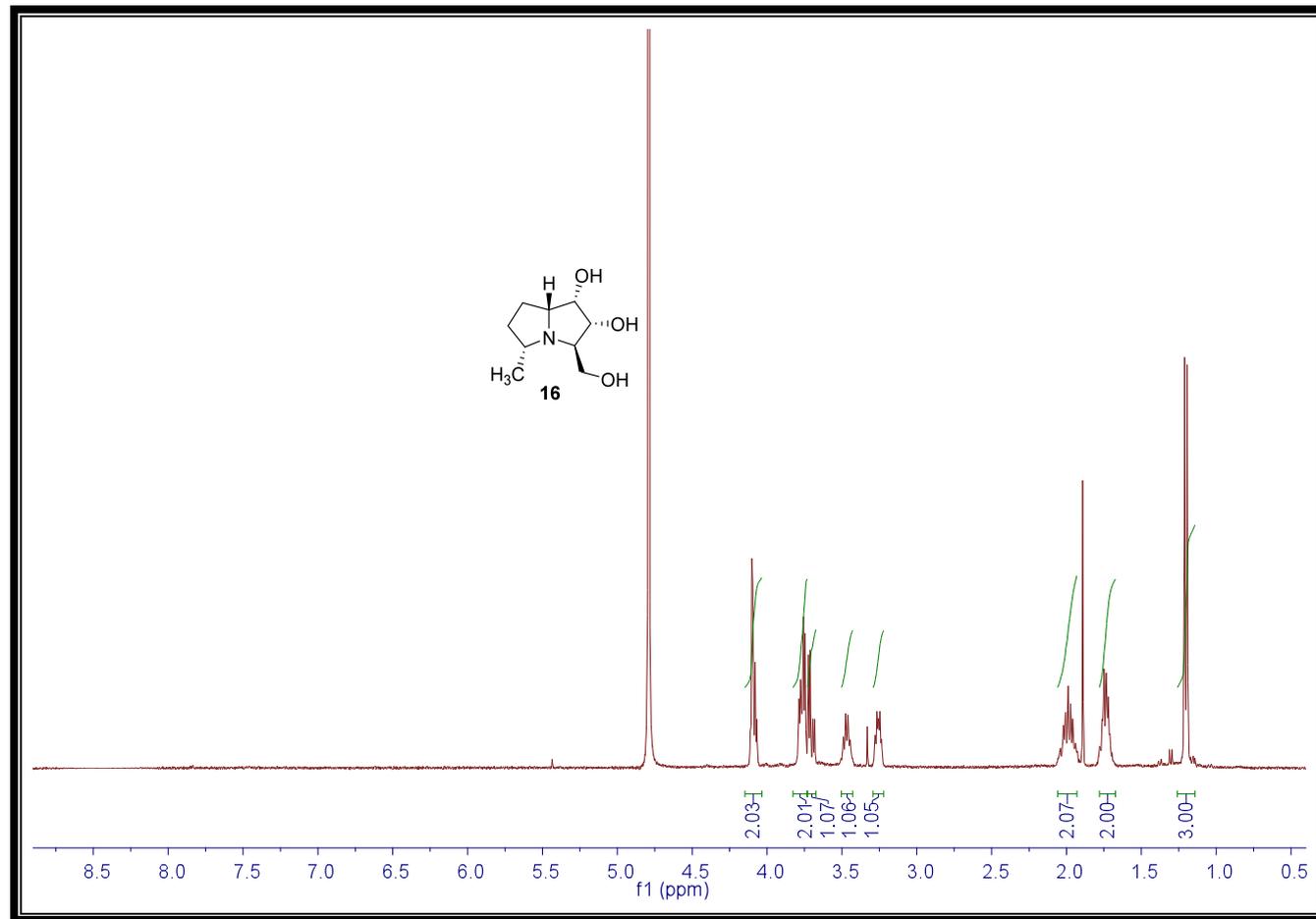




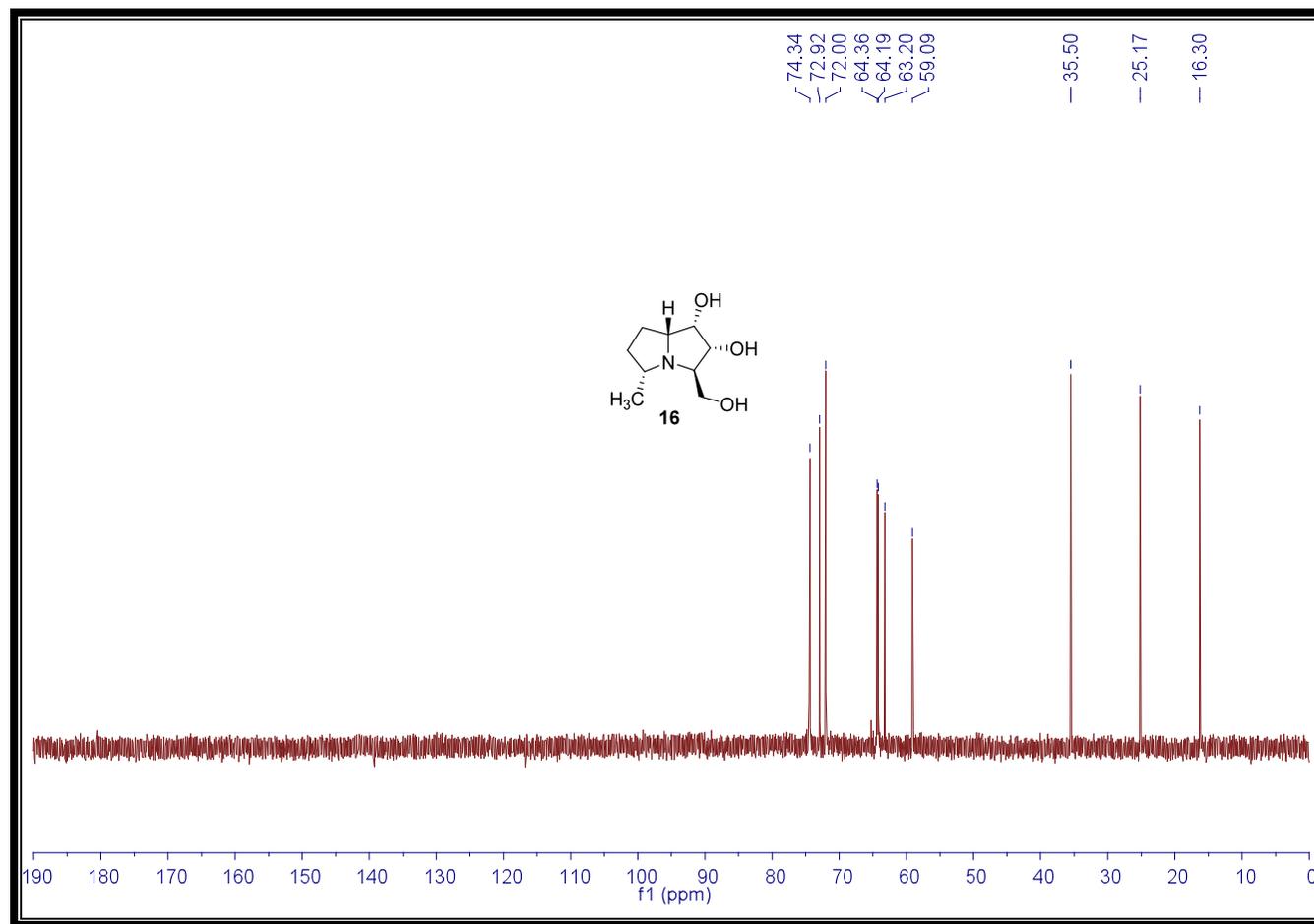
¹H-RMN (179): (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,7*aR*)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina.



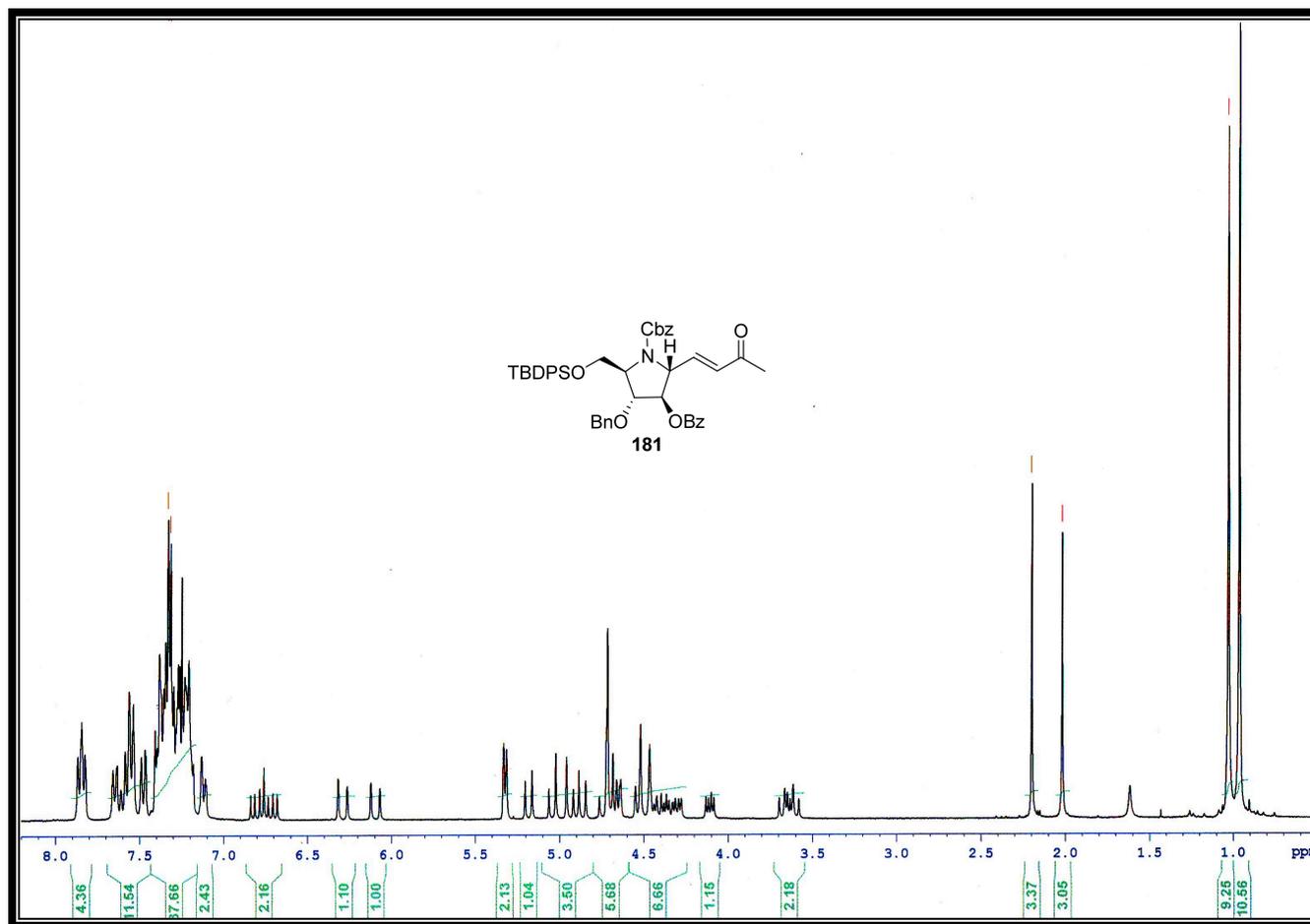
¹³C-RMN (179): (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,7*aR*)-1,2-bis(benciloxi)-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina.



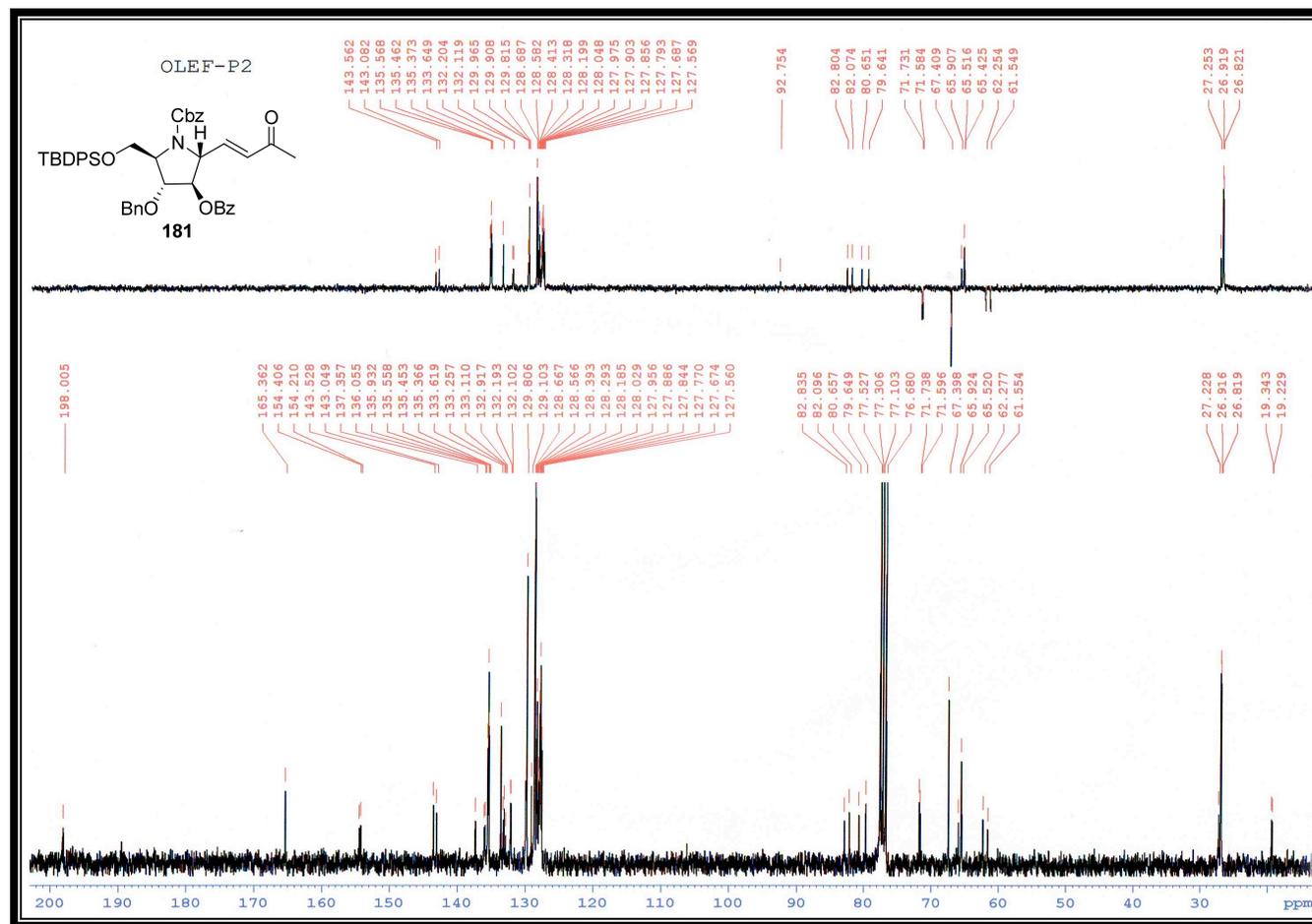
¹H-RMN (16): (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina [(+)-Hiacintacina A₆].



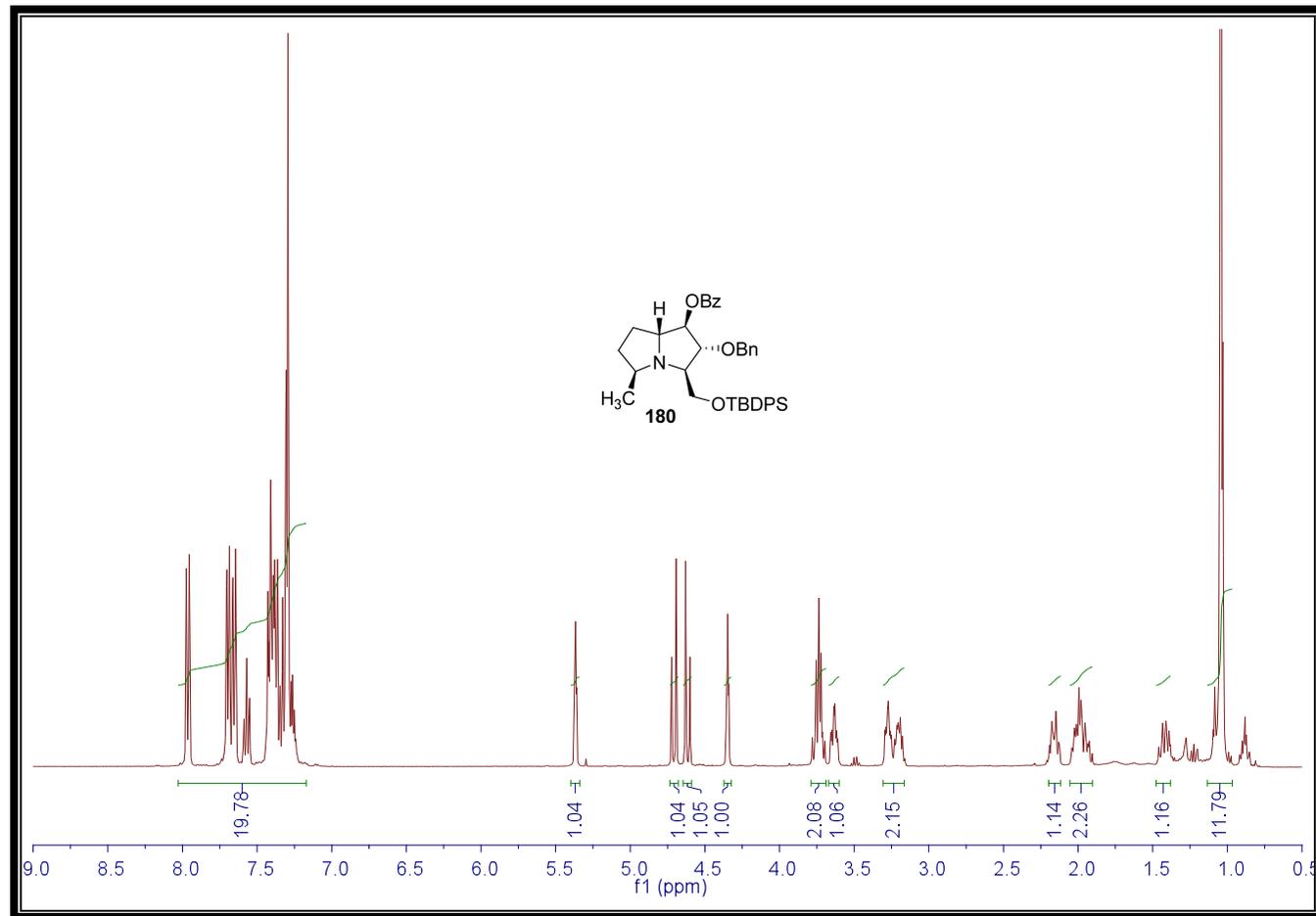
¹³C-RMN (16): (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-(hidroximetil)-5-metilpirrolizidina [(+)-Hiacintacina A₆].



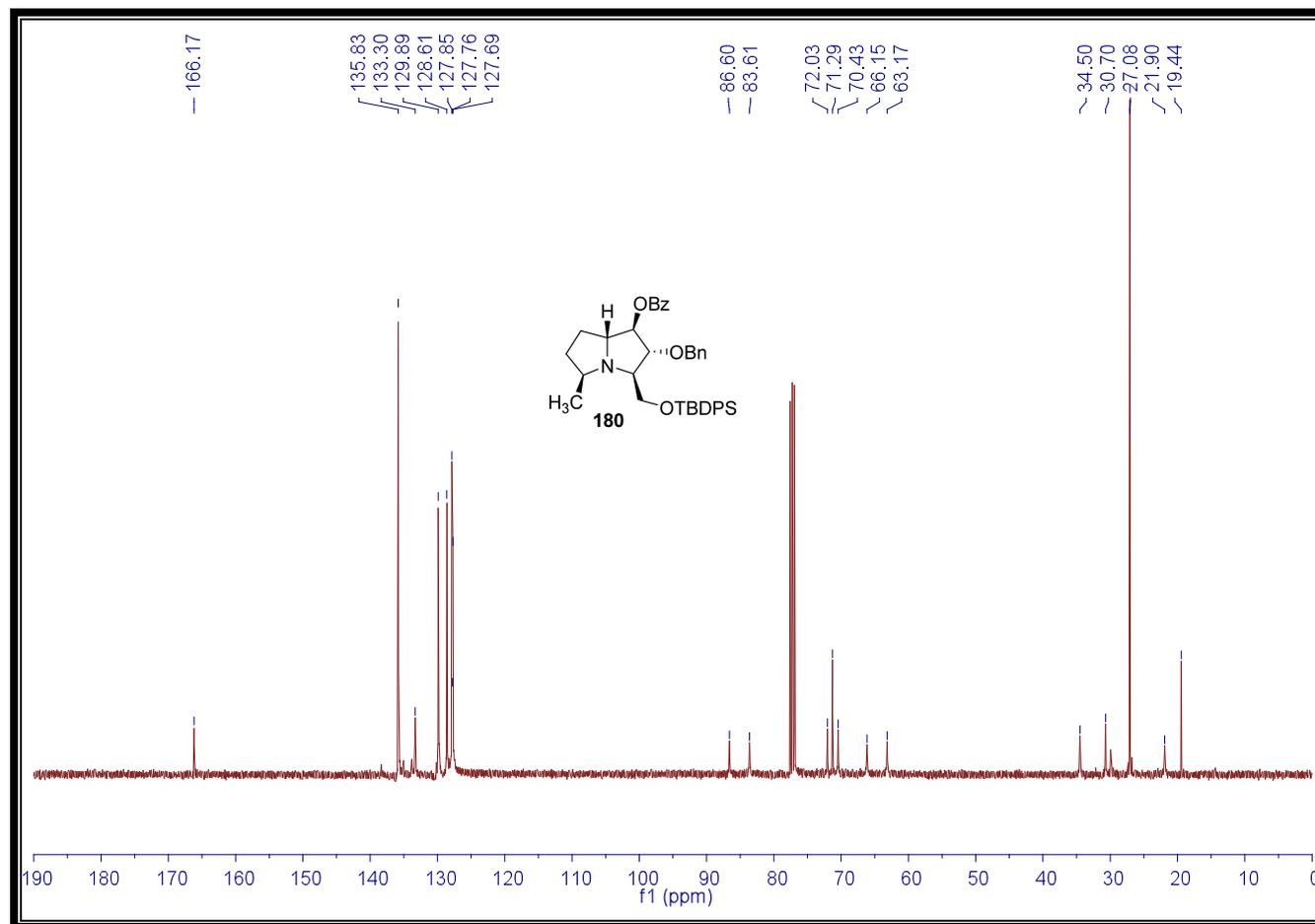
¹H-RMN (181): (*E*)-4-[(2'*R*,3'*R*,4'*R*,5'*R*)-4'-benciloxi-*N*-benciloxycarbonil-3'-benzoi-oxi-5'-*tert*-butildifenil silioximetil-pirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona.



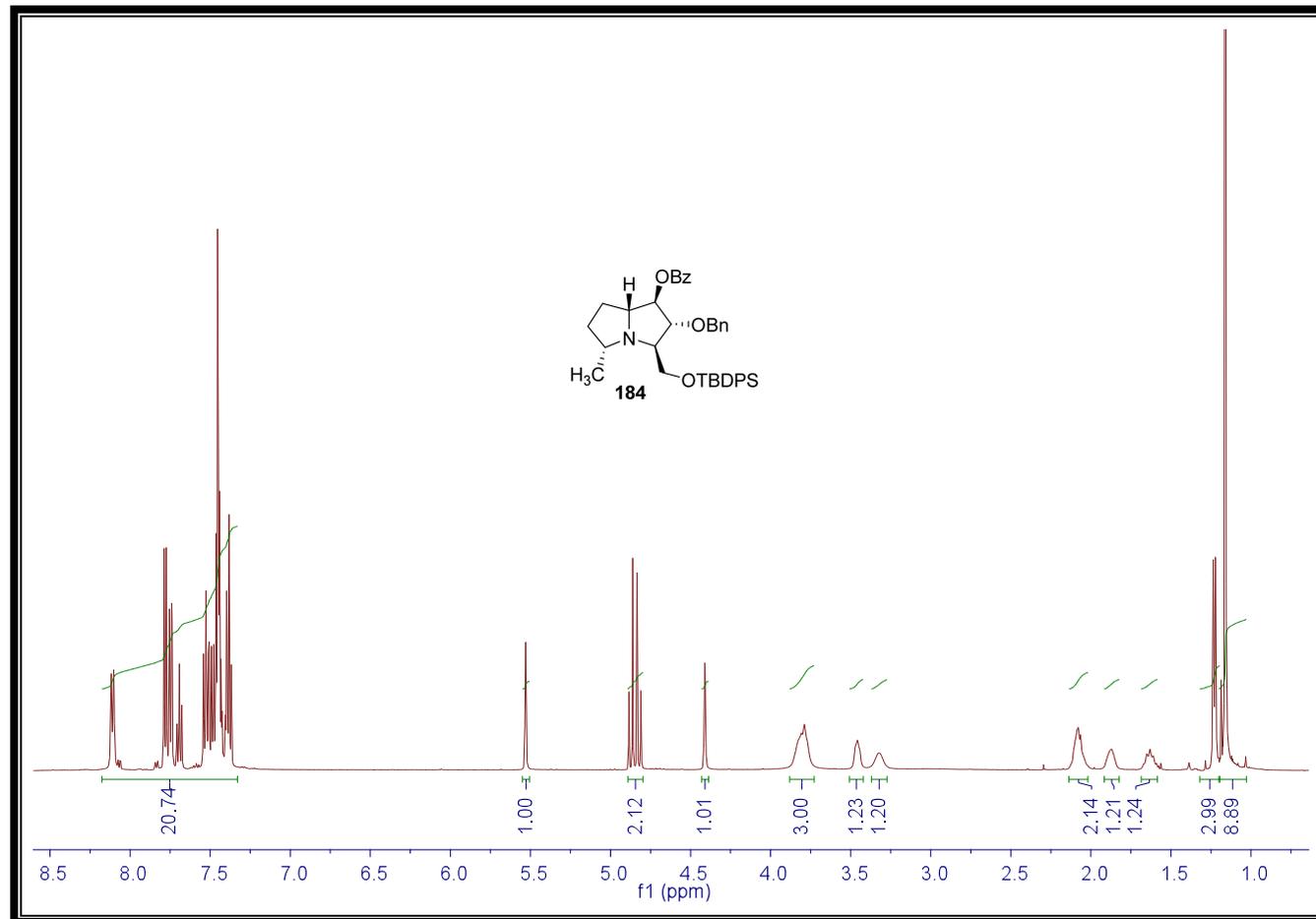
^{13}C -RMN (181): (*E*)-4-[(2'*R*,3'*R*,4'*R*,5'*R*)-4'-benciloxi-*N*-bencilocarbonil-3'-benzoiloxi-5'-*terc*-butildifenil sililoximetil-pirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona.



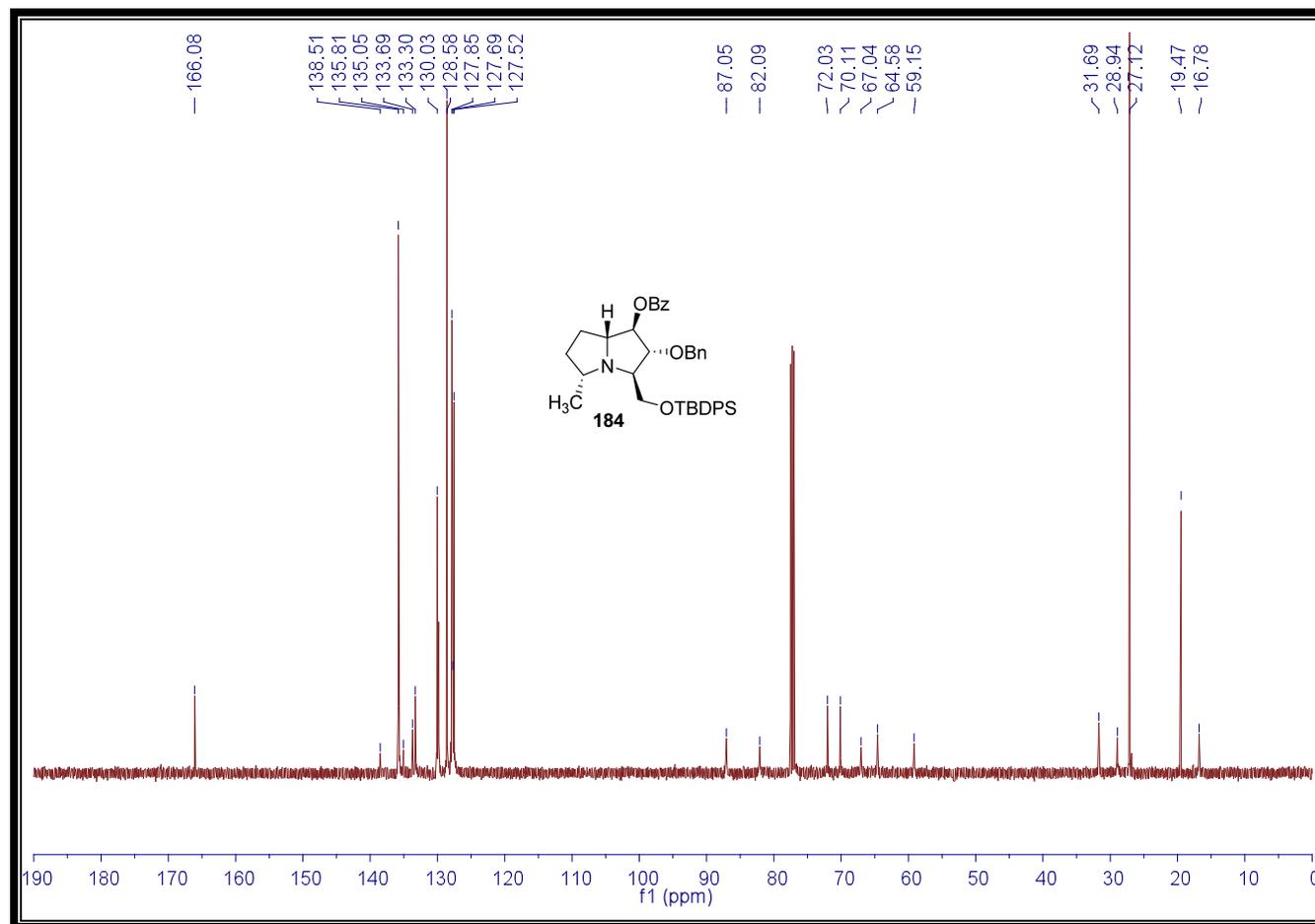
¹H-RMN (180): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-2-benciloxi-1-benzoiloxi-3-*terc*-butildifenilsililoximetil-5-metil pirrolizidina.



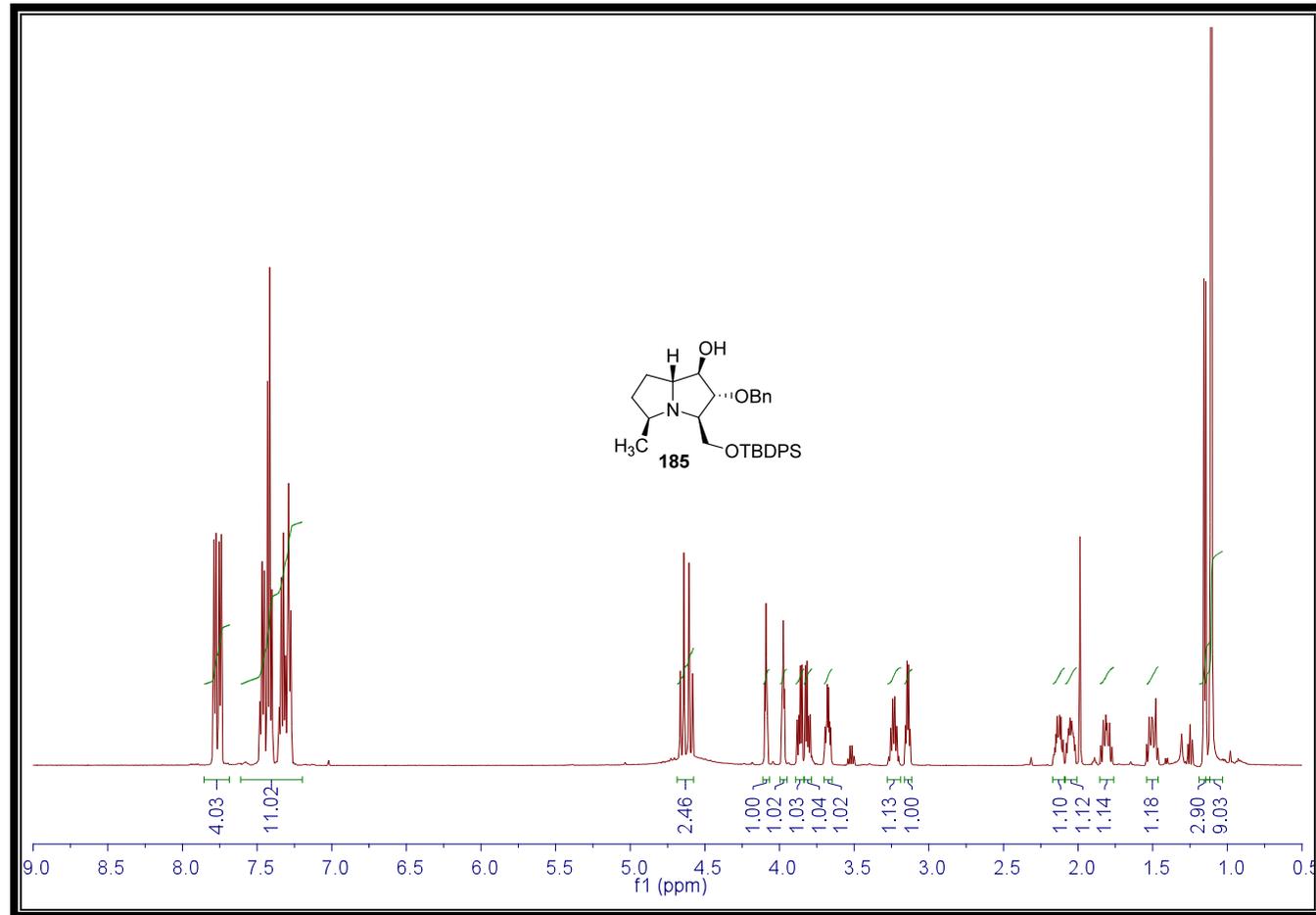
¹³C-RMN (180): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-2-benciloxi-1-benzoiloxi-3-*tert*-butildifenilsililoximetil-5-metil pirrolizidina.



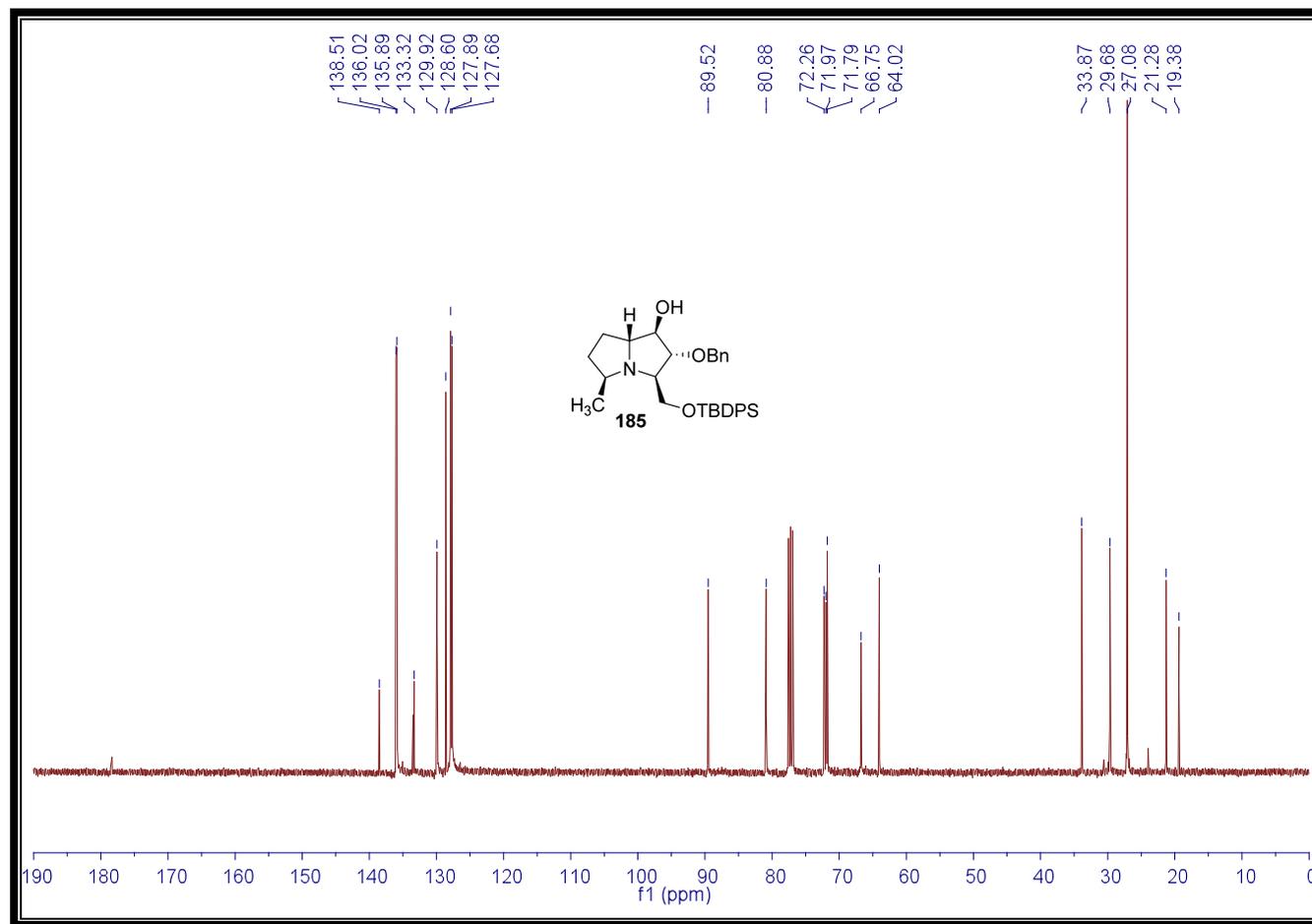
¹H-RMN (184): (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,7*aR*)-2-benciloxi-1-benzoiloxi-3-*terc*-butildifenilsililoximetil-5-metil pirrolizidina.

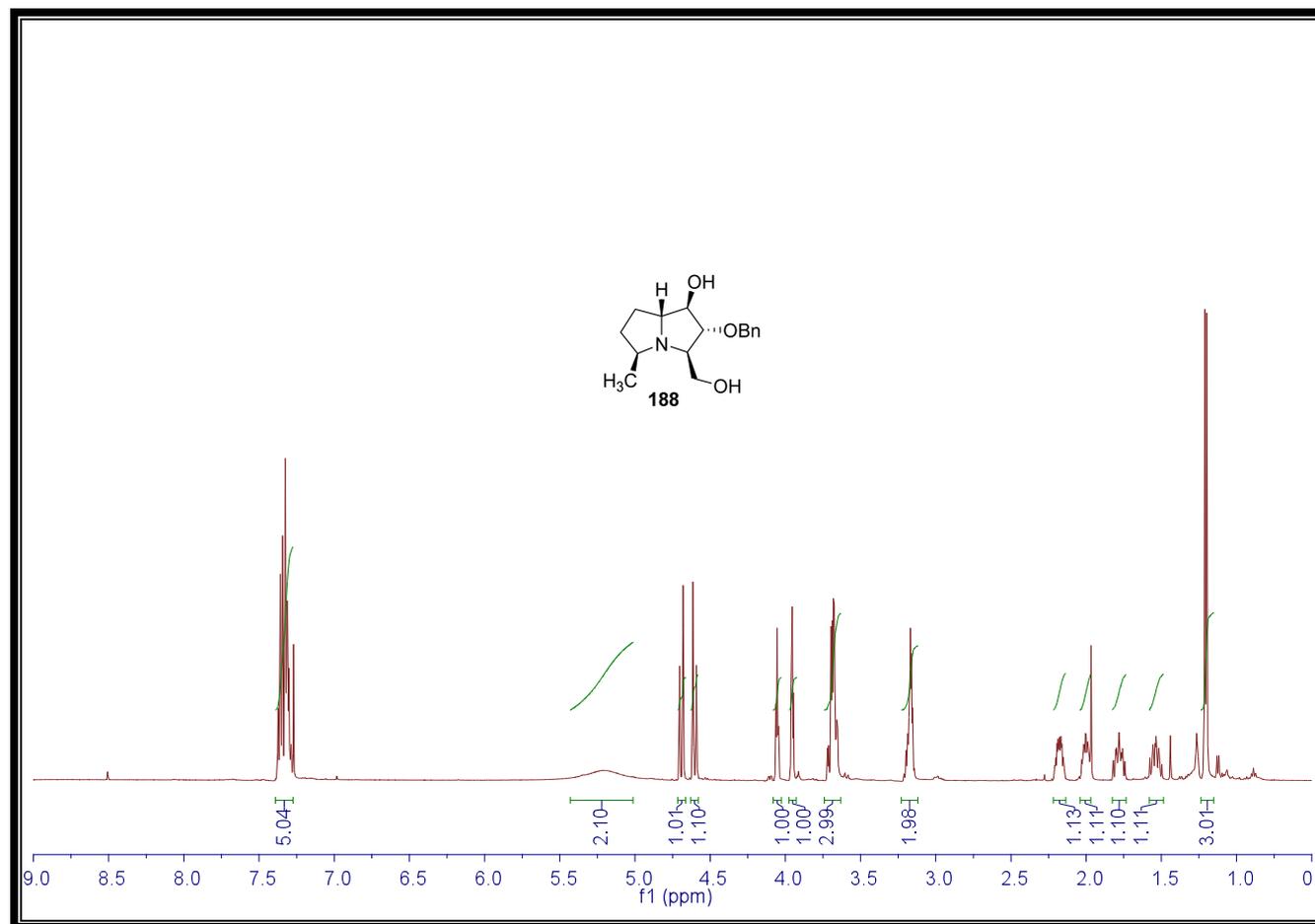


¹³C-RMN (184): (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*,7*aR*)-2-benciloxi-1-benzoiloxi-3-*terc*-butildifenilsiloximetil-5-metil pirrolizidina.

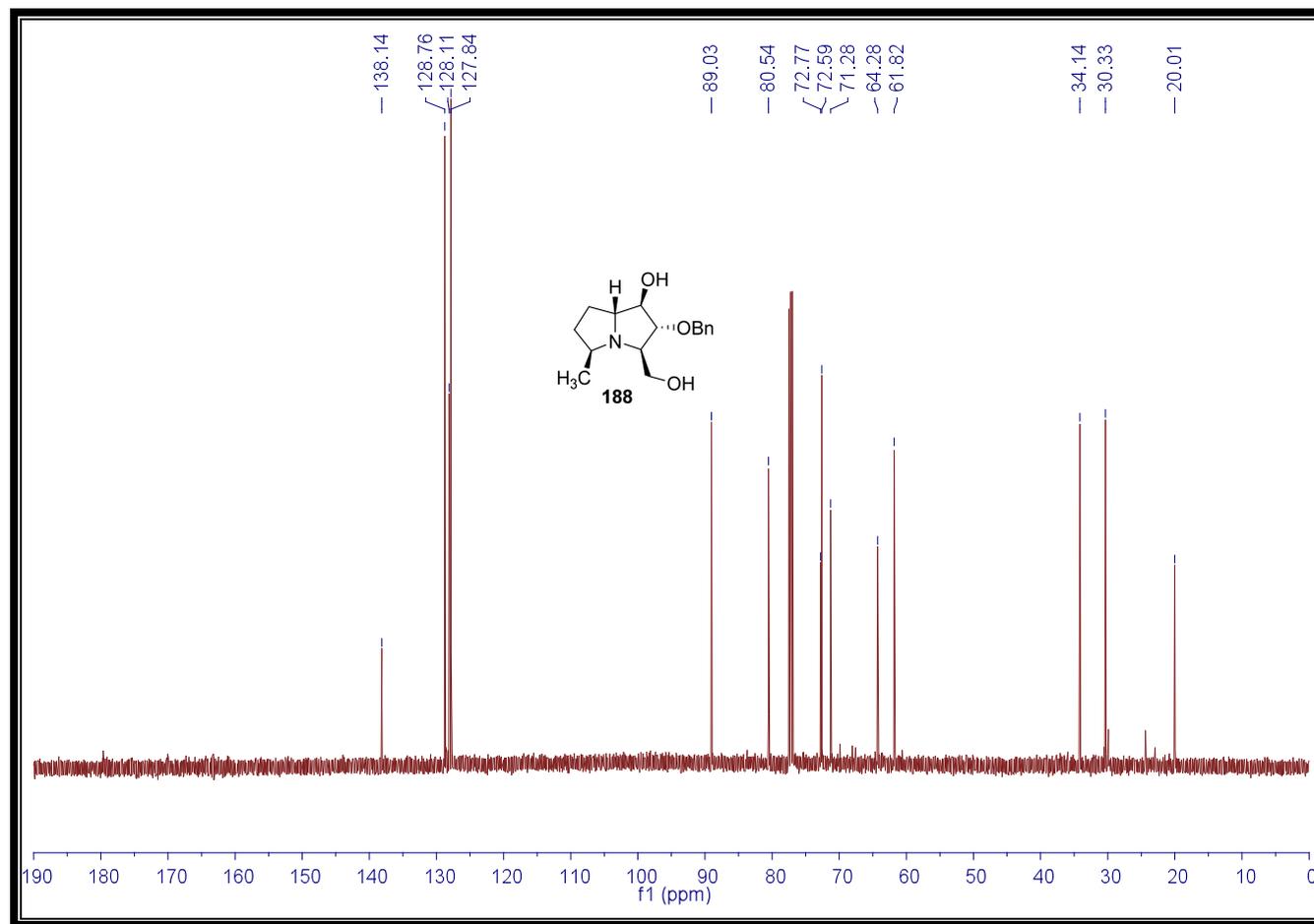


¹H-RMN (185): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-2-benciloxi-3-*tert*-butildifenilsilioximetil-1-hidroxi-5-metil pirrolizidina.

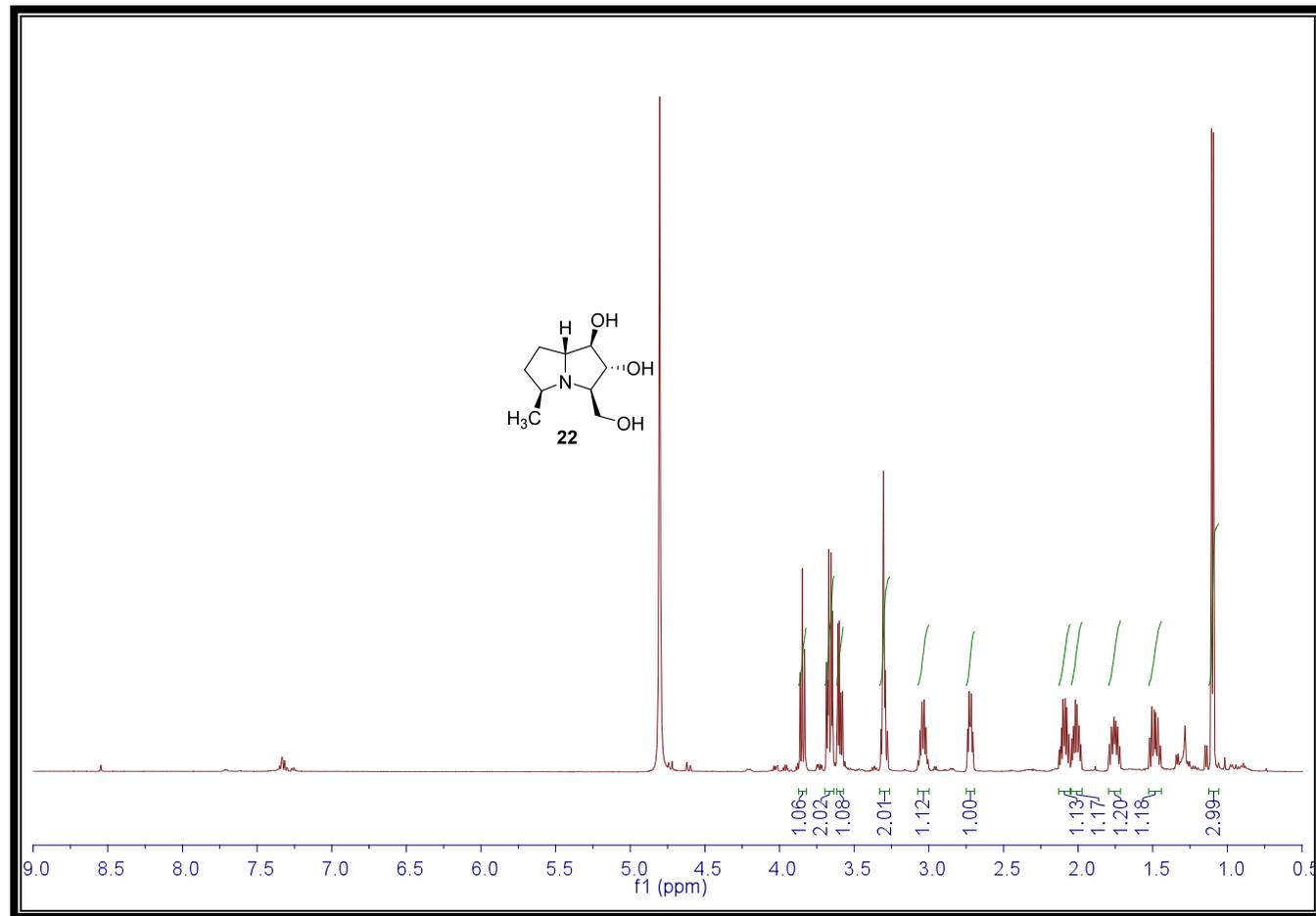




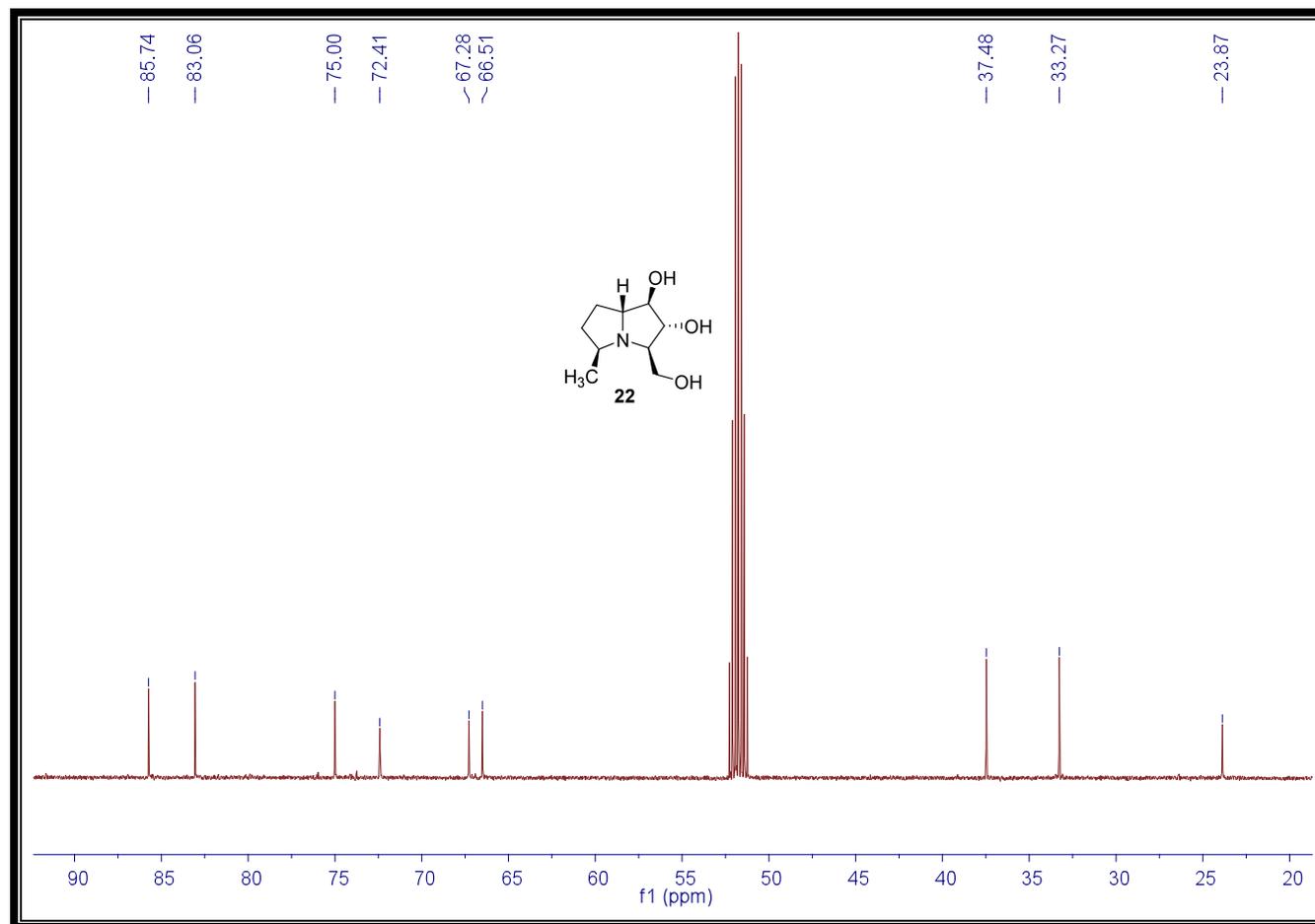
¹H-RMN (188): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-2-benciloxi-1-hidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina.



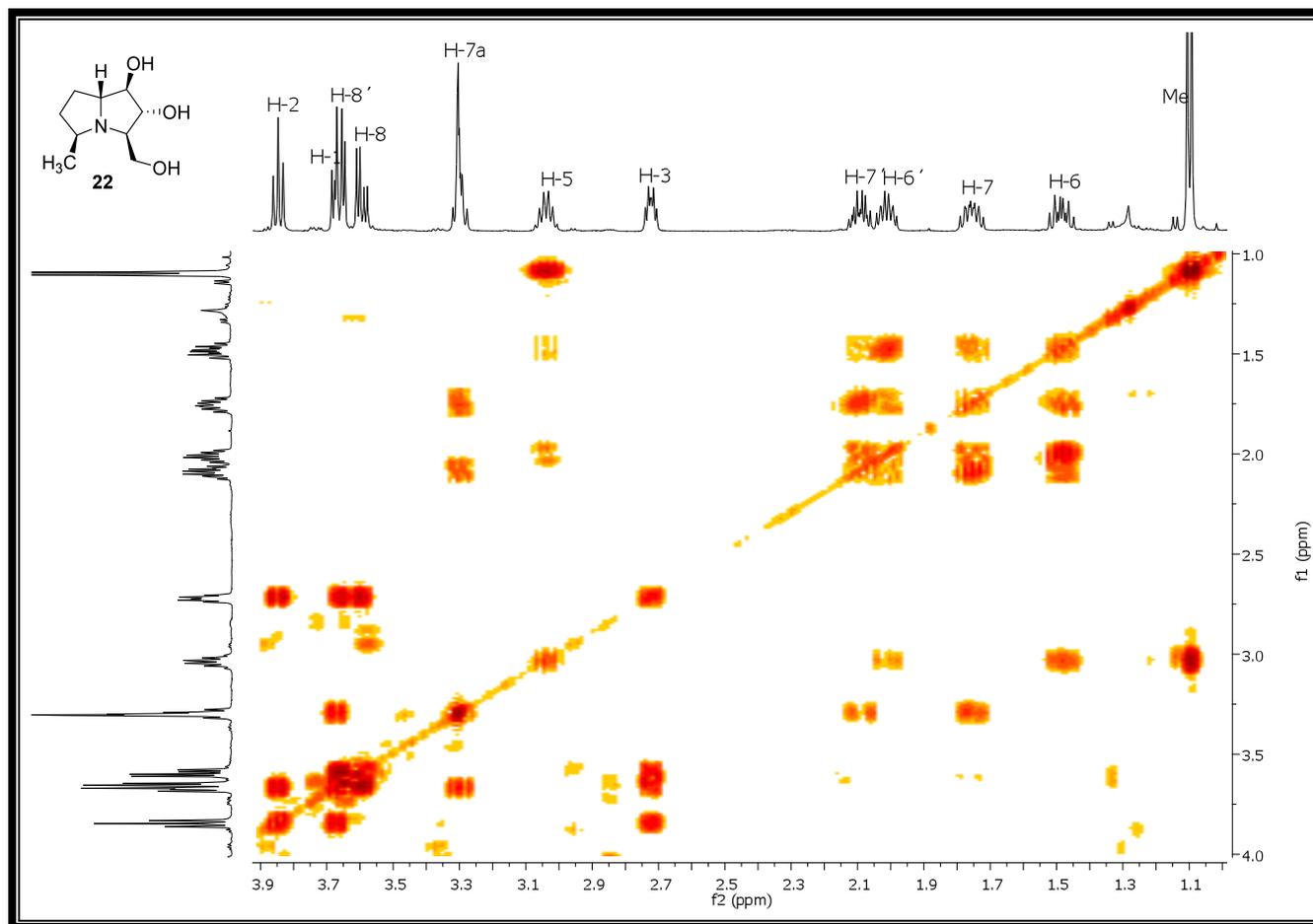
¹³C-RMN (188): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-2-benciloxi-1-hidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina.



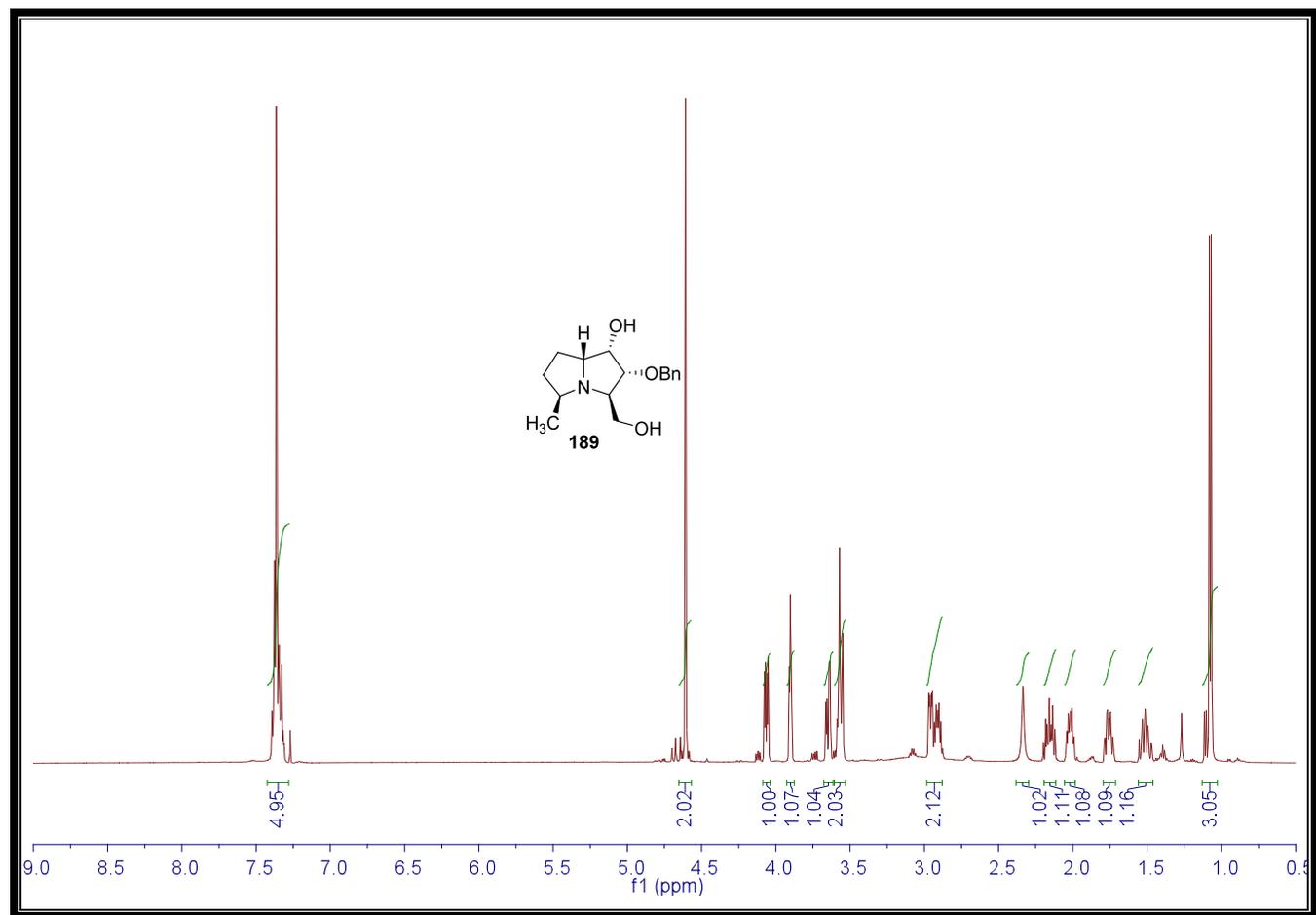
¹H-RMN (22): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina [(-)-1-*epi*-hiacintacina A₇]



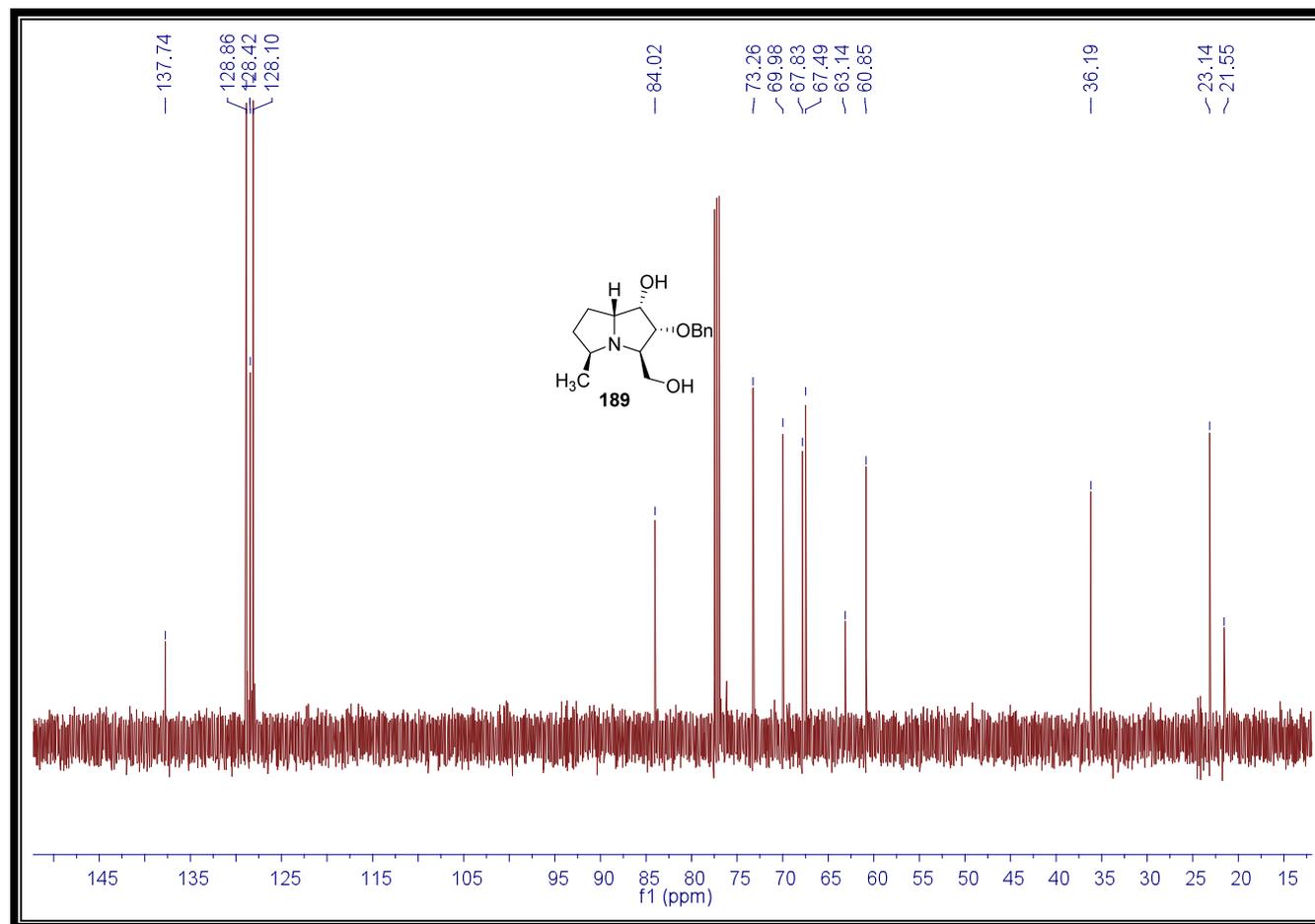
¹³C-RMN (22): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(-)-1-*epi*-hiacintacina A₇]



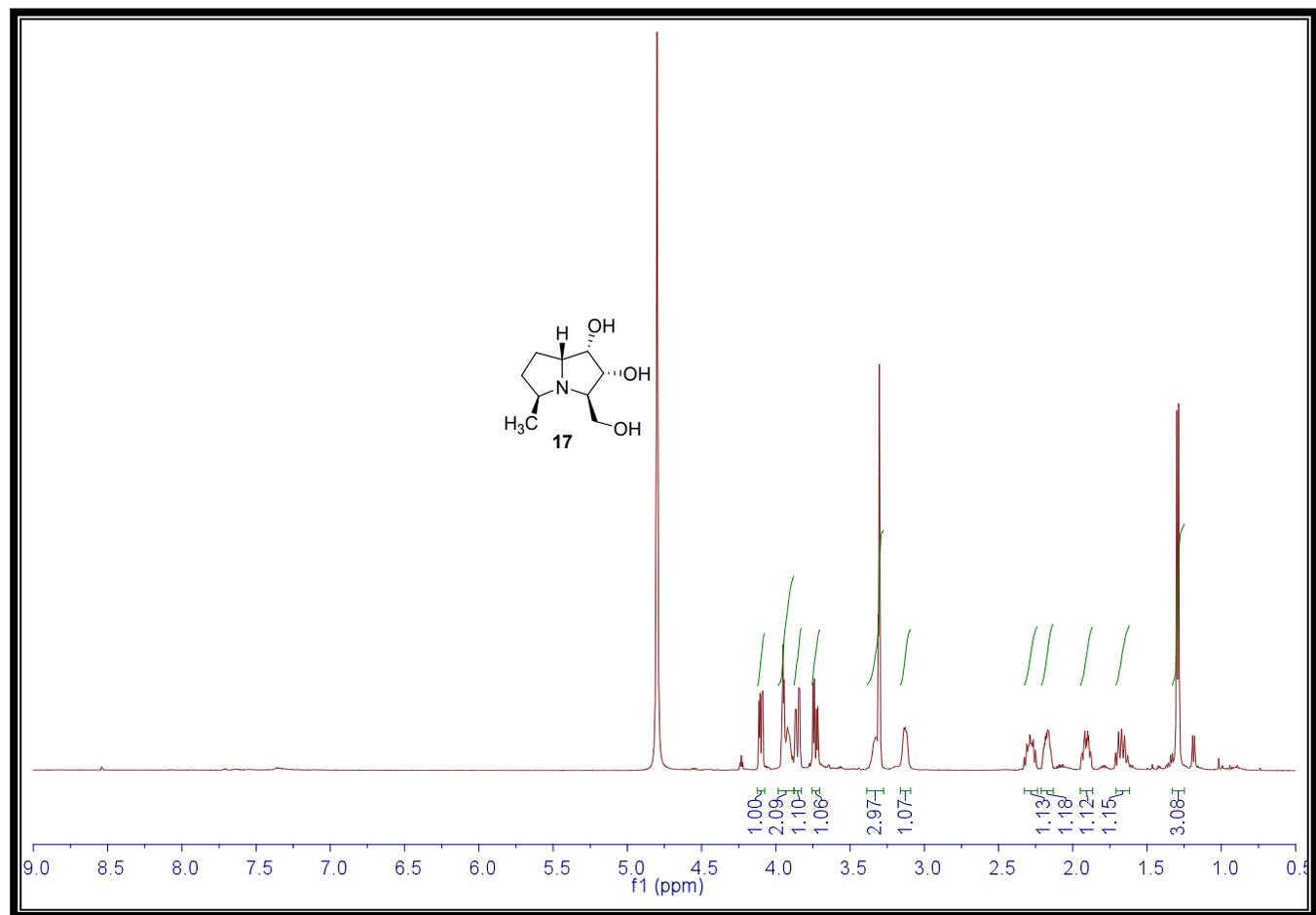
$^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY (**22**): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(*-*)-1-*epi*-hiacintacina **A**₇].



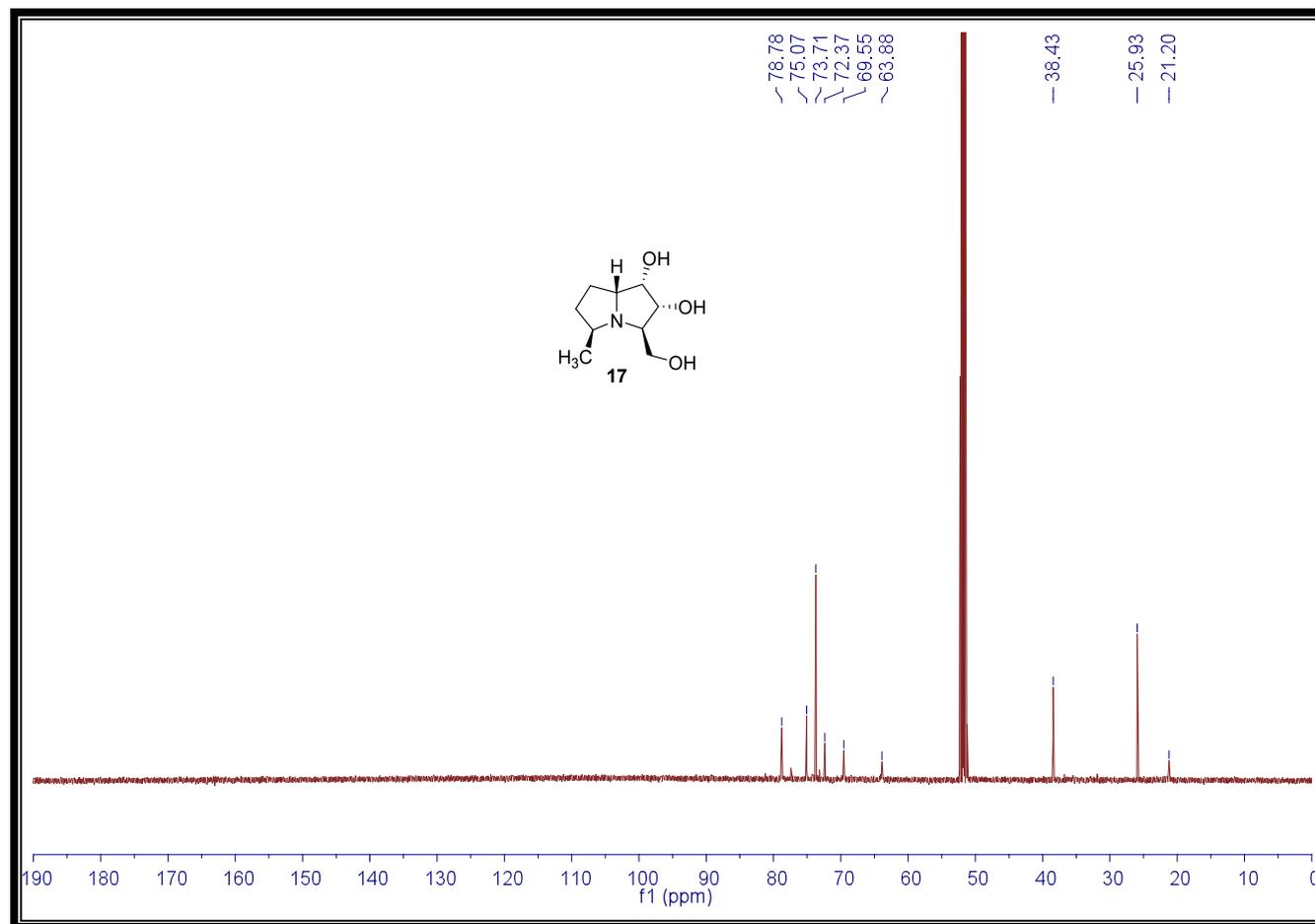
¹H-RMN (189): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-2-benciloxi-1-hidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina.



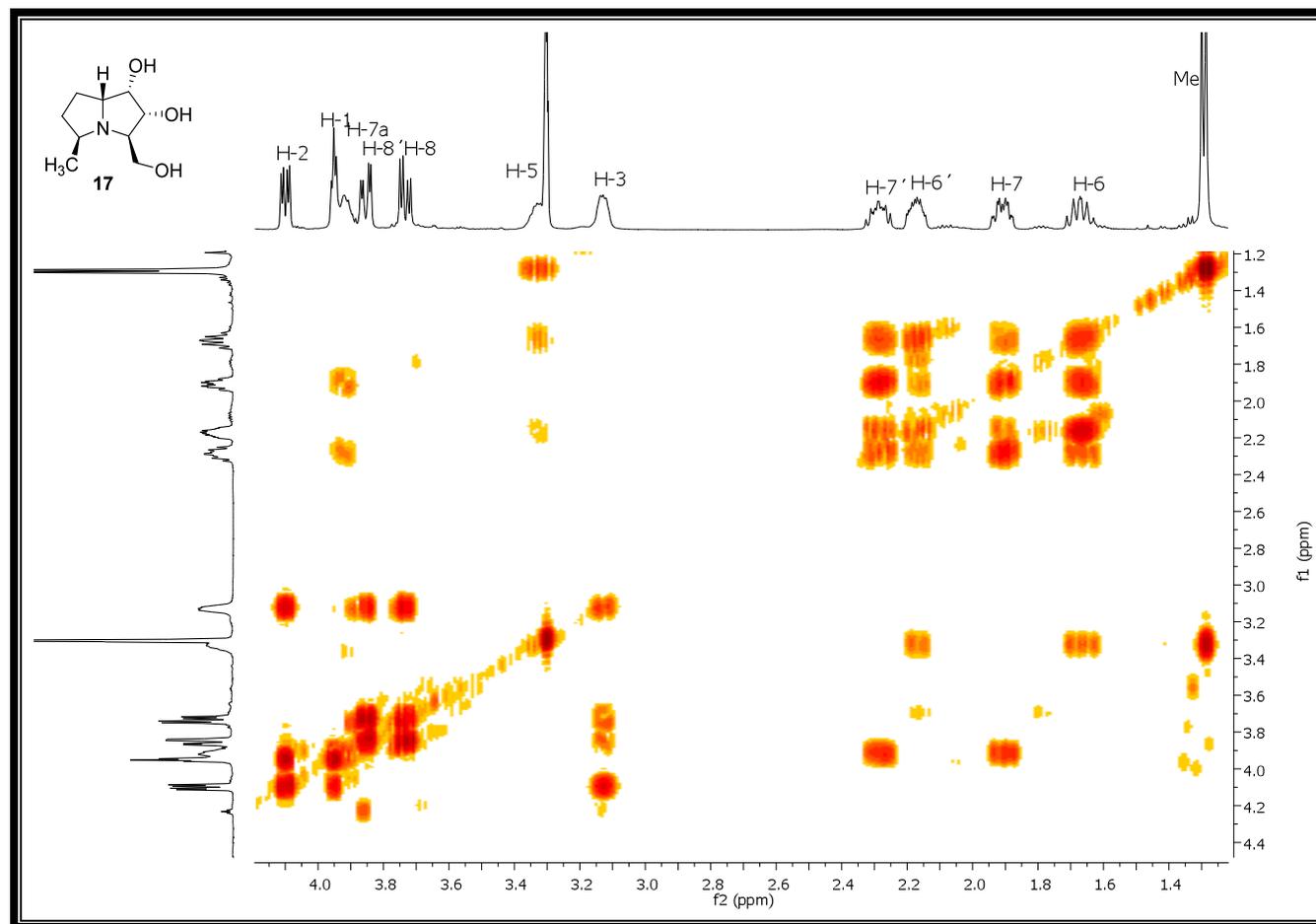
¹³C-RMN (189): (1S,2R,3R,5S,7aR)-2-benciloxi-1-hidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina.



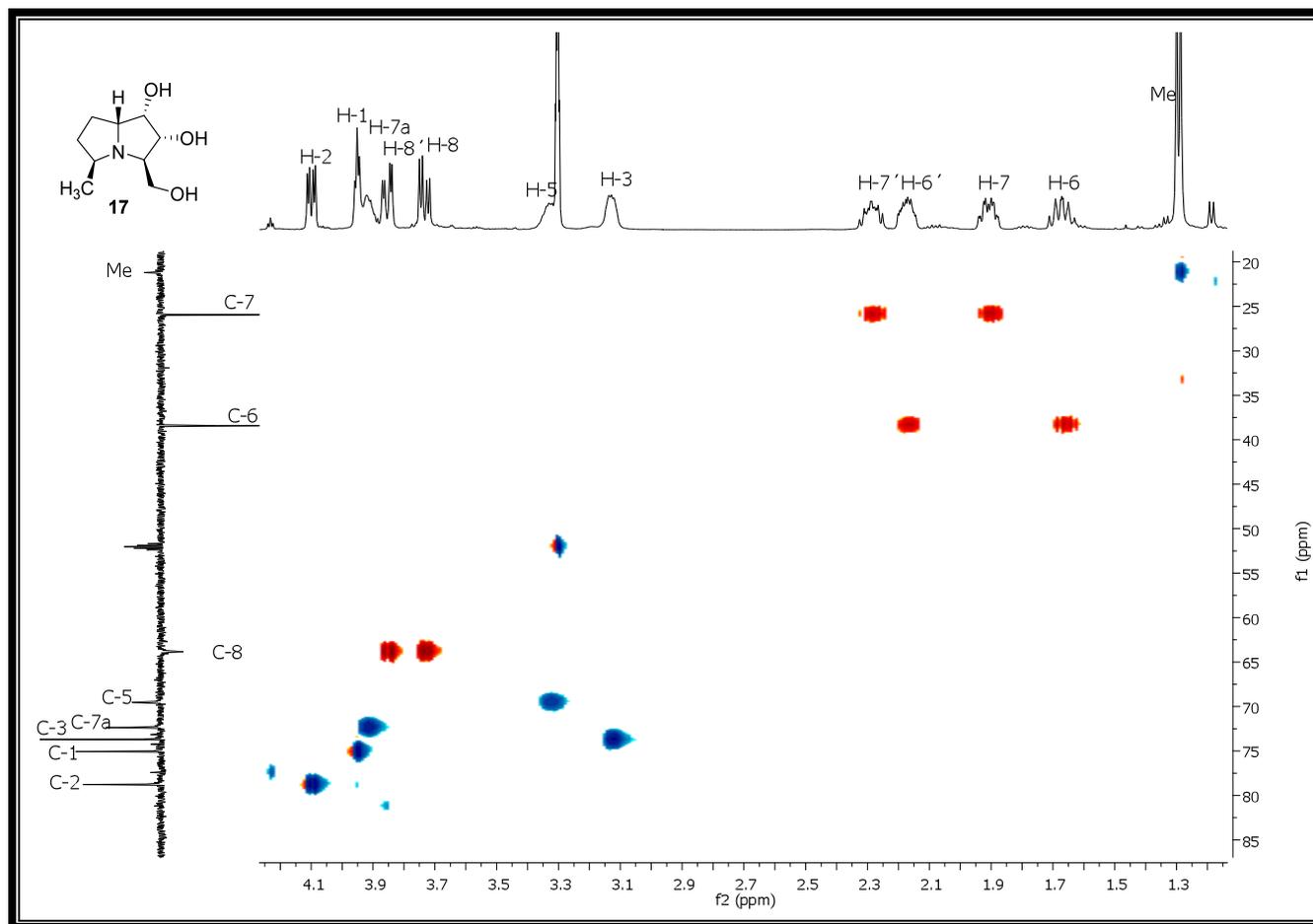
¹H-RMN (17): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(-)-hiacintacina A₇].



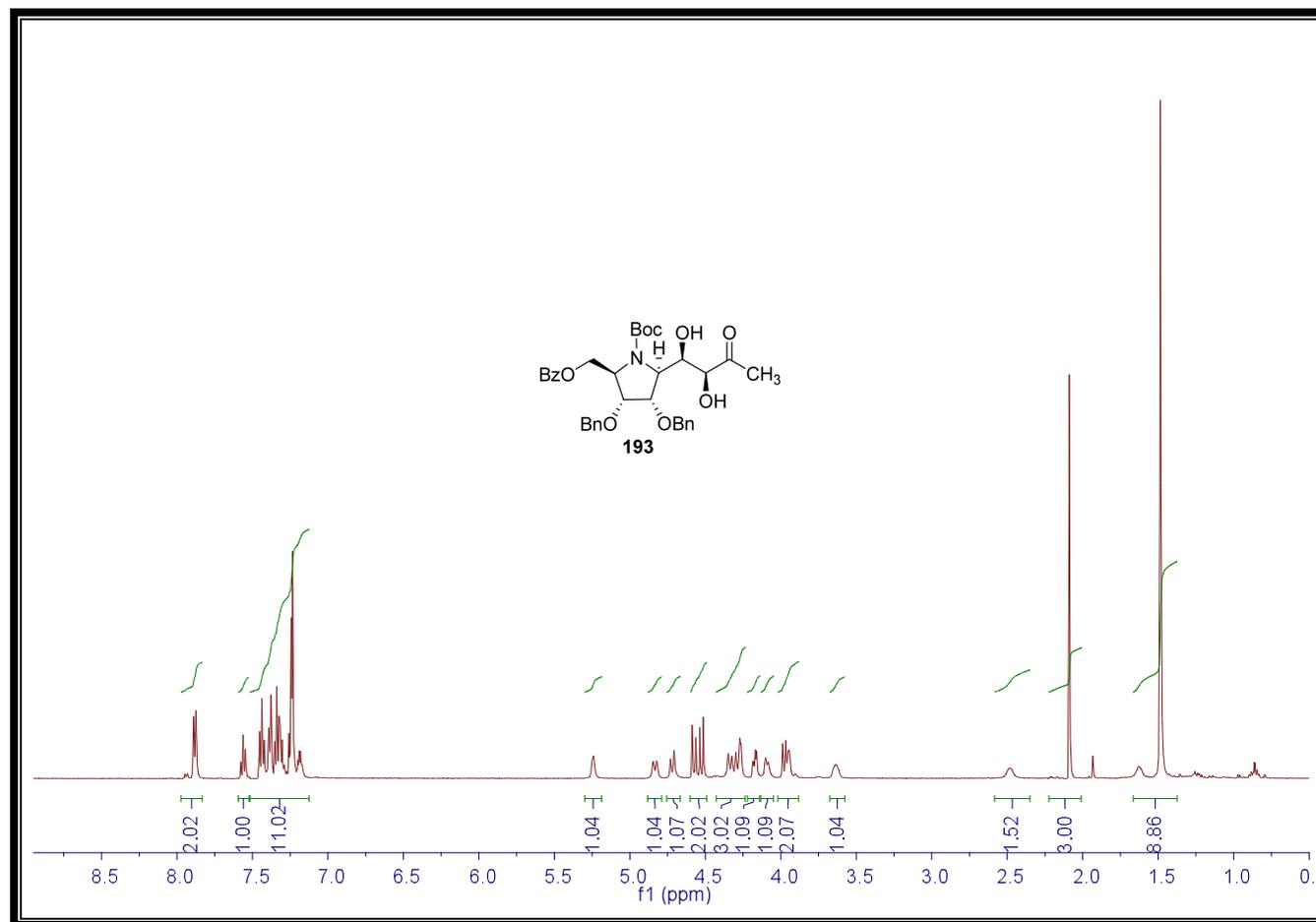
¹³C-RMN (17): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina [(-)-hiacintacina A₇].



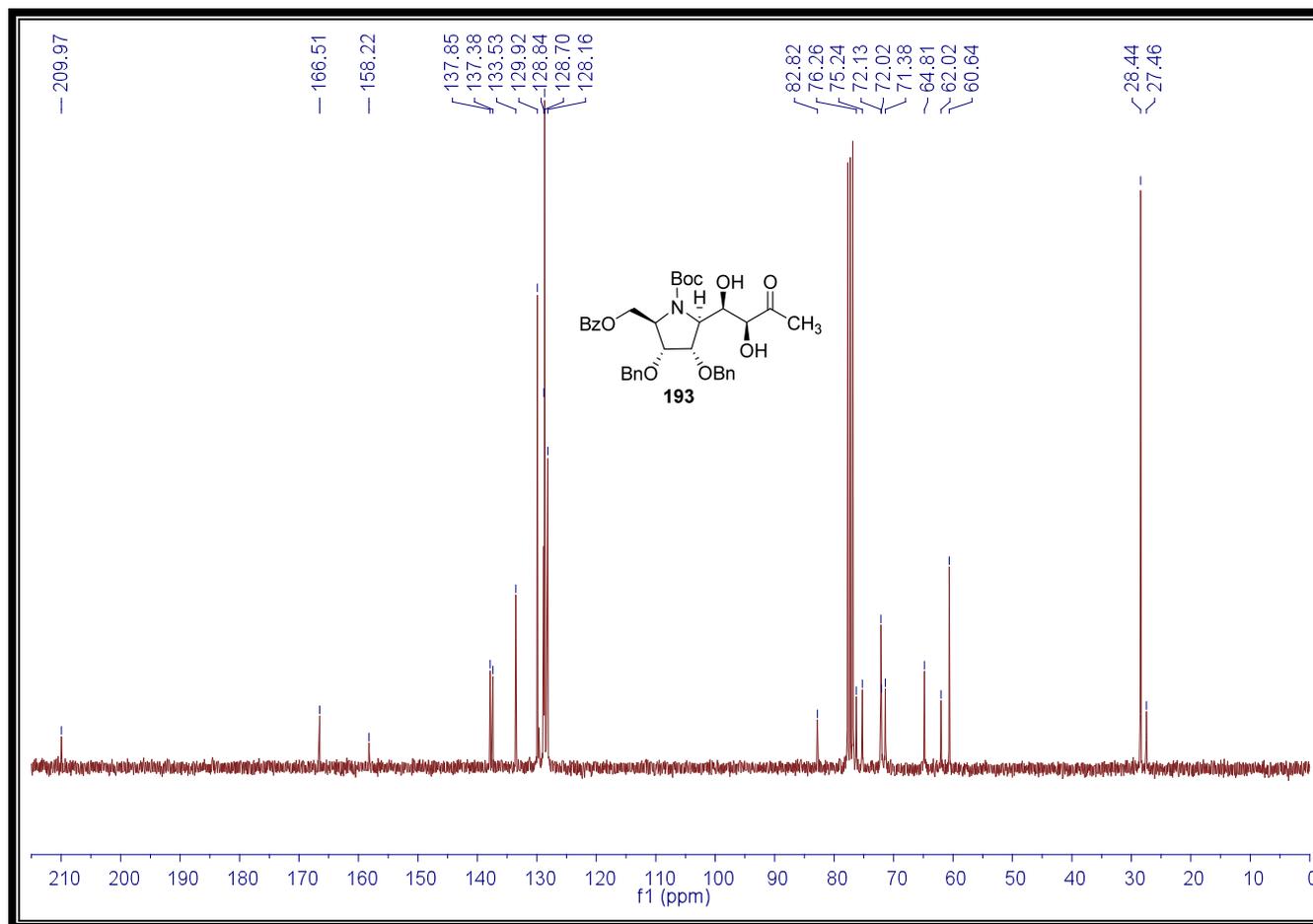
$^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY (17): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroxi metil-5-metilpirrolizidina [(-)-hiacintacina A₇].



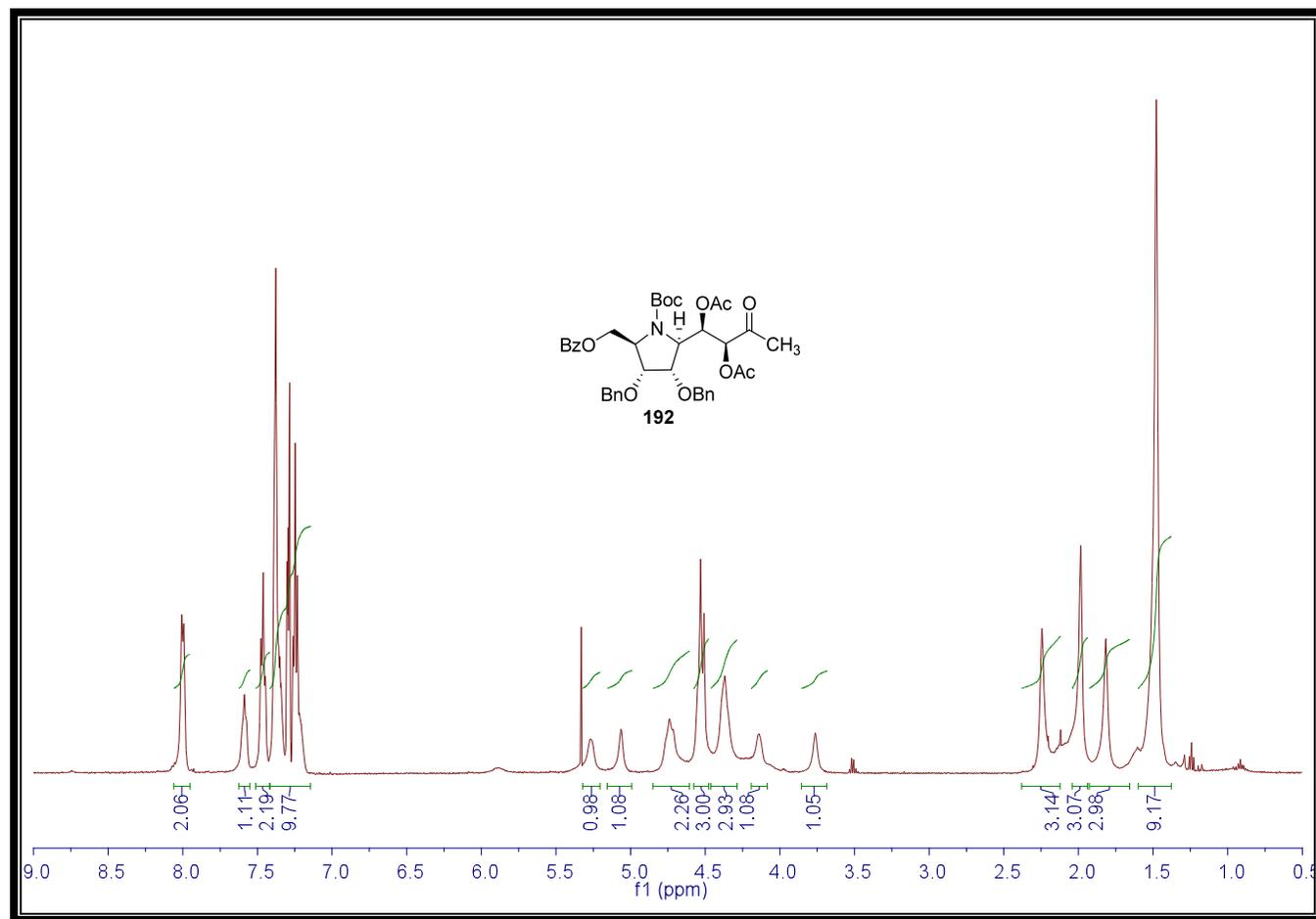
$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC (17): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,7*aR*)-1,2-dihidroxi-3-hidroxi metil-5-metilpirrolizidina [(*-*)-hiacintacina A₇].



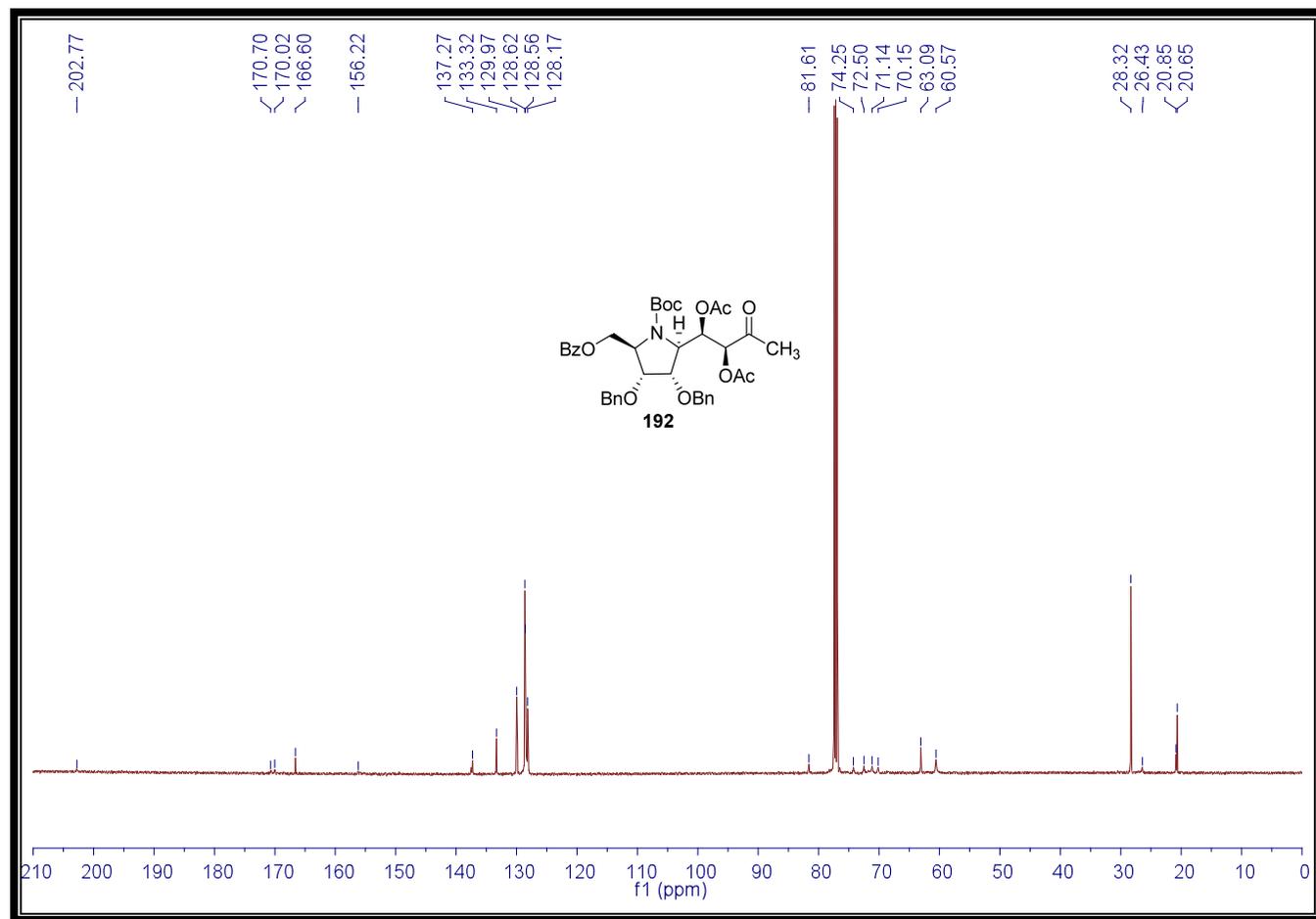
¹H-RMN (193): (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-*N*-*terc*-butiloxicarbonil-2-[(1'*R*,2'*S*)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil]-pirrolidina.



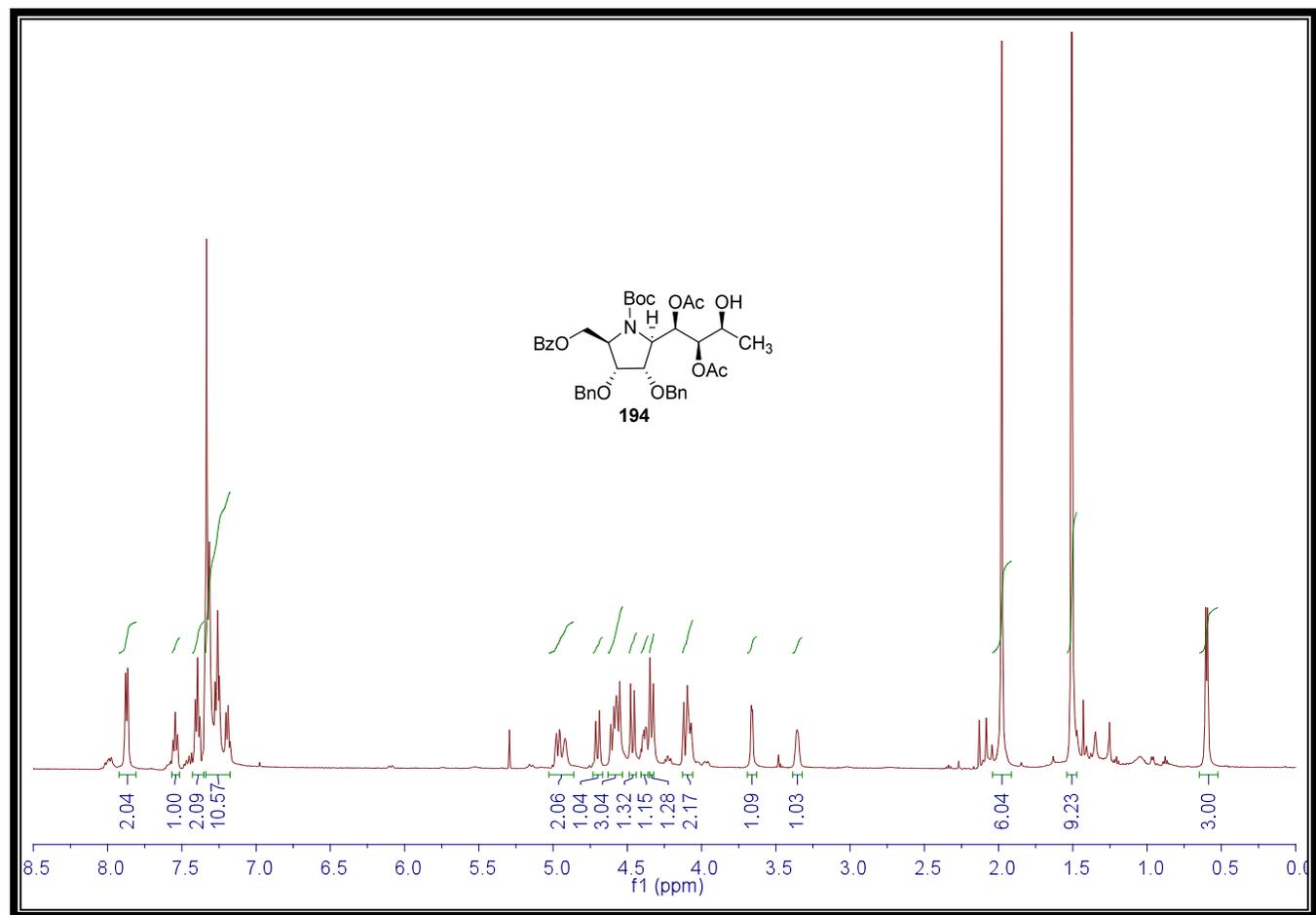
¹³C-RMN (193): (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-*N*-*tert*-butiloxicarbonil-2-[(1'*R*,2'*S*)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil]-pirrolidina.



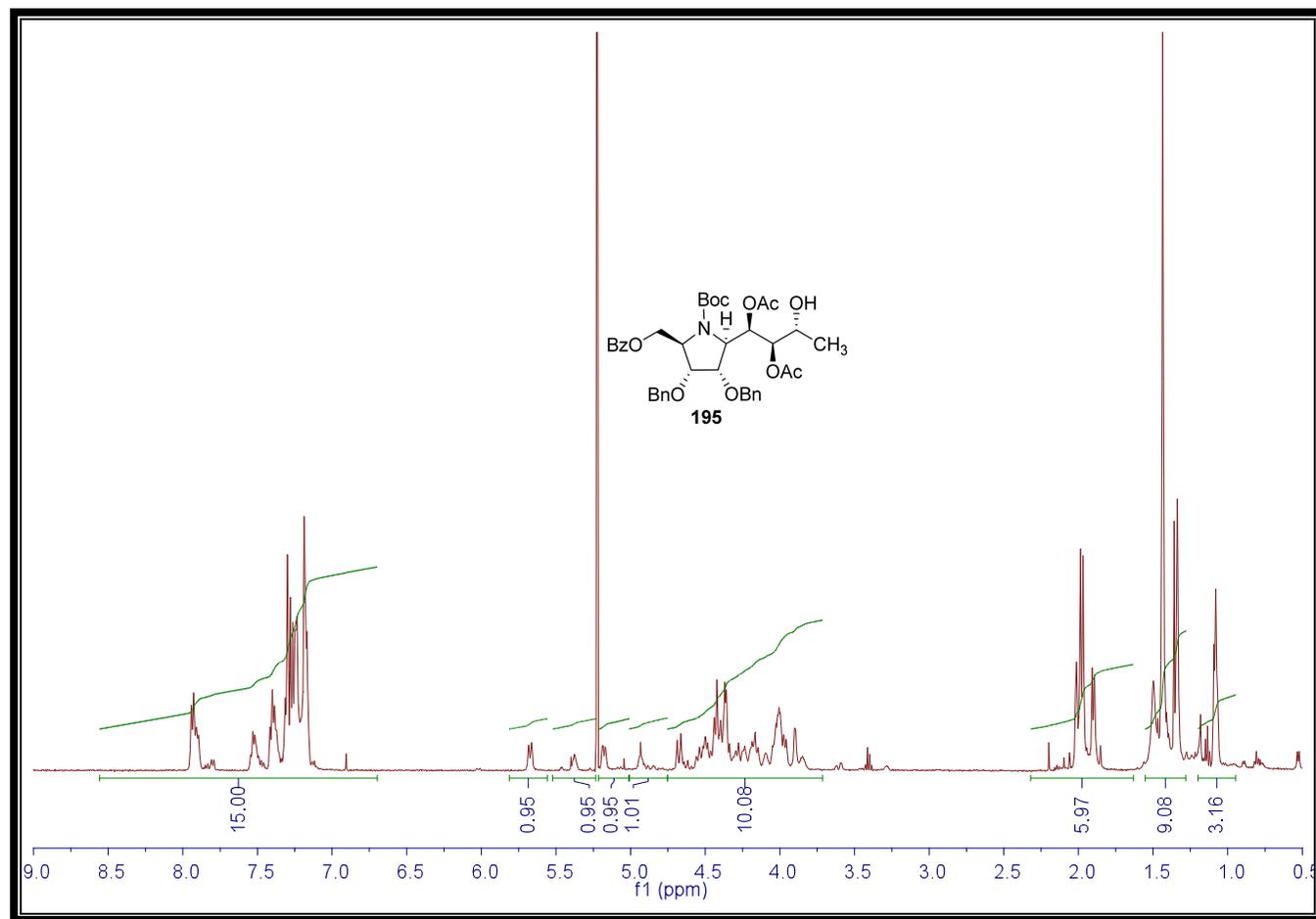
¹H-RMN (192): (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*)-diacetiloxi-3'-oxobutil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-*N*-terc-butiloxicarbonilpirrolidina.



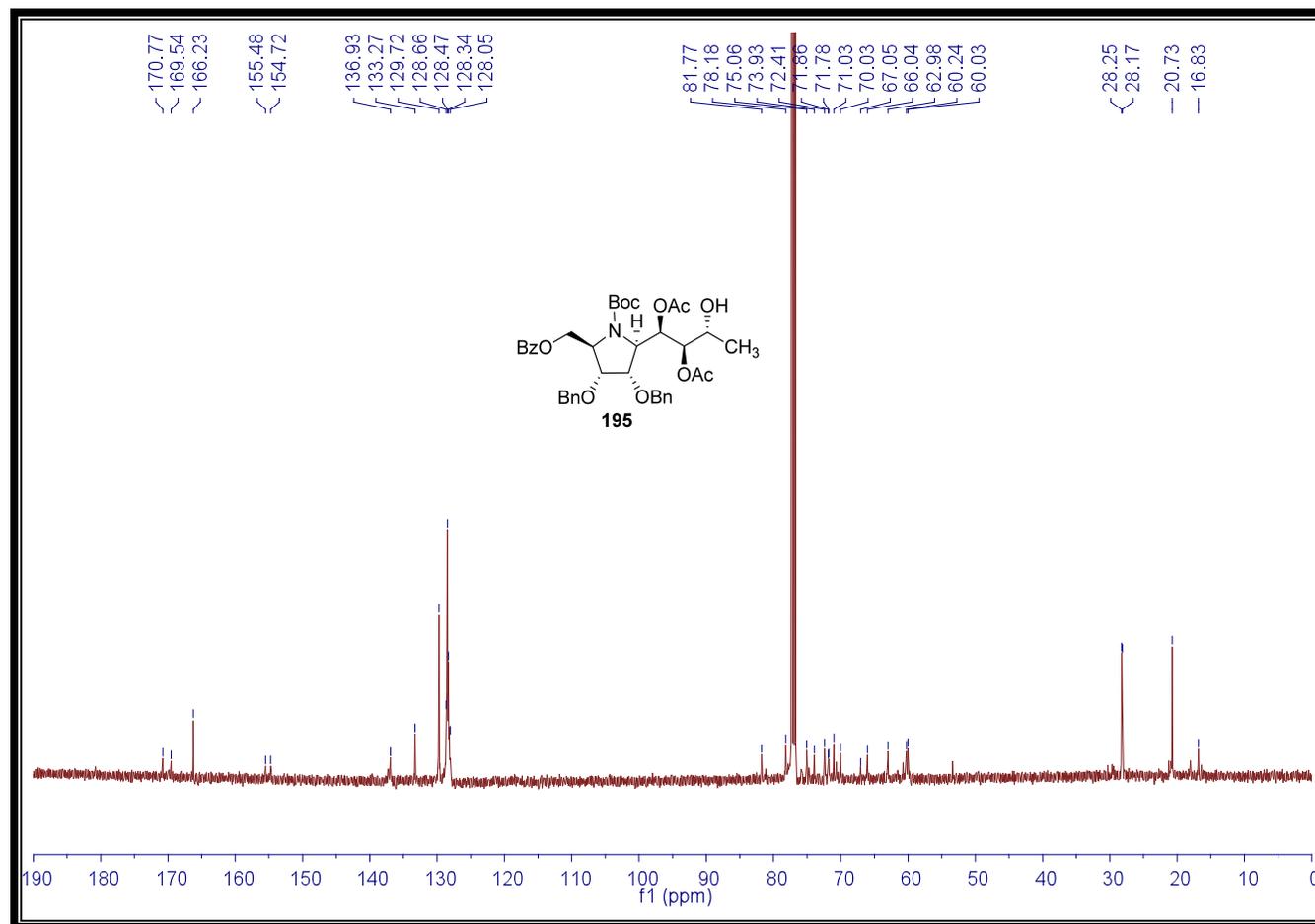
¹³C-RMN (192): (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*)-diacetiloxi-3'-oxobutil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-*N*-*tert*-butiloxycarbonilpirrolidina.



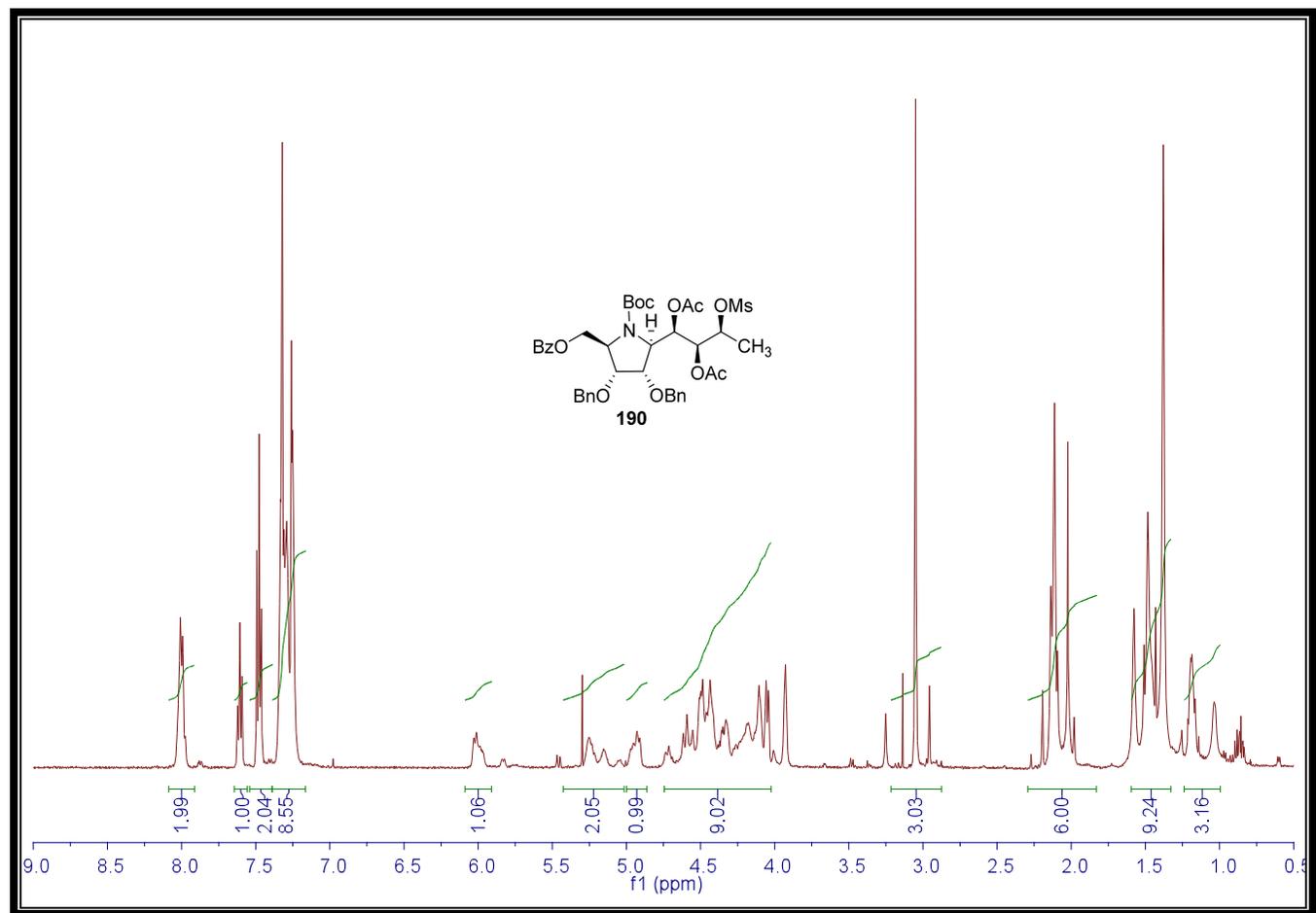
¹H-RMN (194): (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*R*,3'*S*)-1',2'-diacetiloxi-3'-hidroxibutil]-3,4-dibencil-5-(benzoihoxi metil)-*N*-*terc*-butiloxicarbonilpirrolidina.



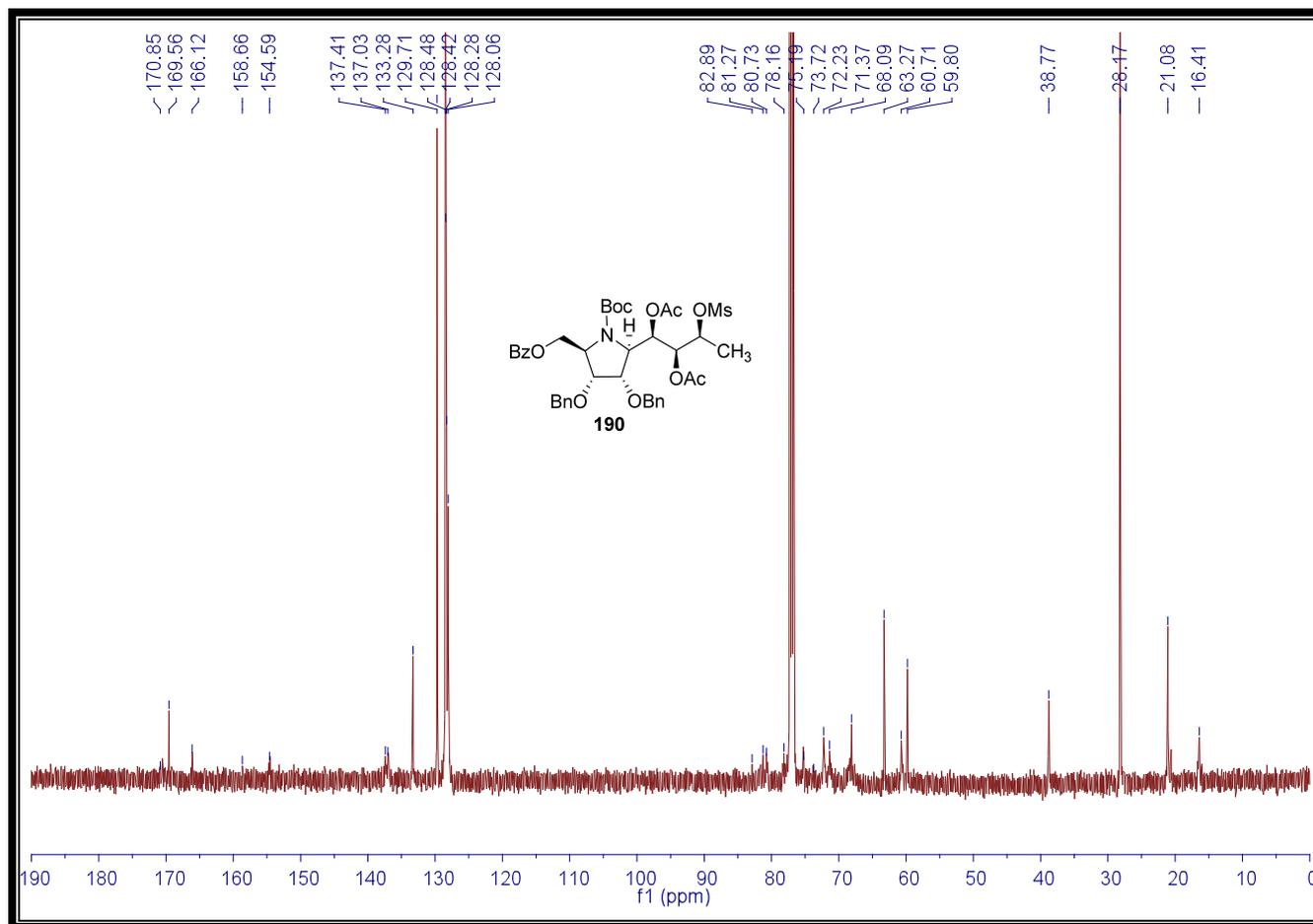
¹H-RMN (195): (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*R*,3'*R*)-1',2'-diacetiloxi-3'-hidroxibutil]-3,4-dibencil-5-(benzoiloxi metil)-*N*-*terc*-butiloxicarbonil pirrolidina.

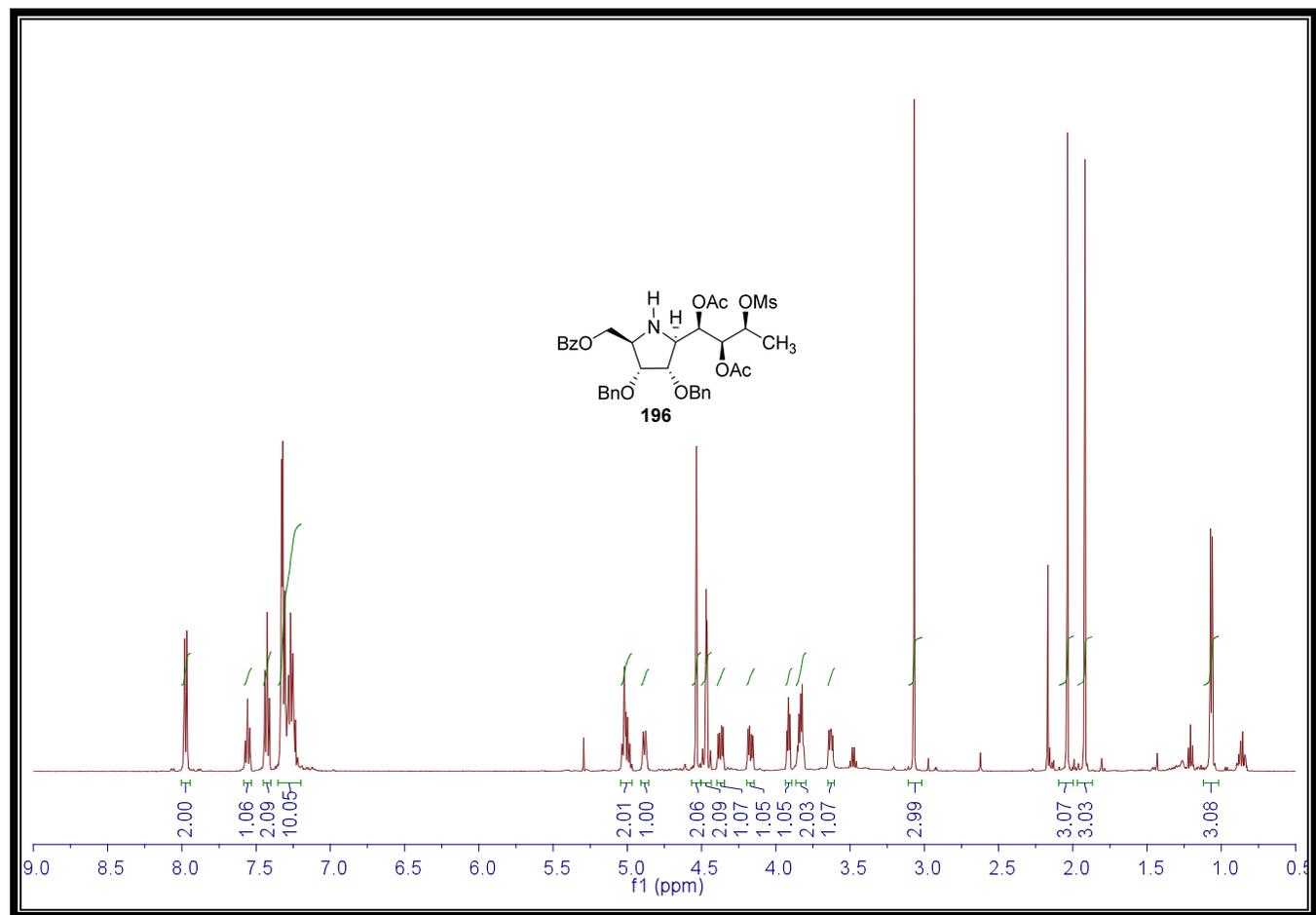


¹³C-RMN (195): (2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*R*,3'*R*)-1',2'-diacetiloxi-3'-hidroxibutil]-3,4-dibencil-5-(benzoiloxi metil)-*N*-*terc*-butiloxicarbonil pirrolidina.

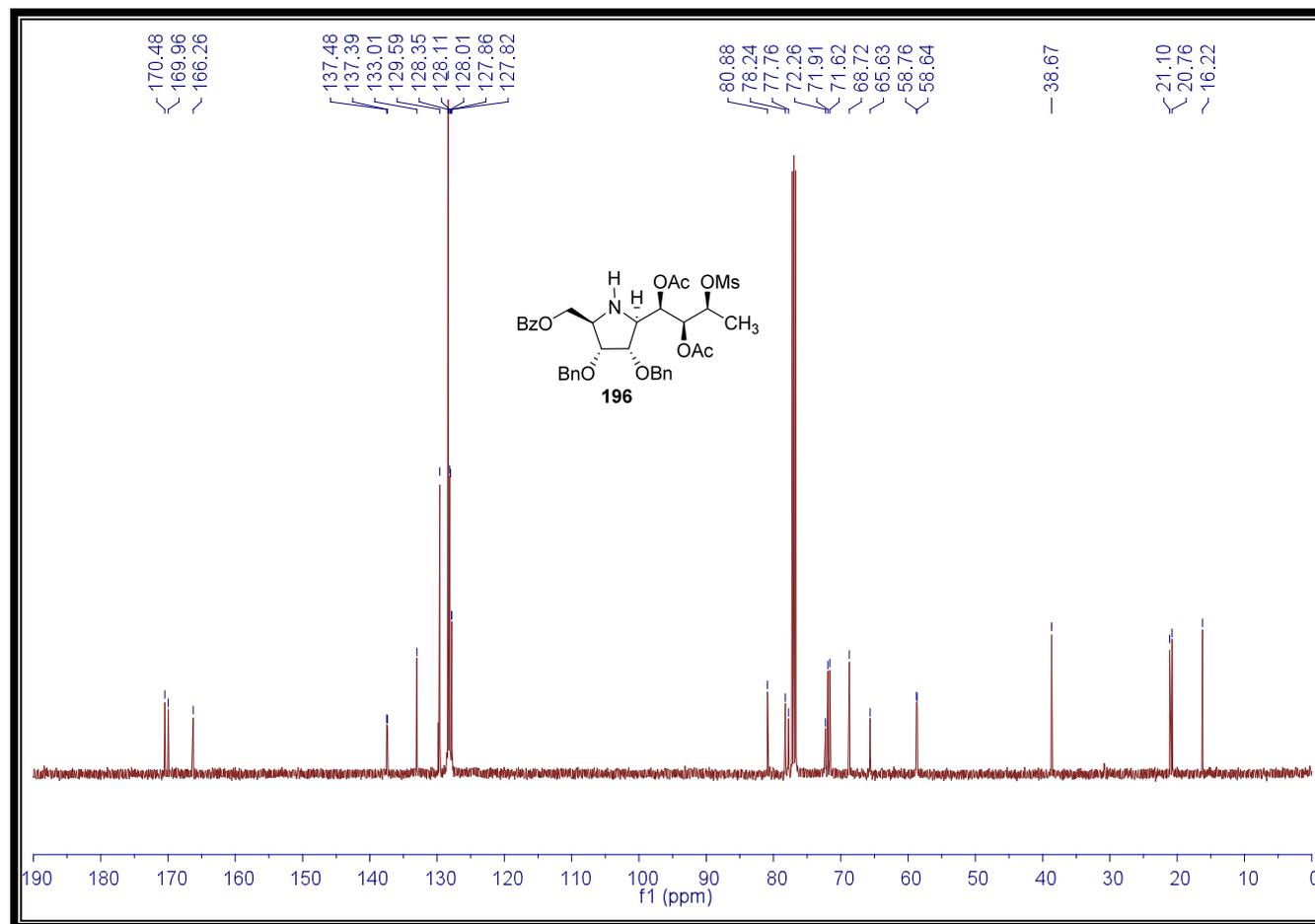


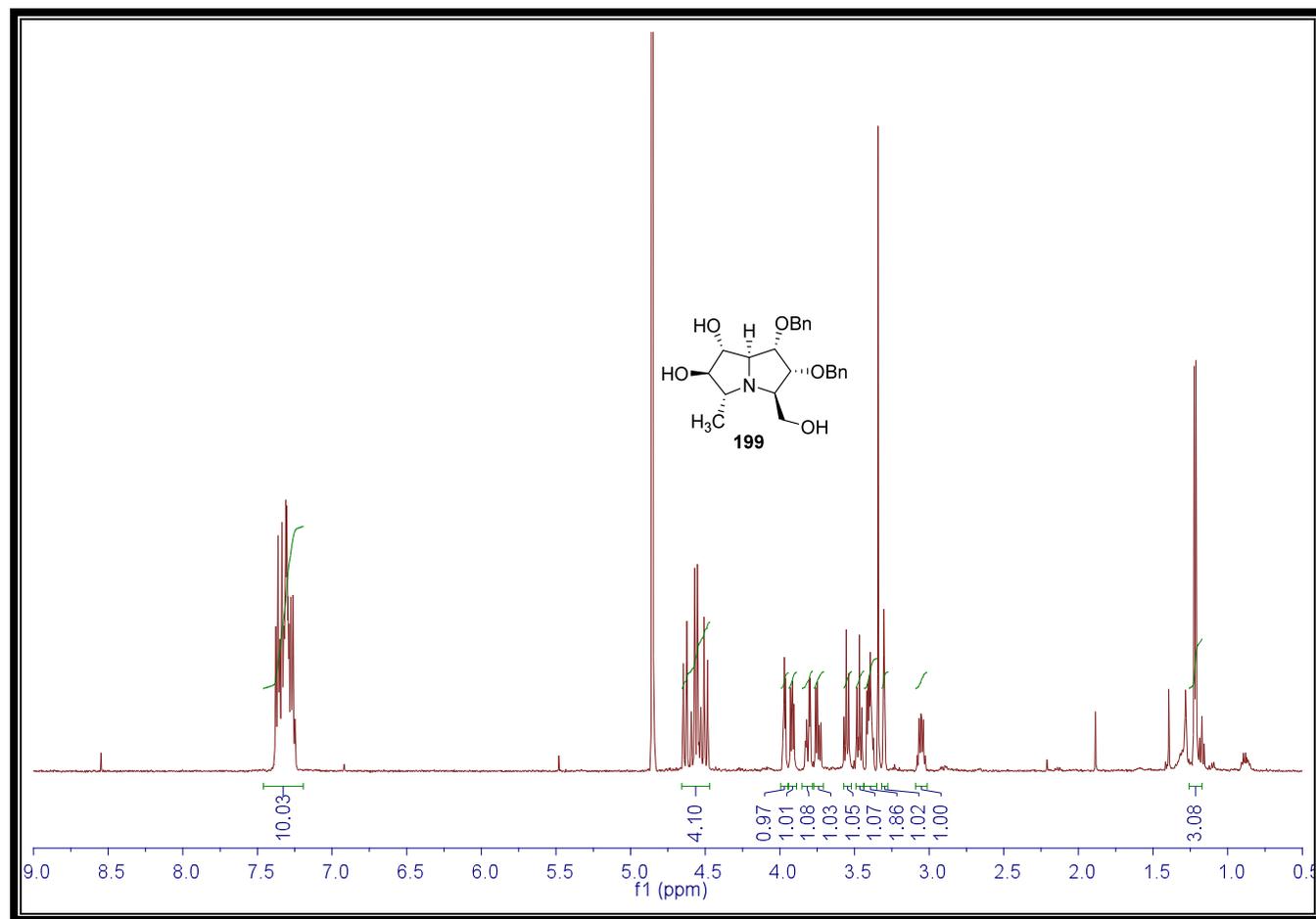
¹H-RMN (190): (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*,3'*S*)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-*N*-*terc*-butil oxicarbonilpirrolidina.



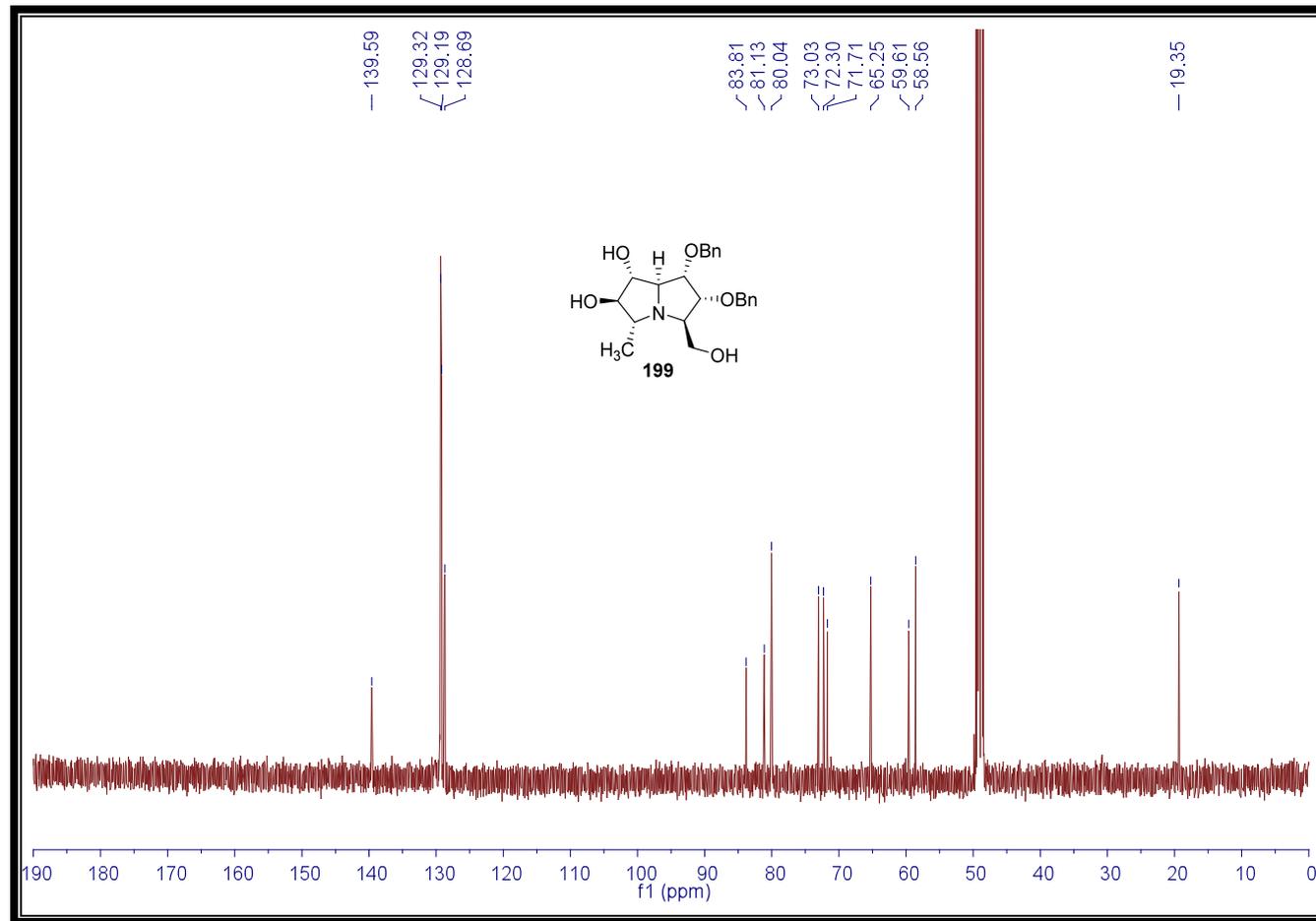


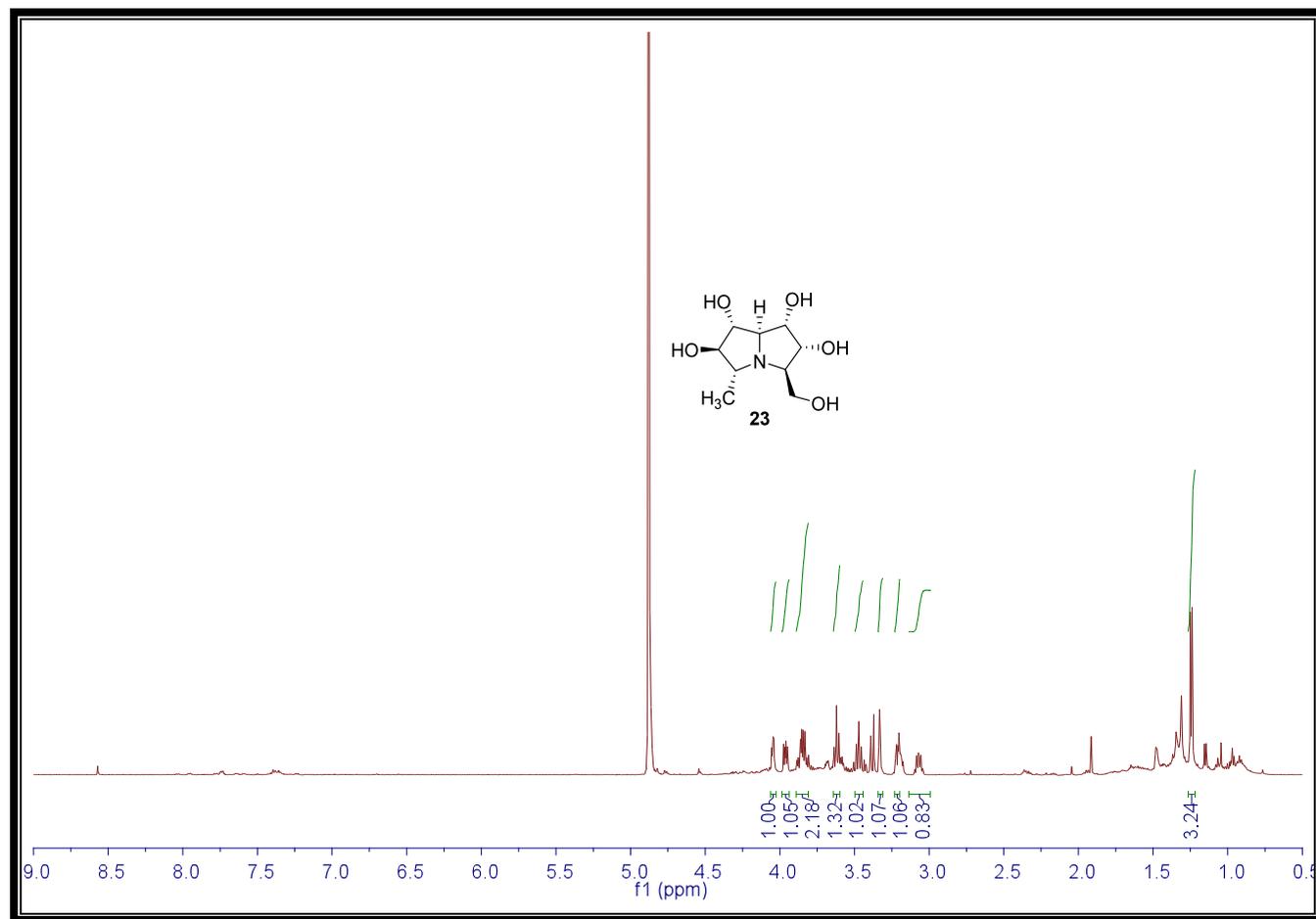
¹H-RMN (196): (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*,3'*S*)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)pirrolidina.



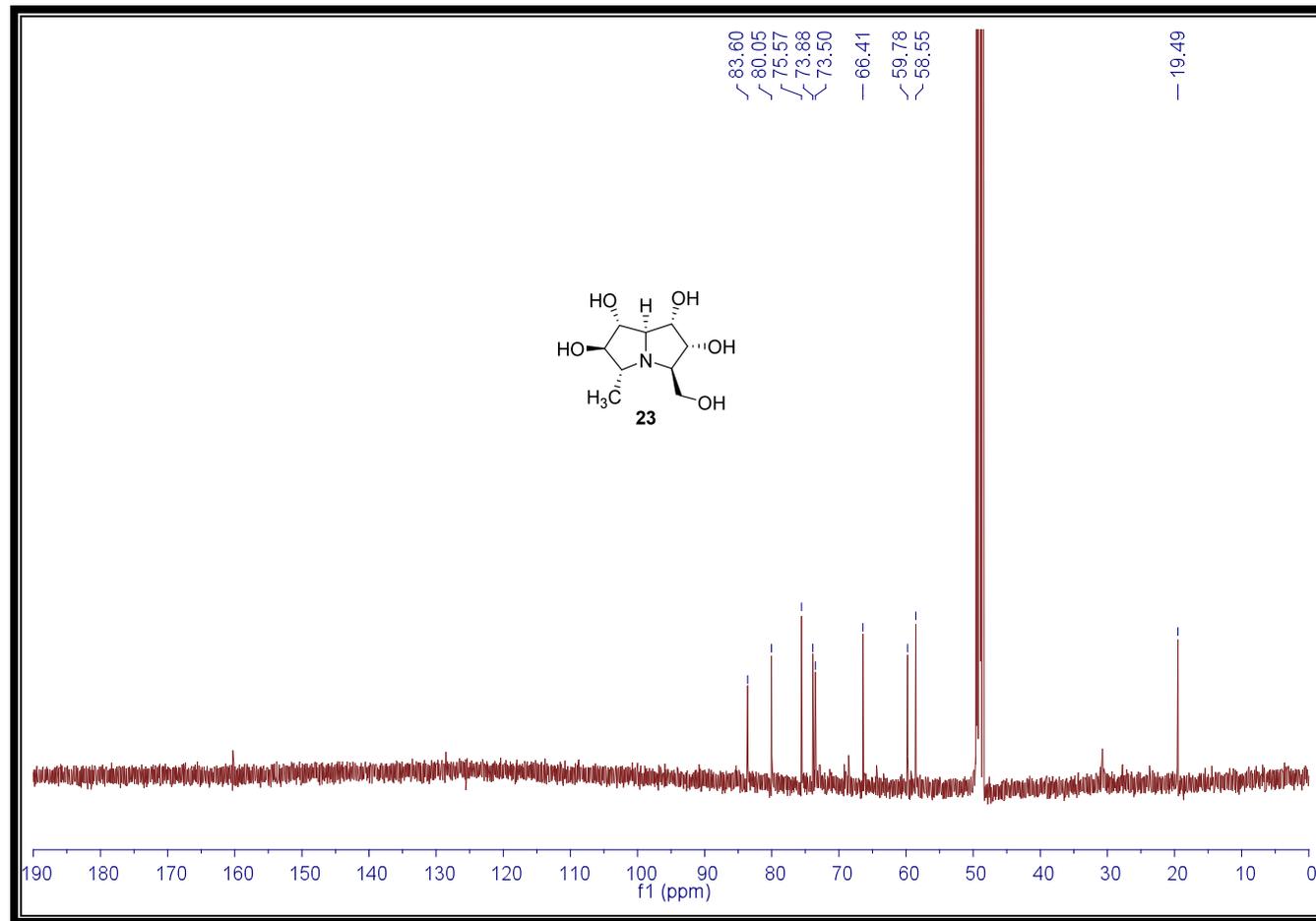


¹H-RMN (199): (1S,2R,3R,5R,6R,7R,7aS)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroxi metil-5-metilpirrolizidina.

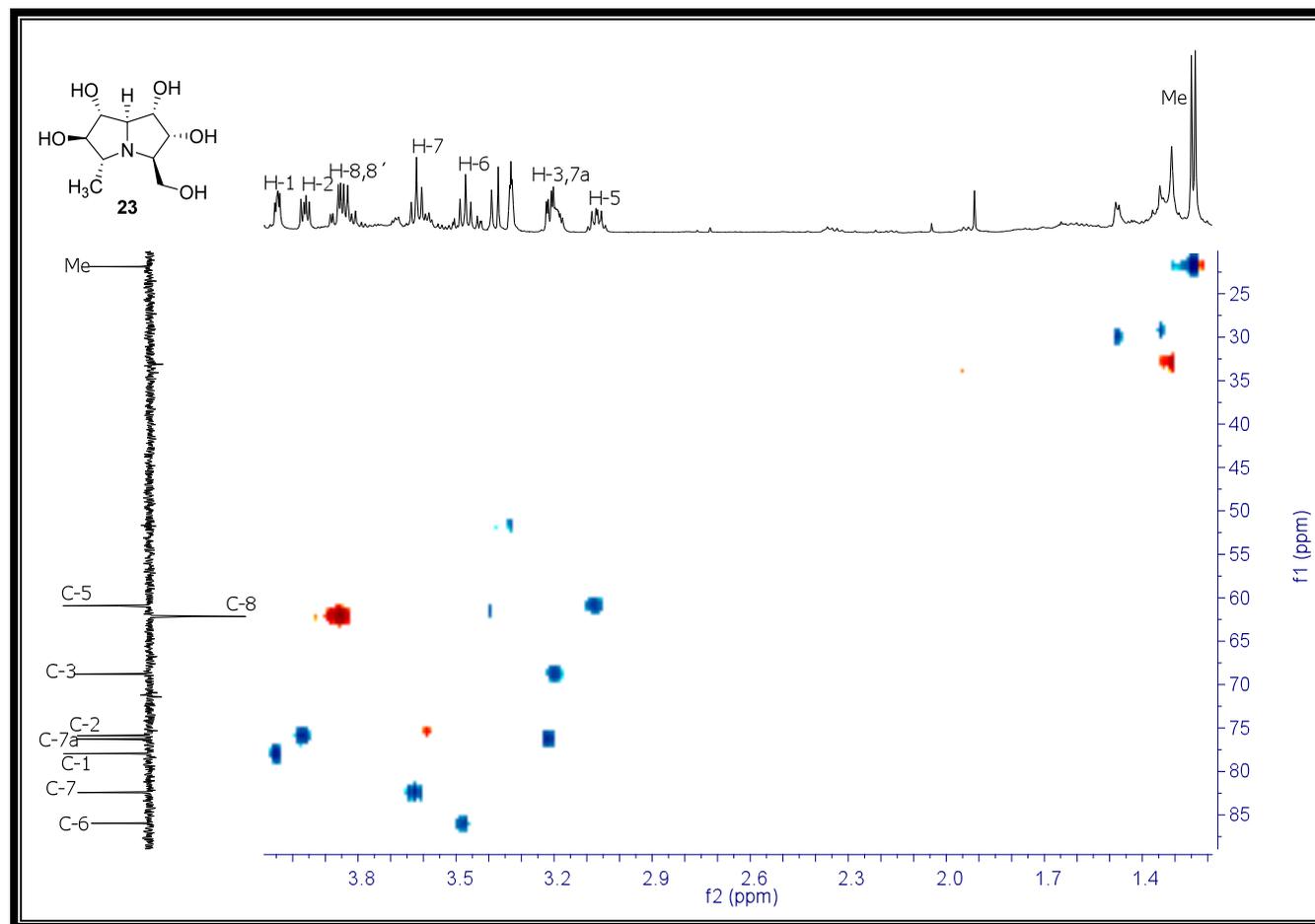




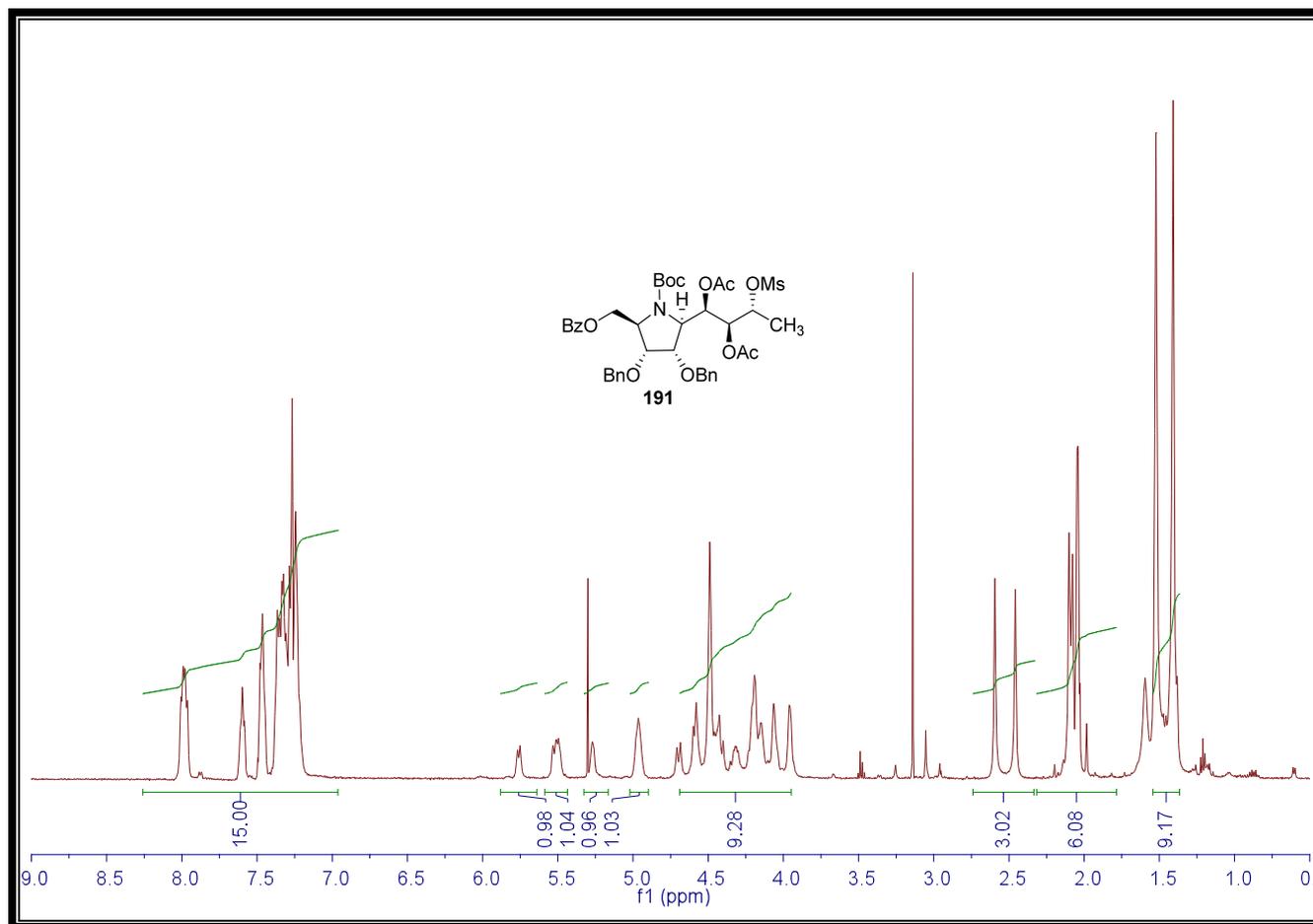
¹H-RMN (23): (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5- metilpirrolizidina [(+)-7*a*-*epi*-hiacintacina C₁].



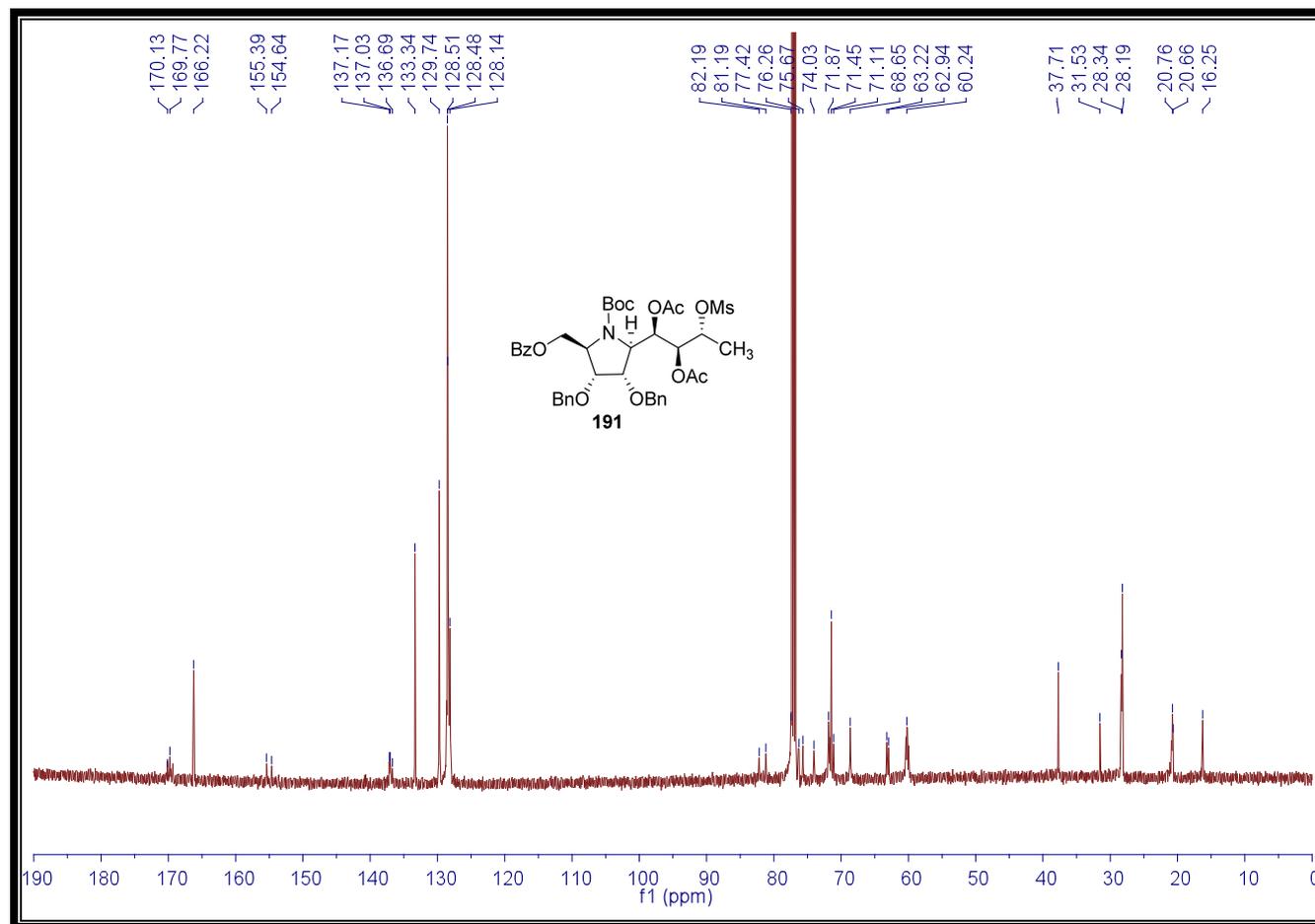
^{13}C -RMN (23): (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2,6,7-tetrahydroxi-3-hidroximetil-5- metilpirrolizidina [(+)-7*a*-*epi*-hiacintacina C₁].



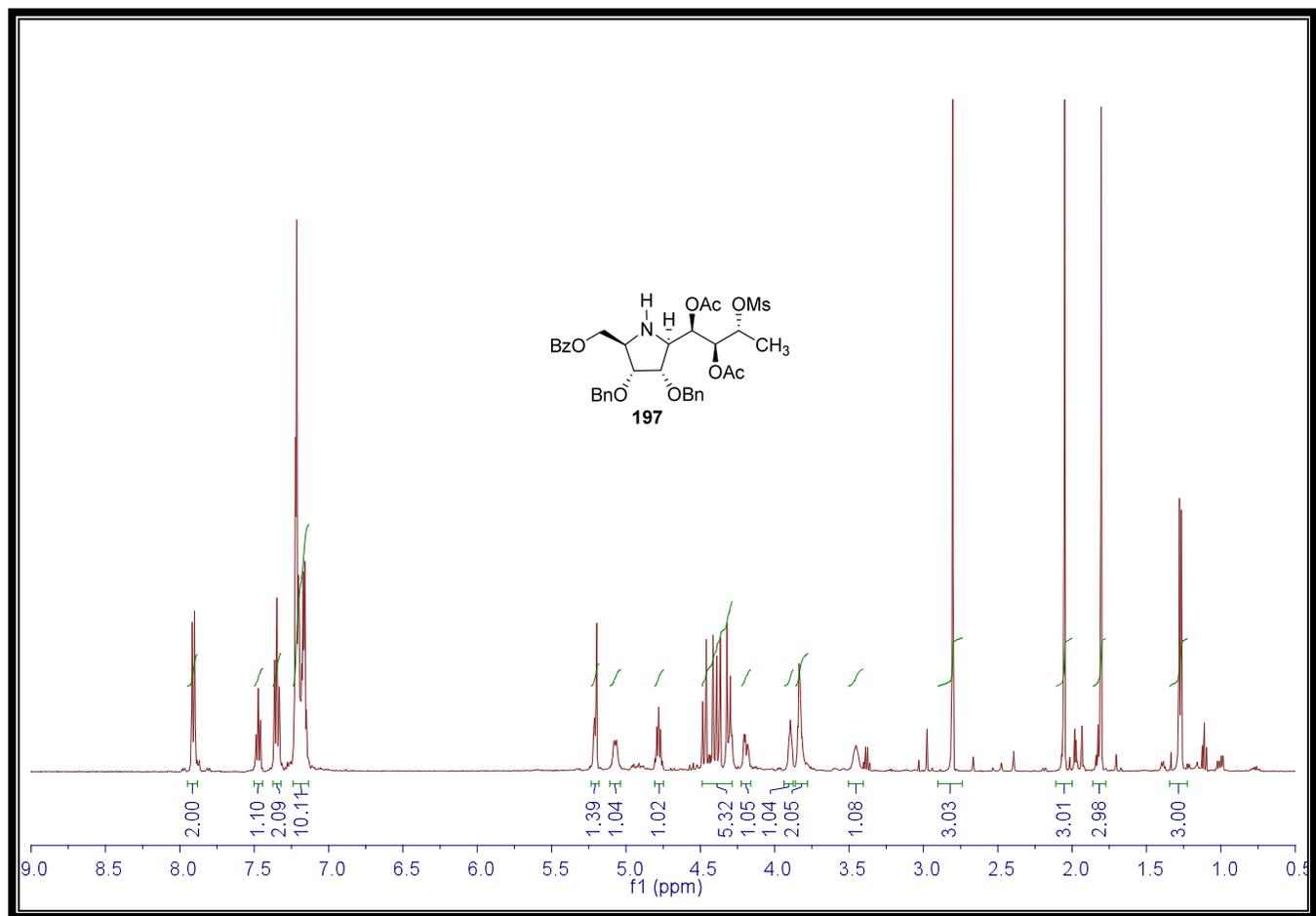
$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -HSQC (23): (1*S*,2*R*,3*R*,5*R*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2,6,7-tetrahydroxi-3-hidroximetil-5- metilpirrolizidina [(+)-7*a*-*epi*-hiacintacina C₁].



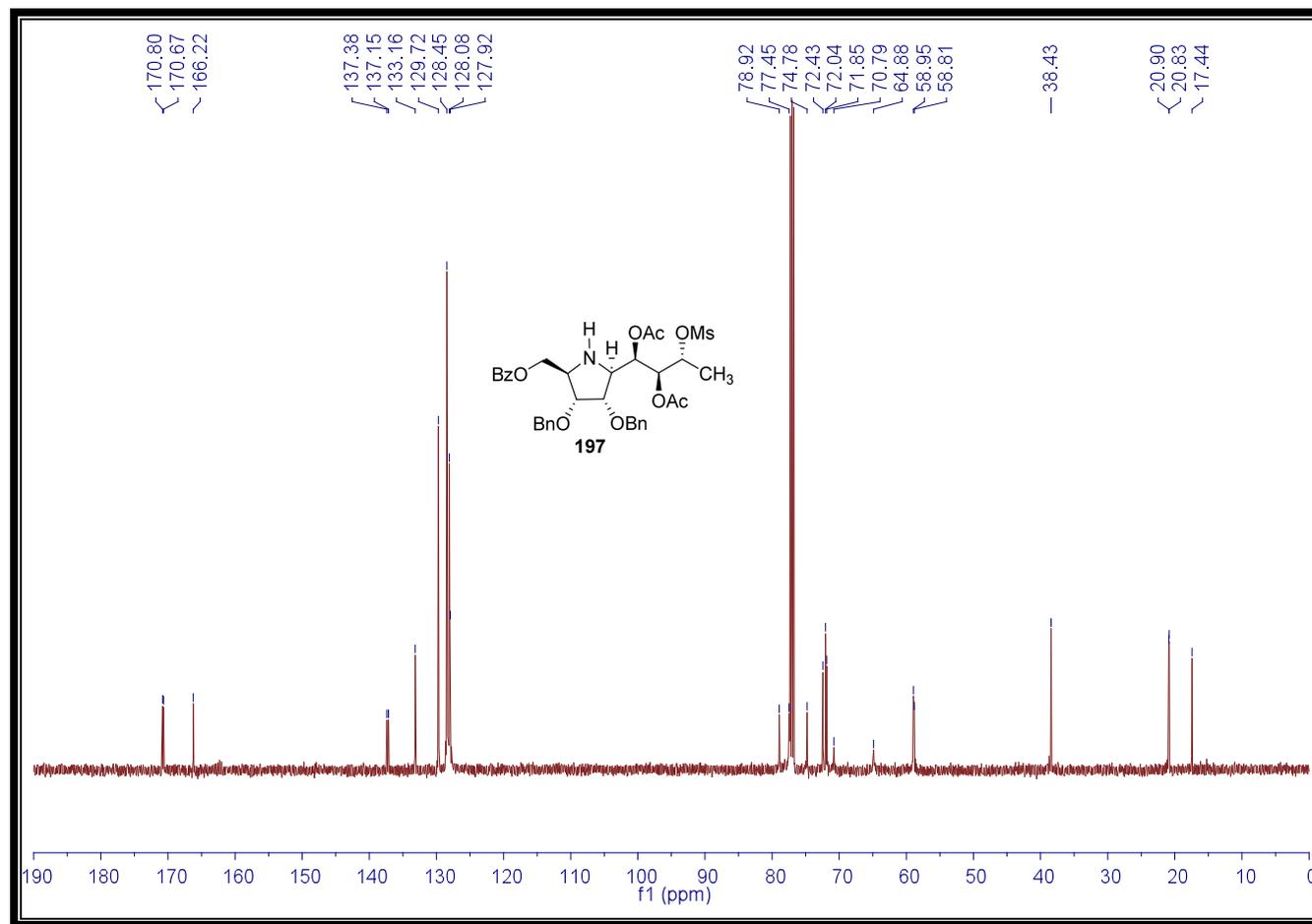
¹H-RMN (191): (2R,3S,4R,5R)-2-[(1'R,2'S,3'R)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-N-terc-butiloxicarbonilpirrolidina.



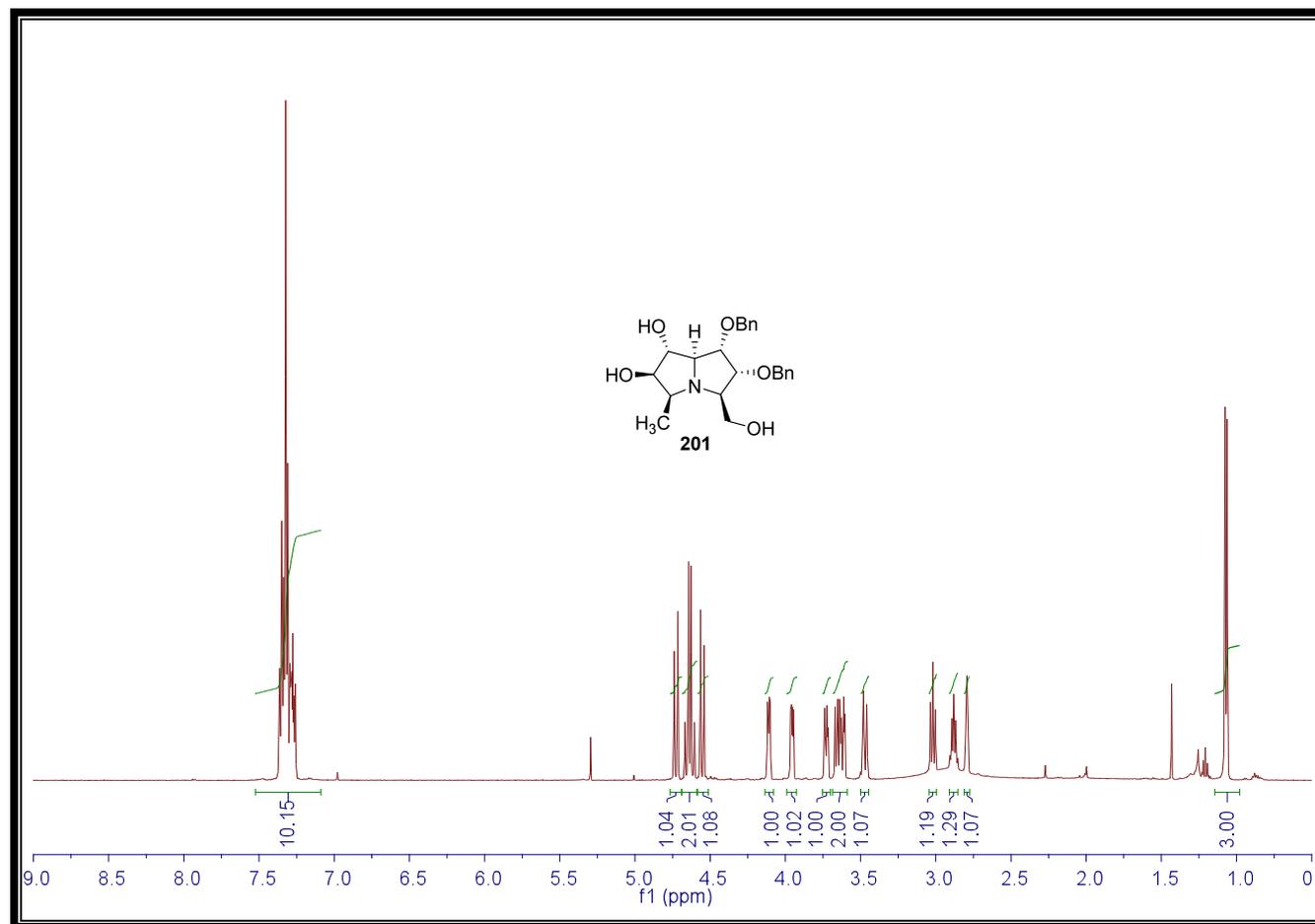
¹³C-RMN (191): (2R,3S,4R,5R)-2-[(1'R,2'S,3'R)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi-5-(benzoiloximetil)-N-terc-butiloxicarbonilpirrolidina.



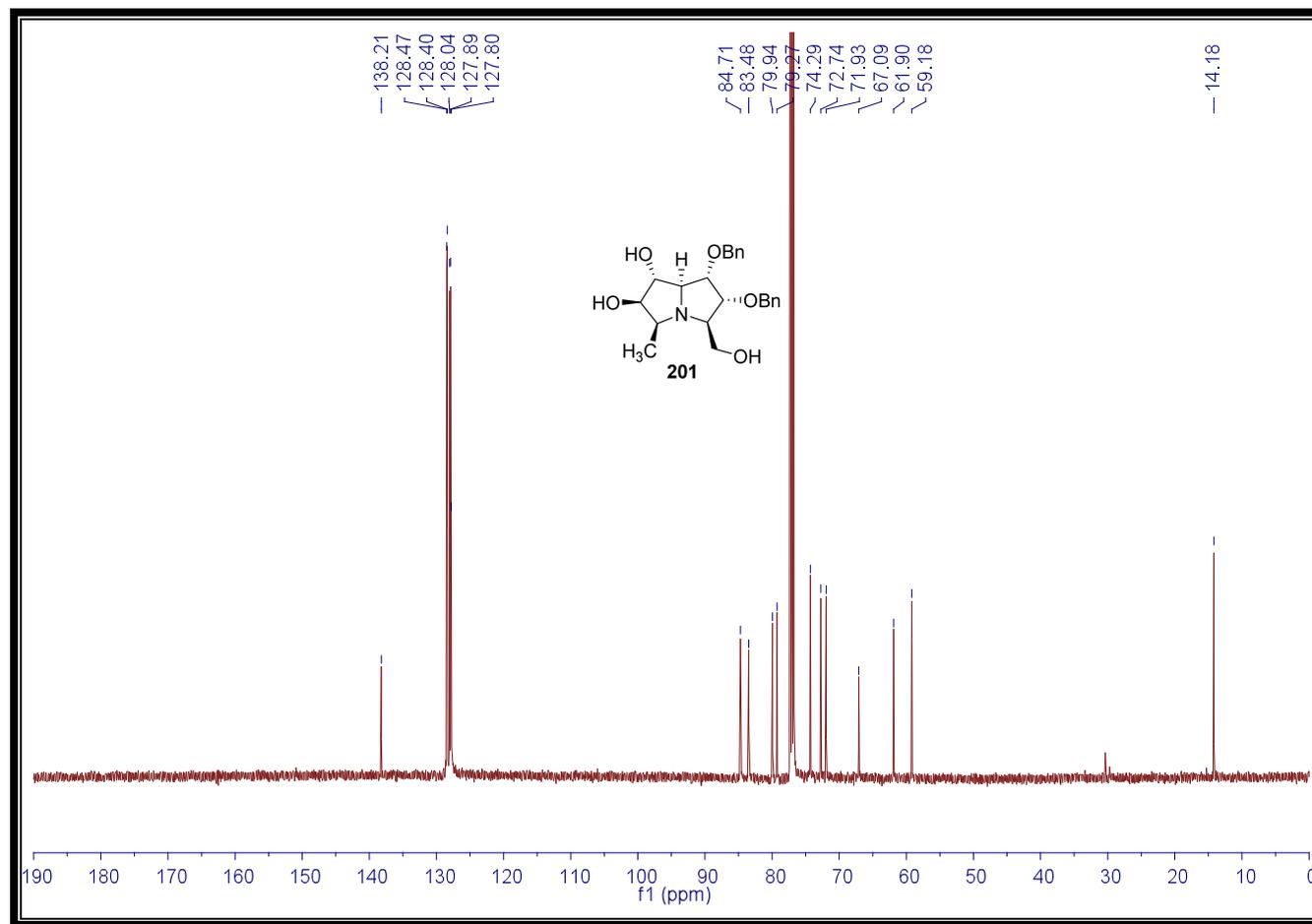
¹H-RMN (197): (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi pirrolidina-5-(benzoiloximetil).



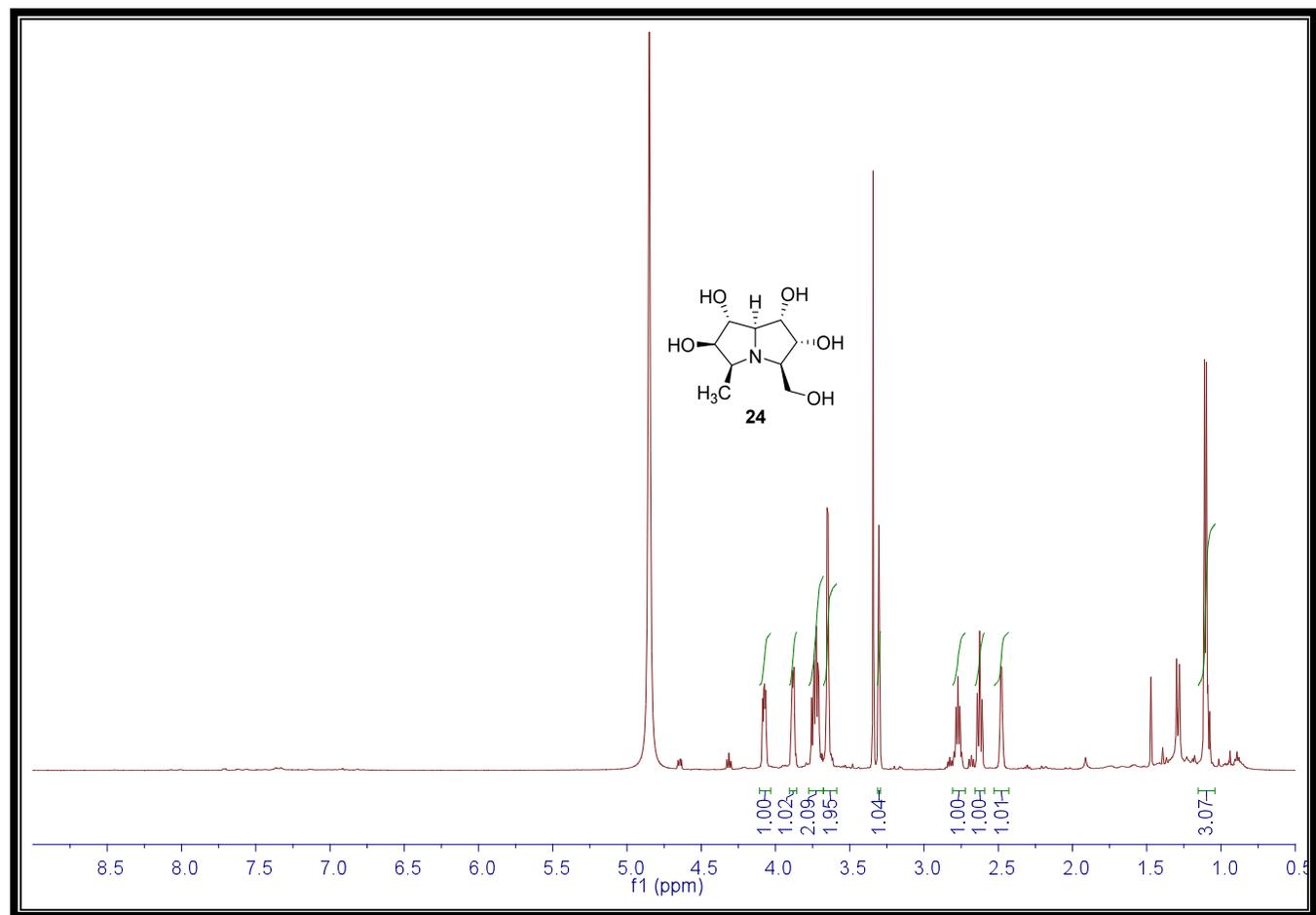
¹³C-RMN (197): (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-[(1'*R*,2'*S*,3'*R*)-1',2'-diacetiloxi-3'-(metanosulfoniloxi)butil]-3,4-dibenciloxi pirrolidina-5-(benzoiloximetil).



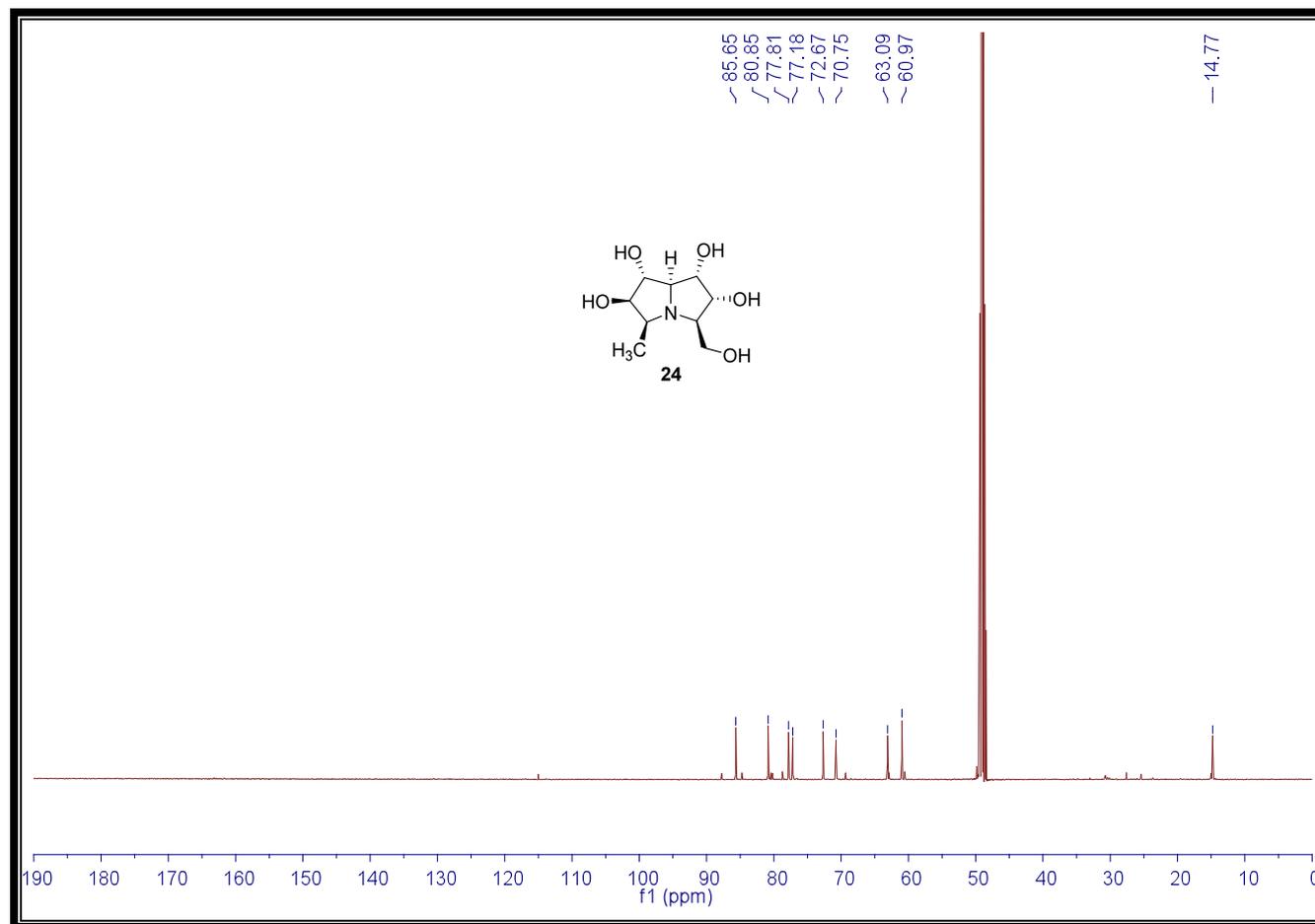
¹H-RMN (201): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina.



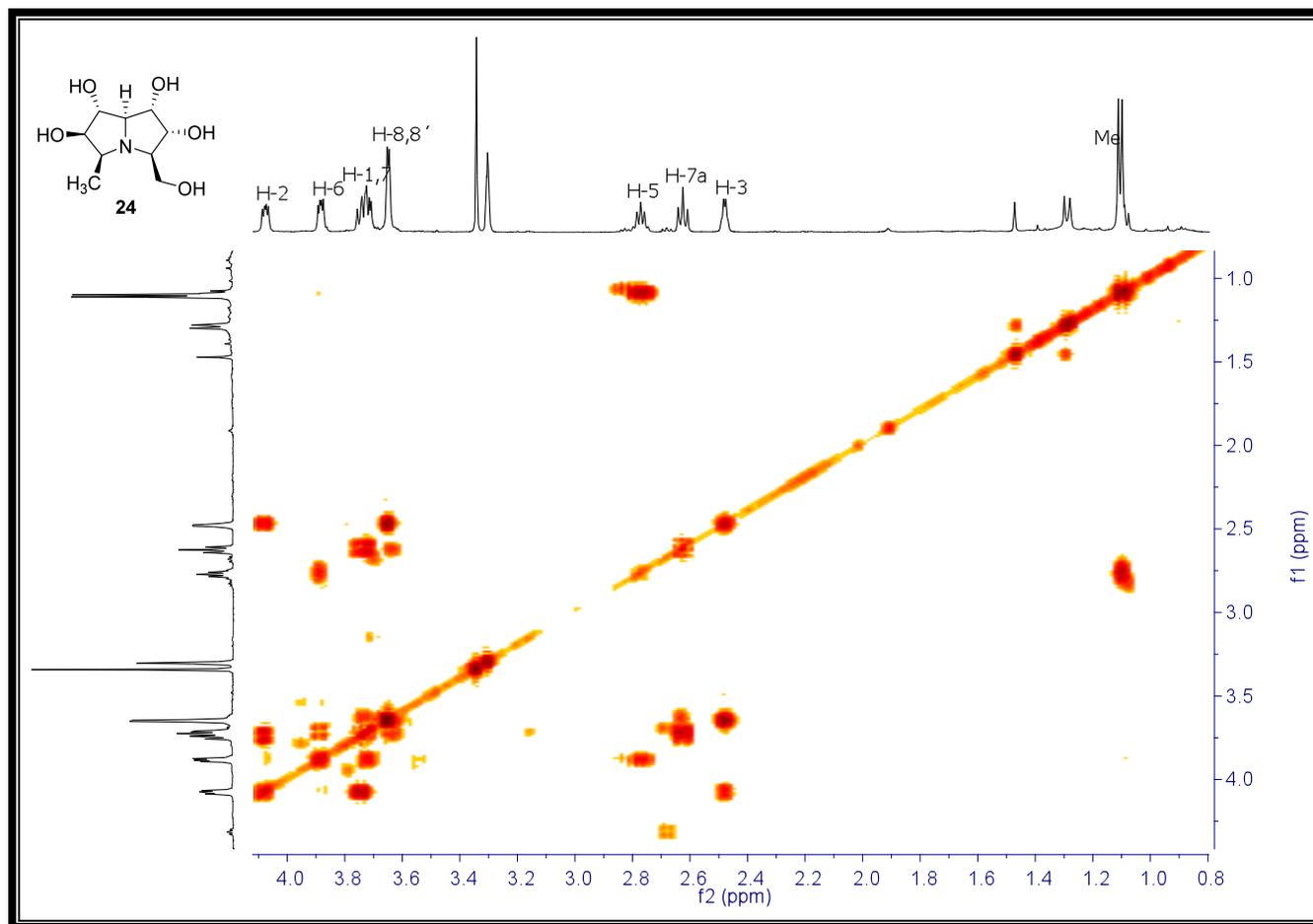
¹³C-RMN (201): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina.



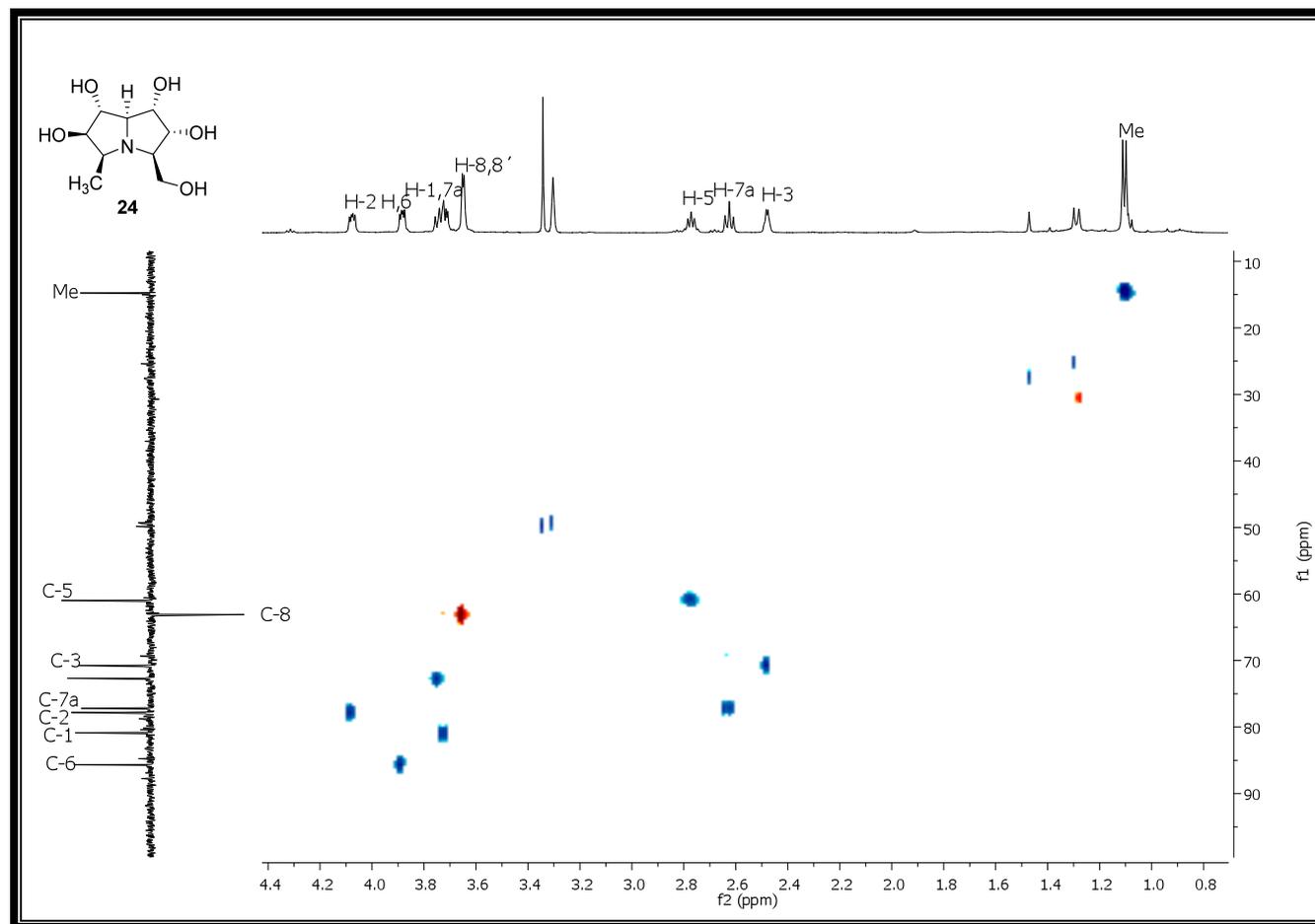
¹³C-RMN (24): (1S,2R,3R,5S,6R,7R,7aS)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7a-diepi-hiacintacina C₁].



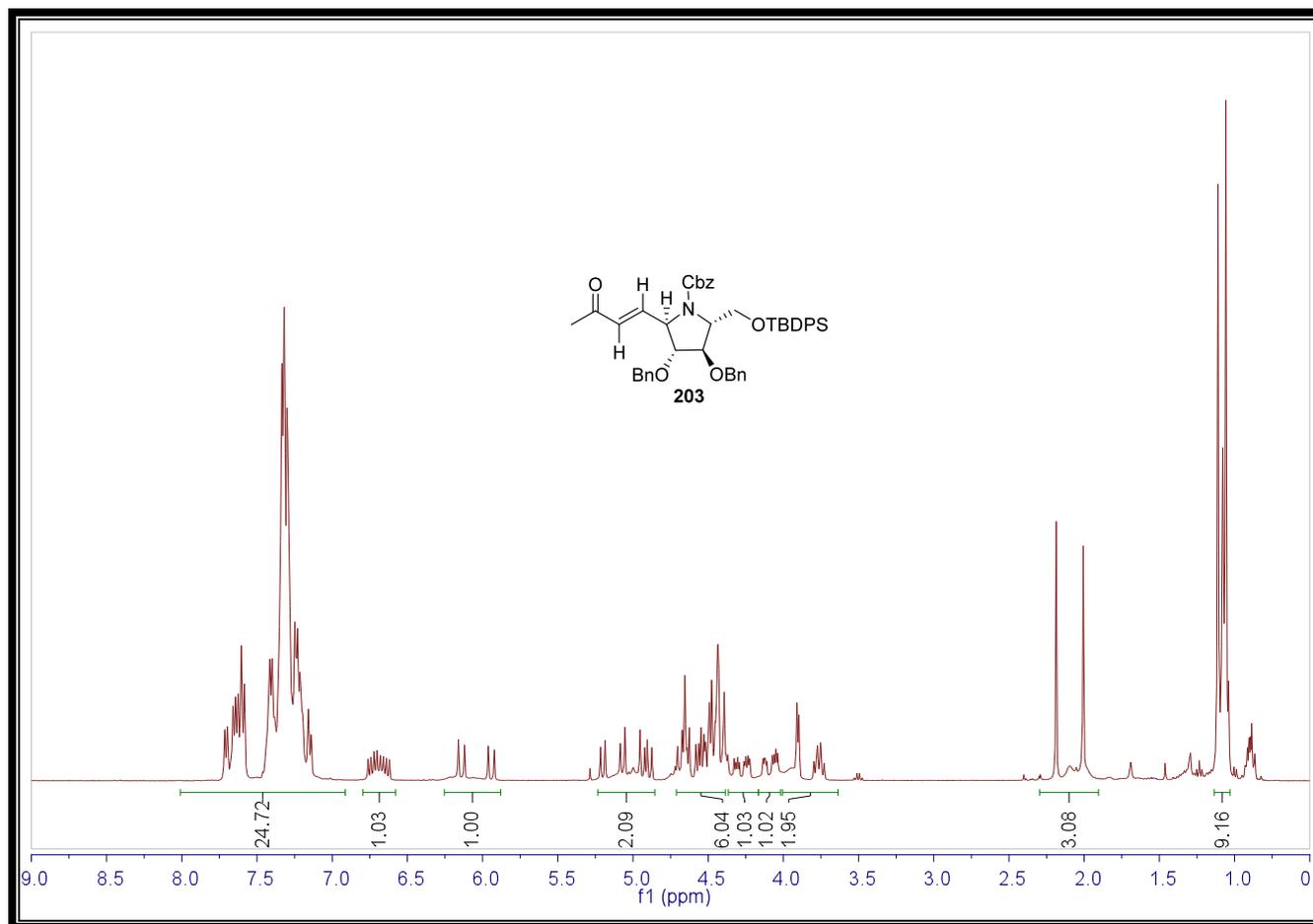
¹³C-RMN (24): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7a-diepi-hiacintacina C₁].



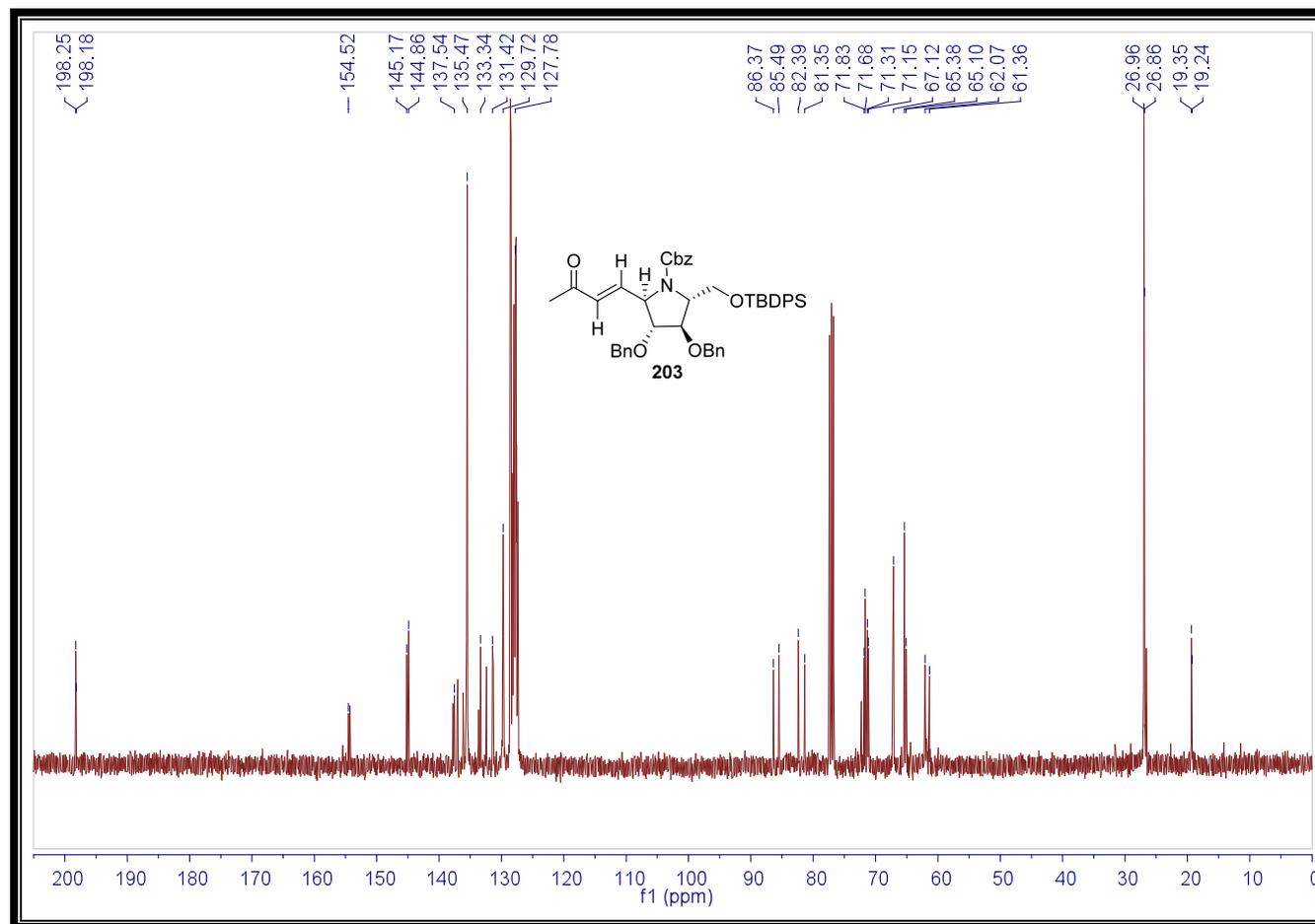
$^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY (24): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7*a*-diepi-hiacintacina C₁].



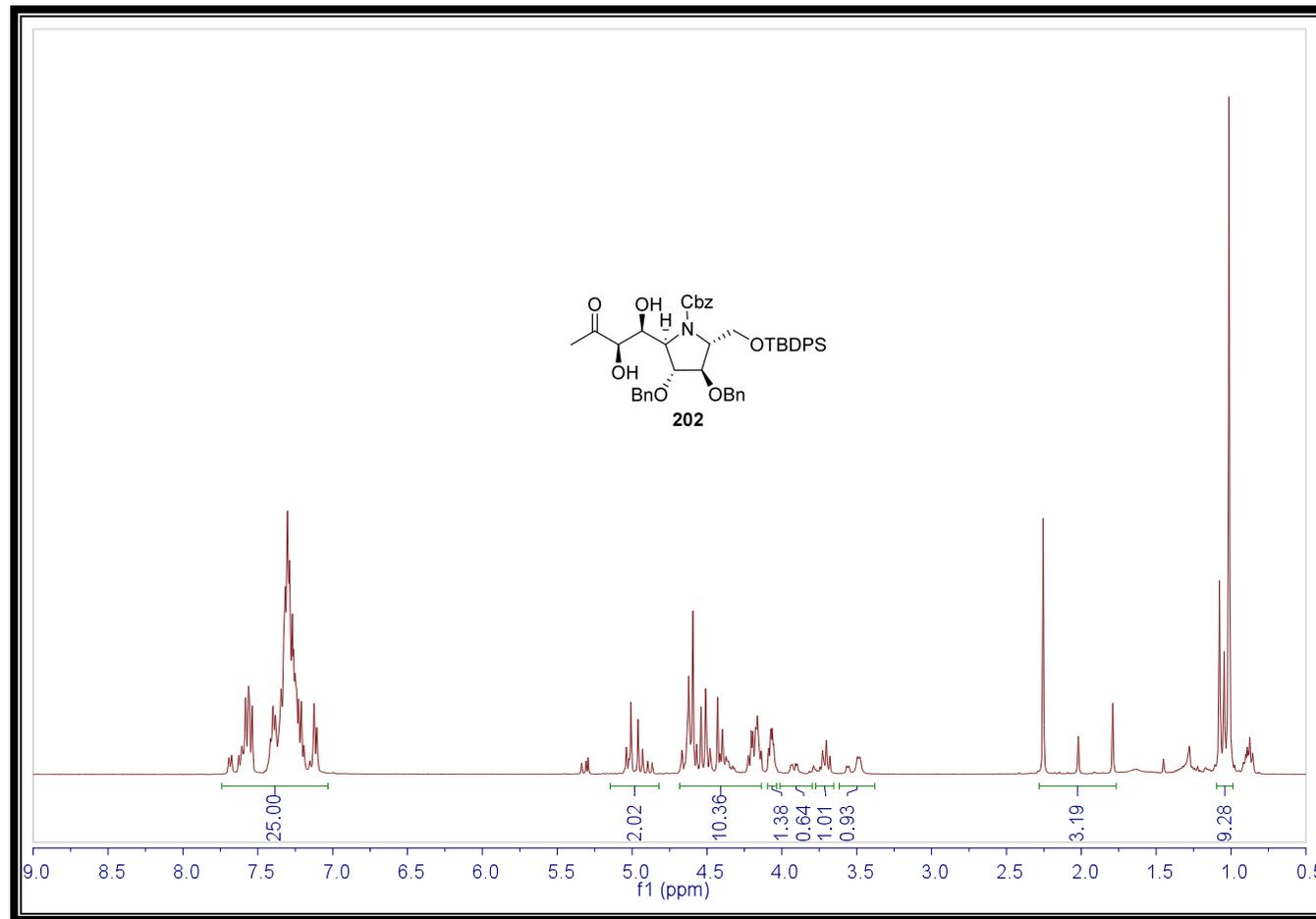
$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -COSY (24): (1*S*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aS*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-5,7*a*-diepi-hiacintacina C₁].



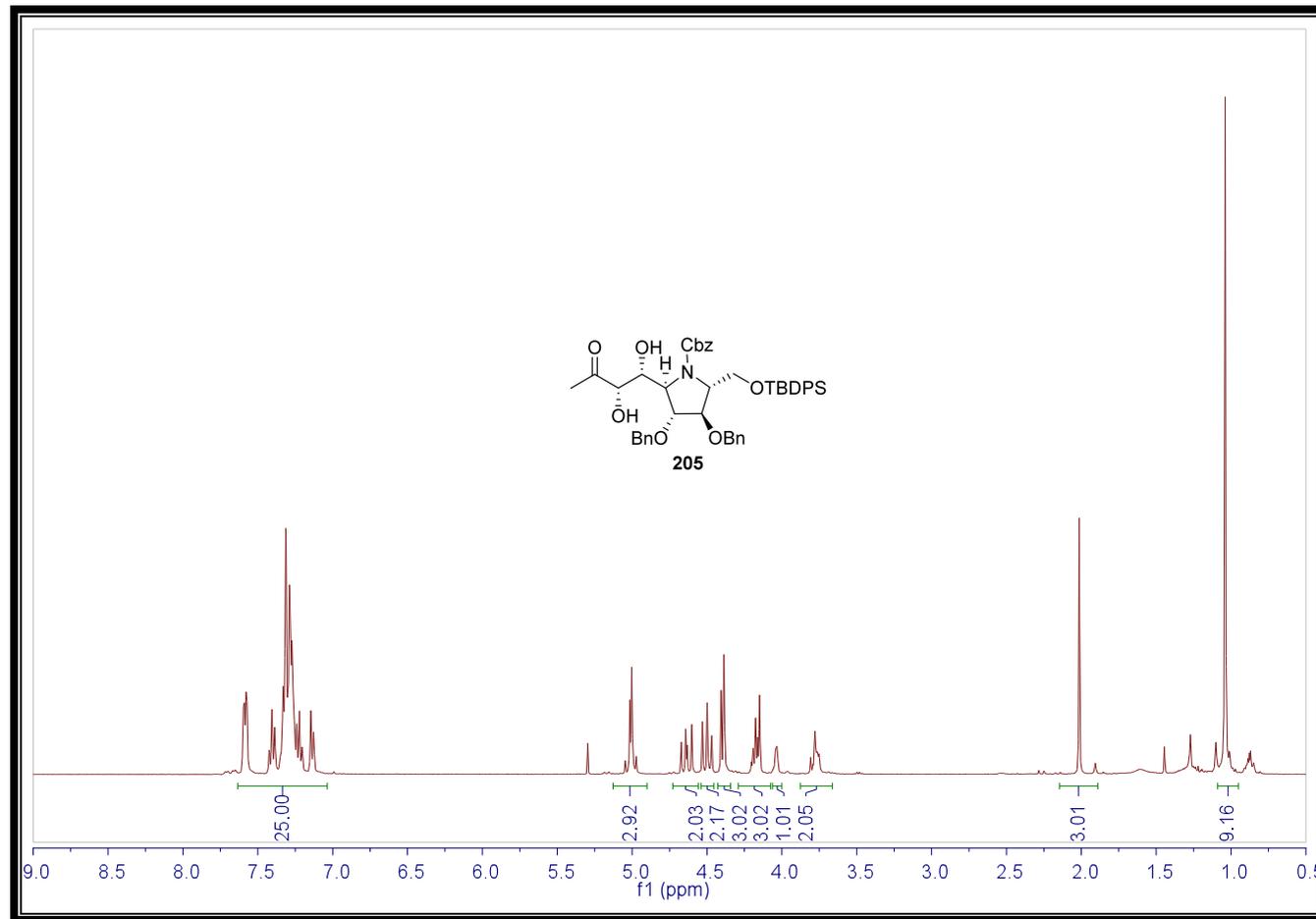
¹H-RMN (203): (*E*)-4-[2'*R*,3'*R*,4'*R*,5'*R*]-3',4'-dibenciloxi-*N*-benciloxycarbonil-5'-*tert*-butildifenilsiloxi metil pirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona.



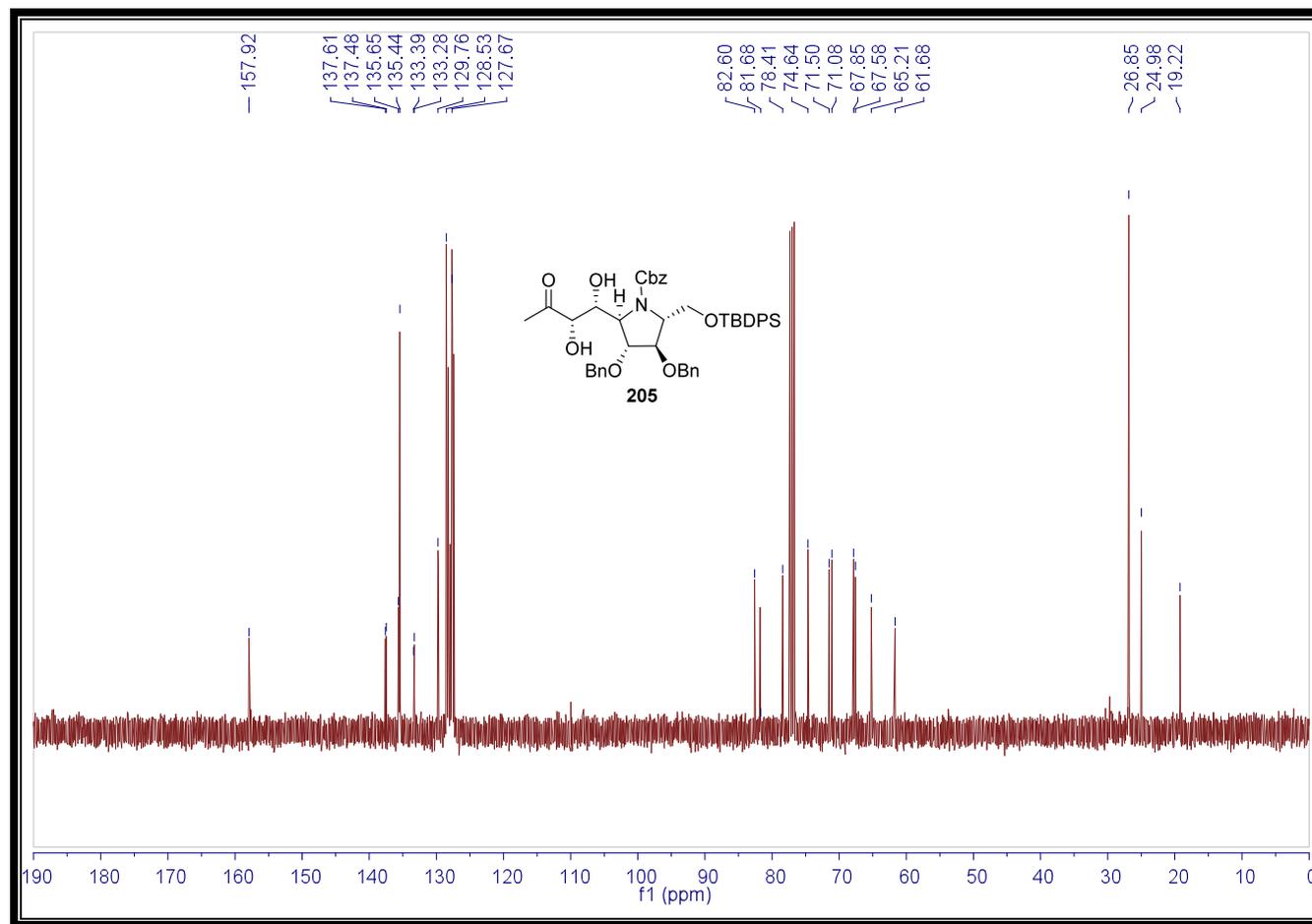
¹³C-RMN (203): (*E*)-4-[(2'*R*,3'*R*,4'*R*,5'*R*)-3',4'-dibenciloxi-*N*-benciloxicarbonil-5'-*tert*-butildifenilsiloxi metilpirrolidin-2'-il]but-3-en-2-ona.



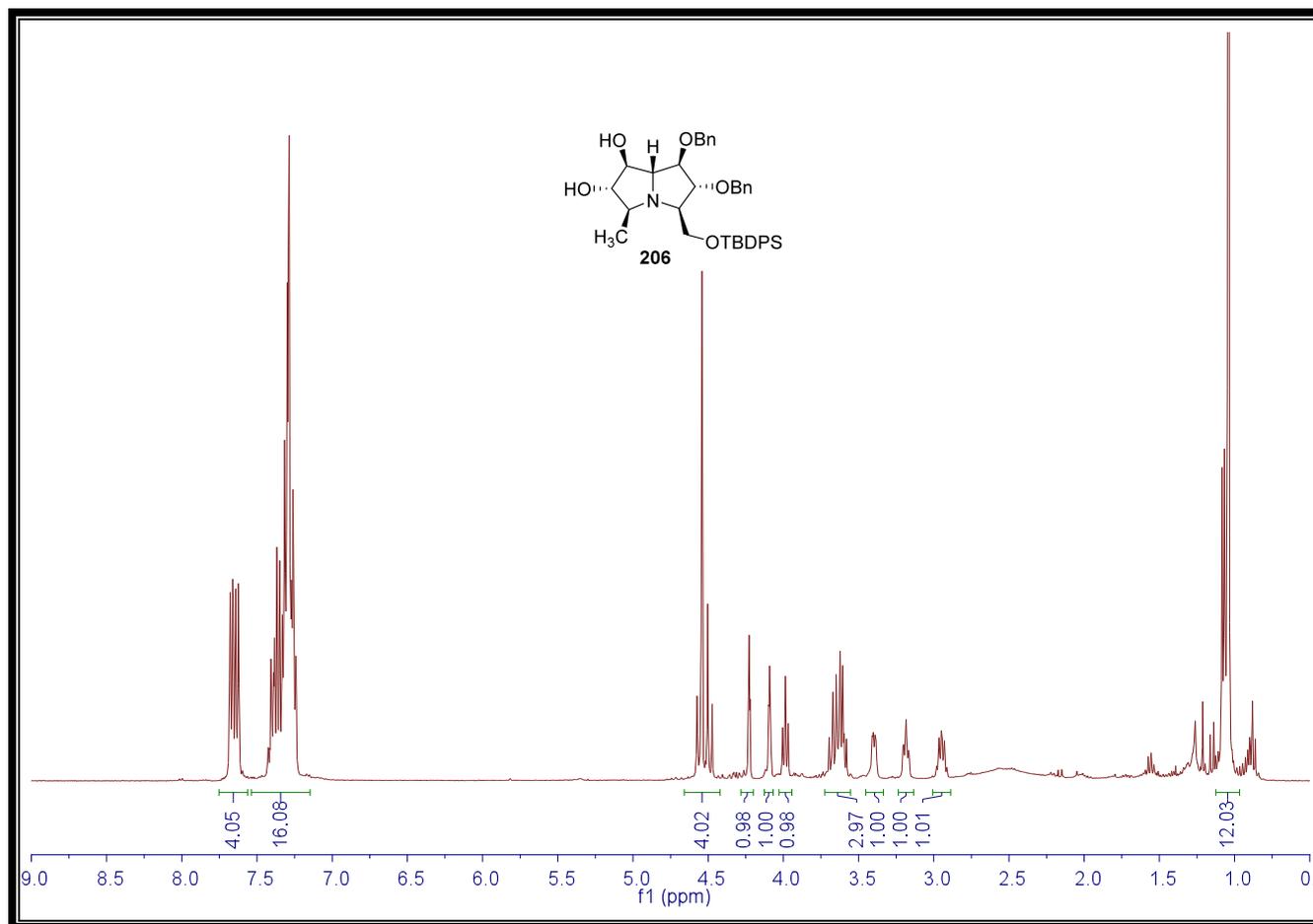
¹H-RMN (202): (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)- 3,4-dibenciloxi-*N*-benciloxicarbonil-2- *terc*-butildifenilsililoximetil-5-[(1'*S*, 2'*R*)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil]pirrolidina.



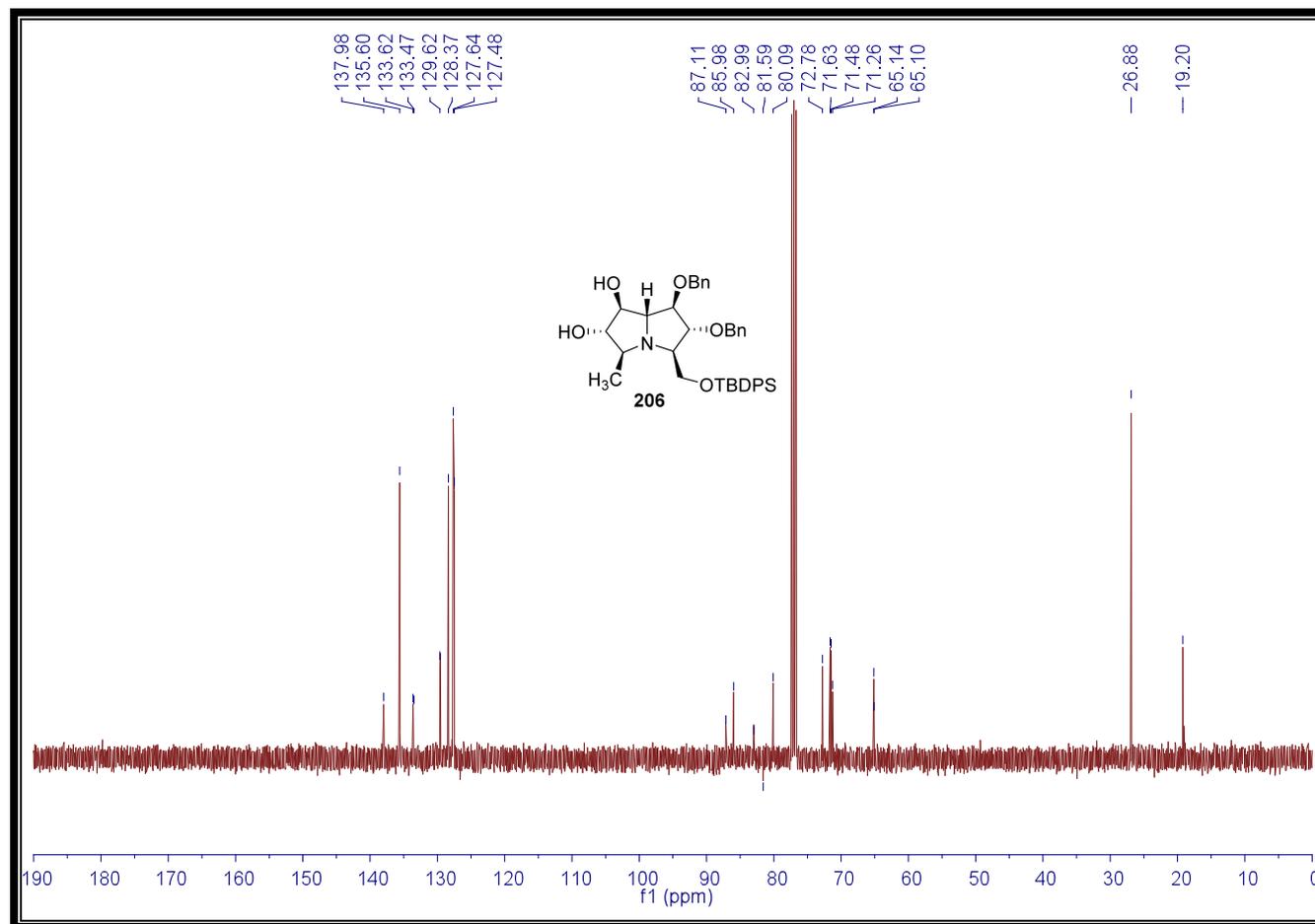
¹H-RMN (205): (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dibenciloxi-*N*-benciloxicarbonil-2-*terc*-butildifenilsililoximetil-5-[(1'*R*, 2'*S*)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil]pirrolidina.



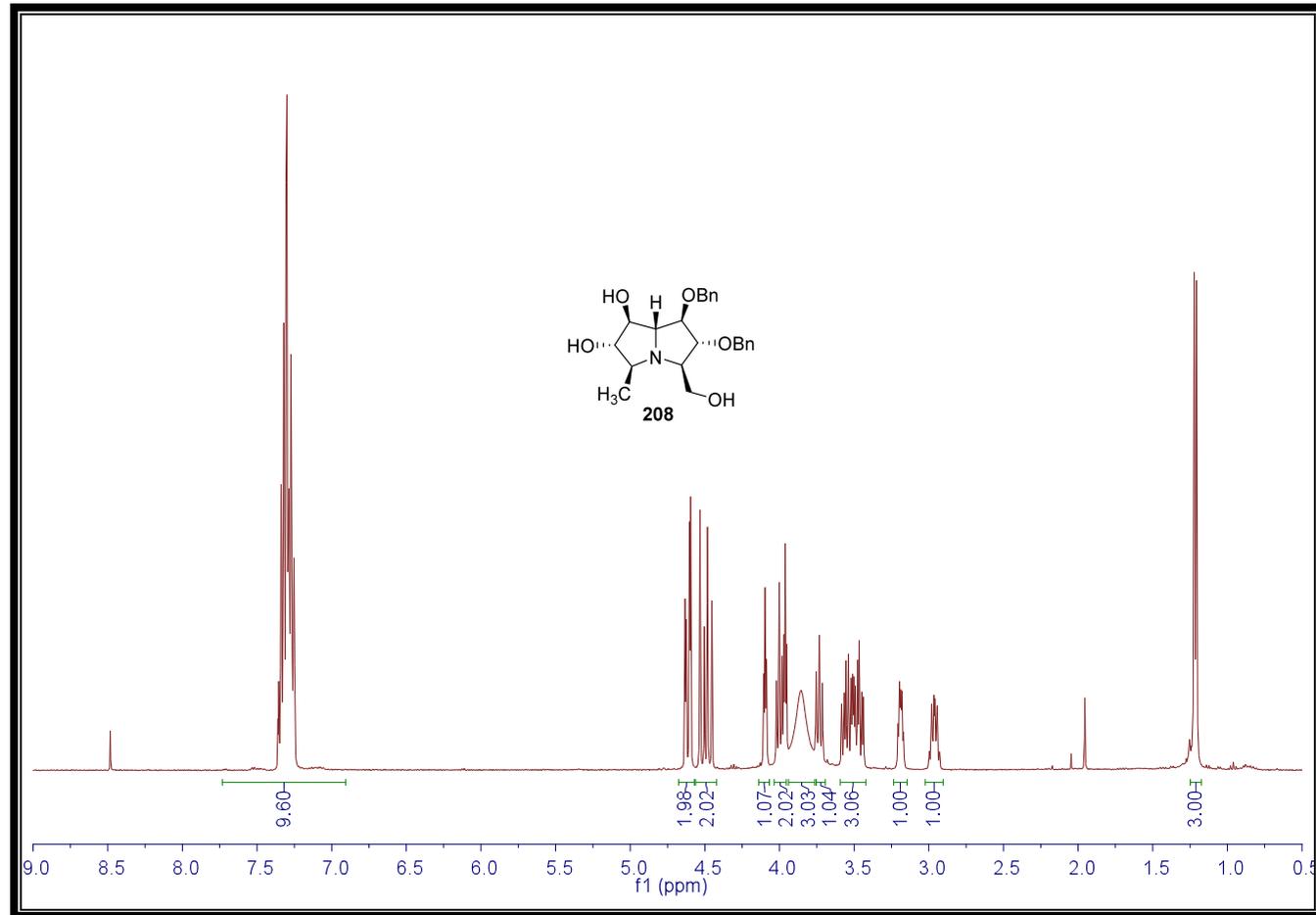
¹³C-RMN (205): (2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-3,4-dibenciloxi-*N*-benciloxycarbonil-2-*terc*-butildifenilsilioximetil-5-[(1'*R*, 2'*S*)-1'-2'-dihidroxi-3'-oxobutil]pirrolidina.



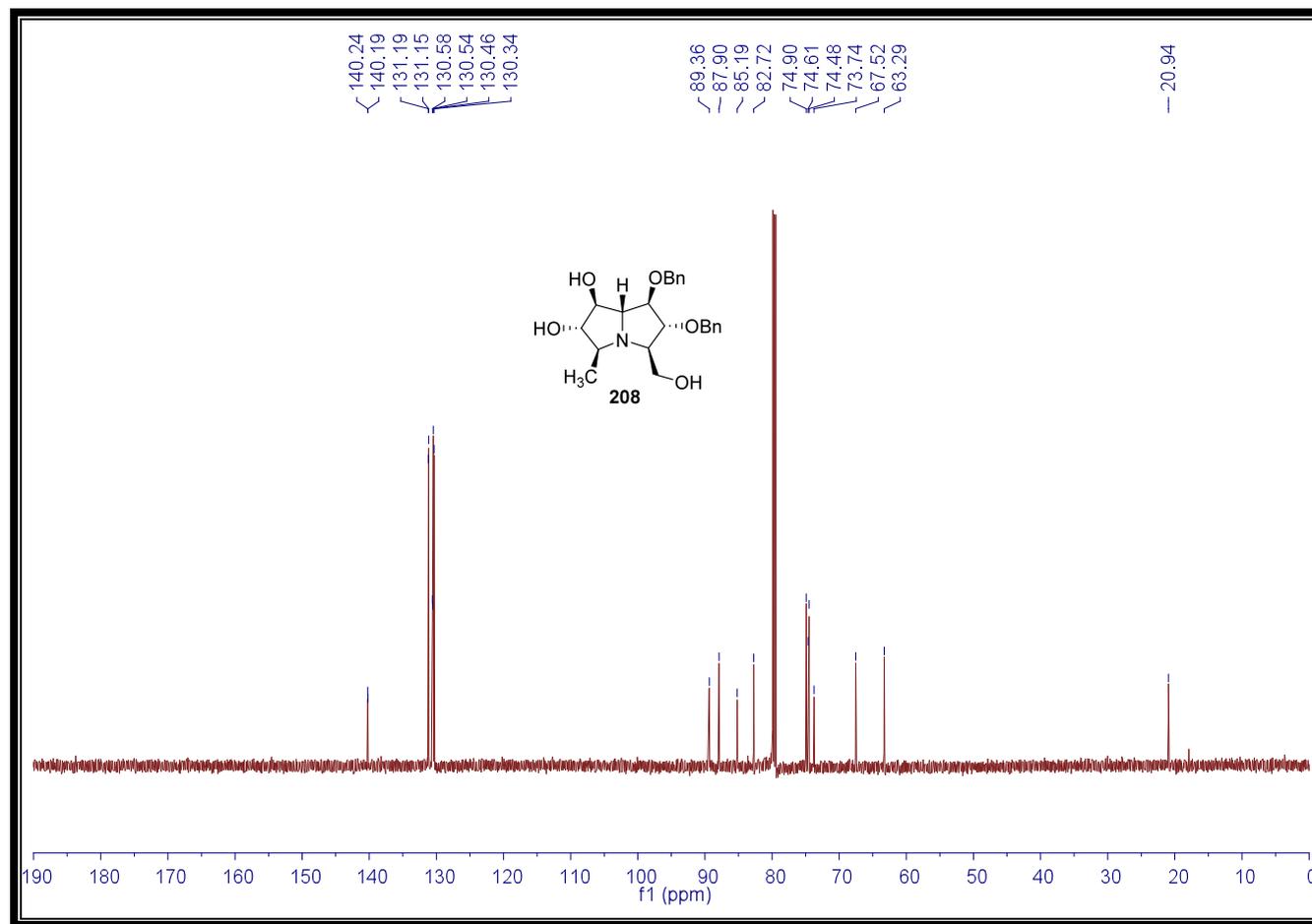
¹H-RMN (206): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2-dibenciloxi-3-*terc*-butildifenilsiloximetil-6,7-dihidroxi-5-metil pirrolizidina.

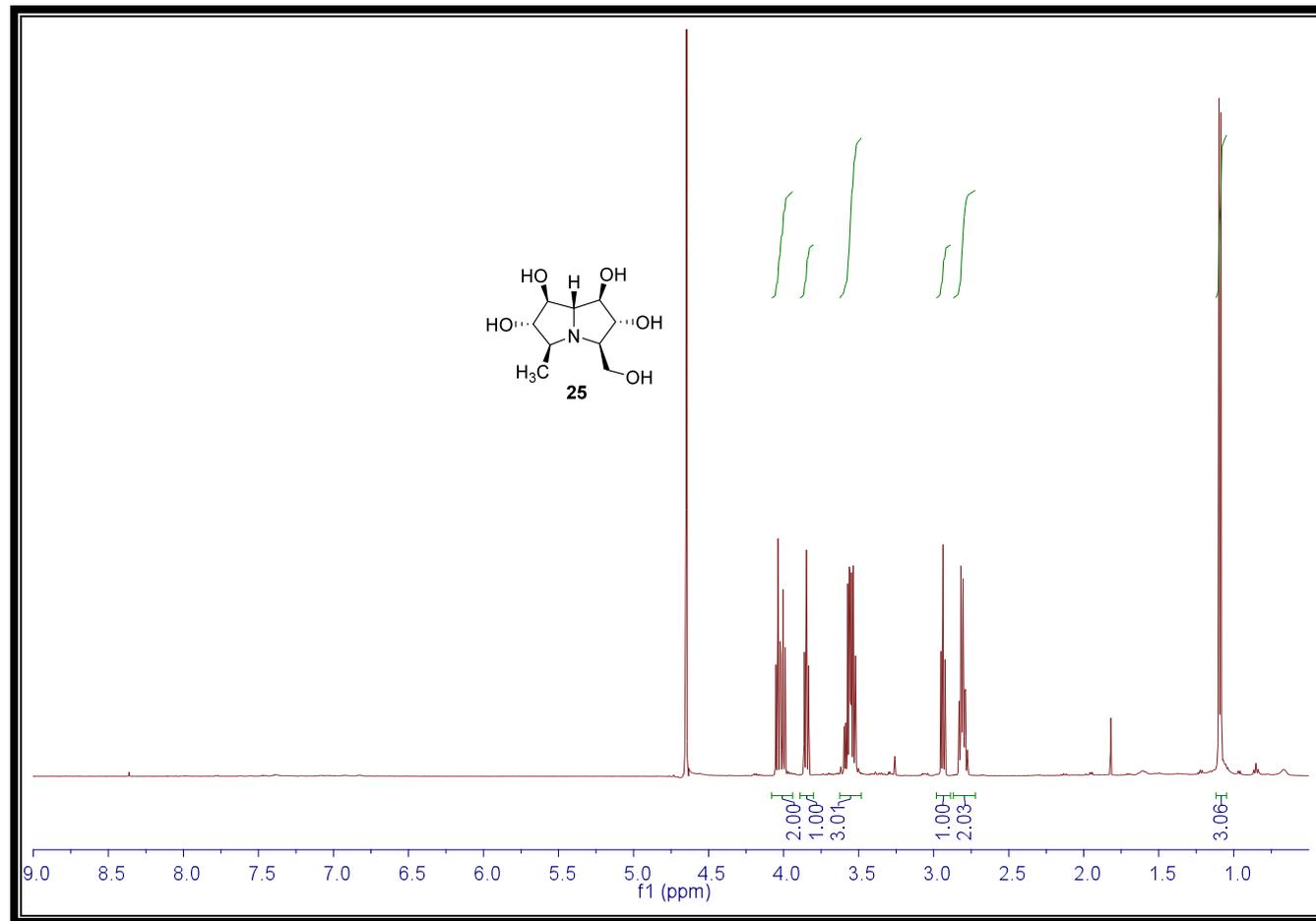


¹³C-RMN (206): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2-dibenciloxi-3-*tert*-butildifenilsiloximetil-6,7-dihidroxi-5-metil pirrolizidina.

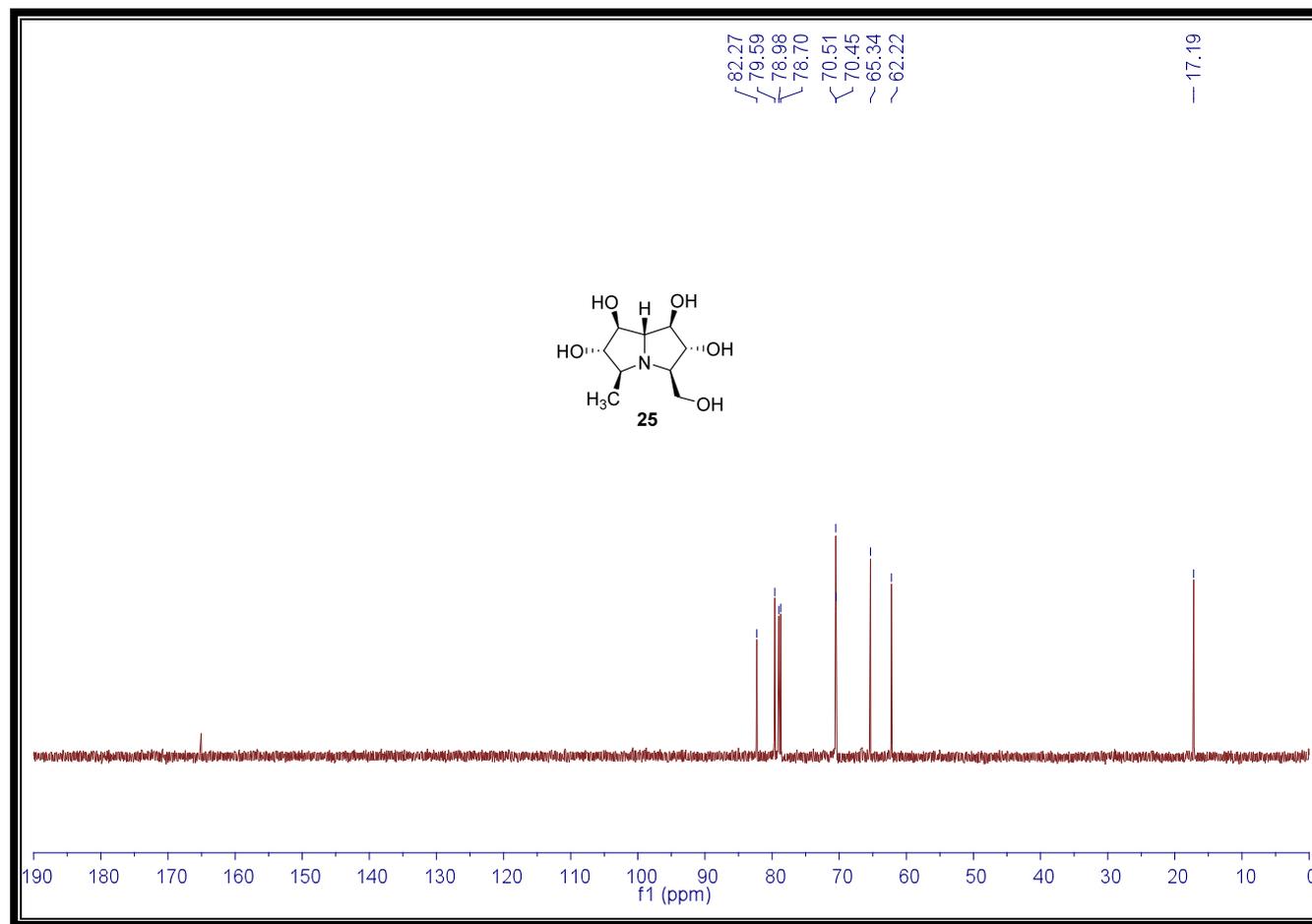


¹H-RMN (208): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroxiometil-5-metilpirrolizidina.

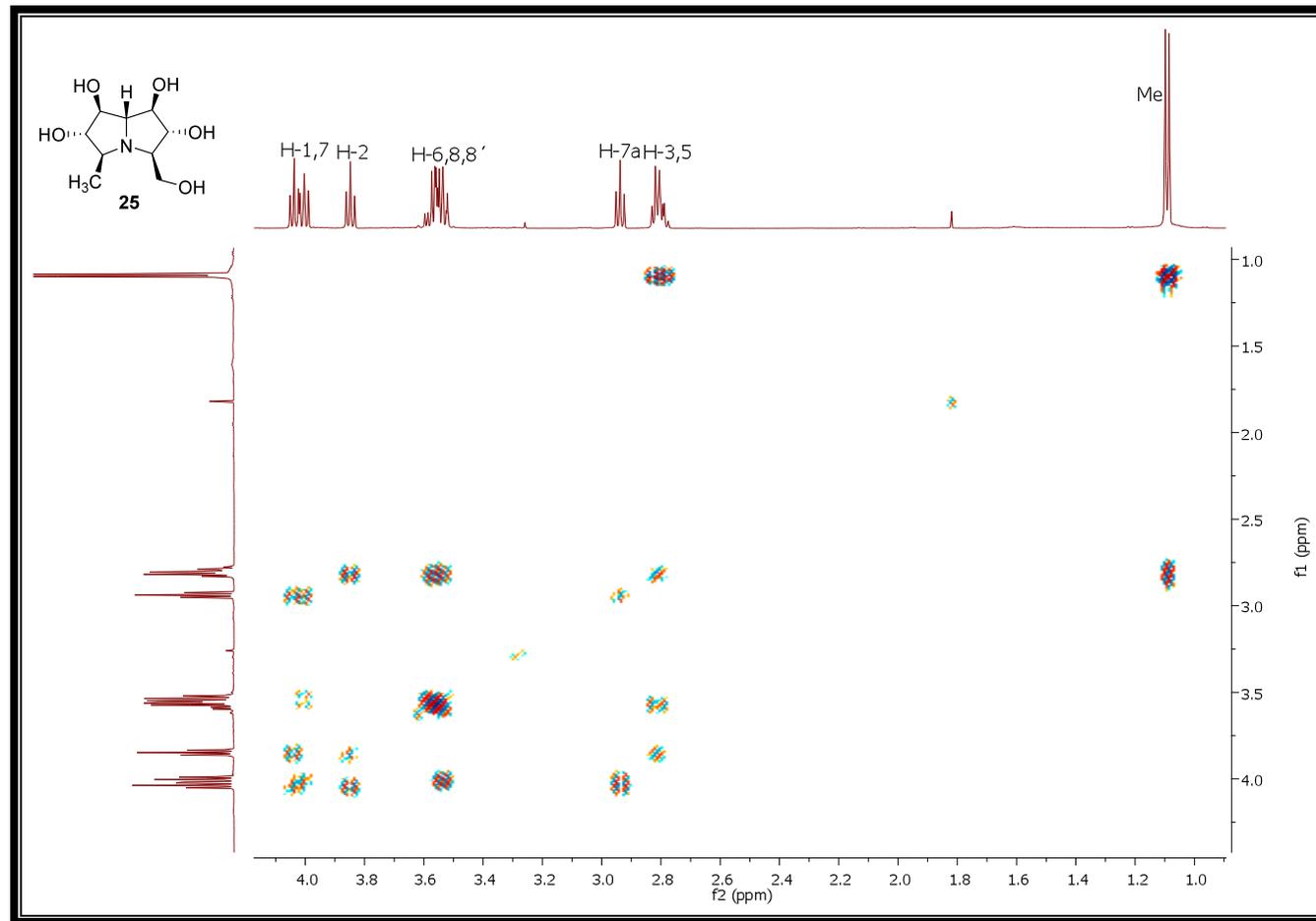




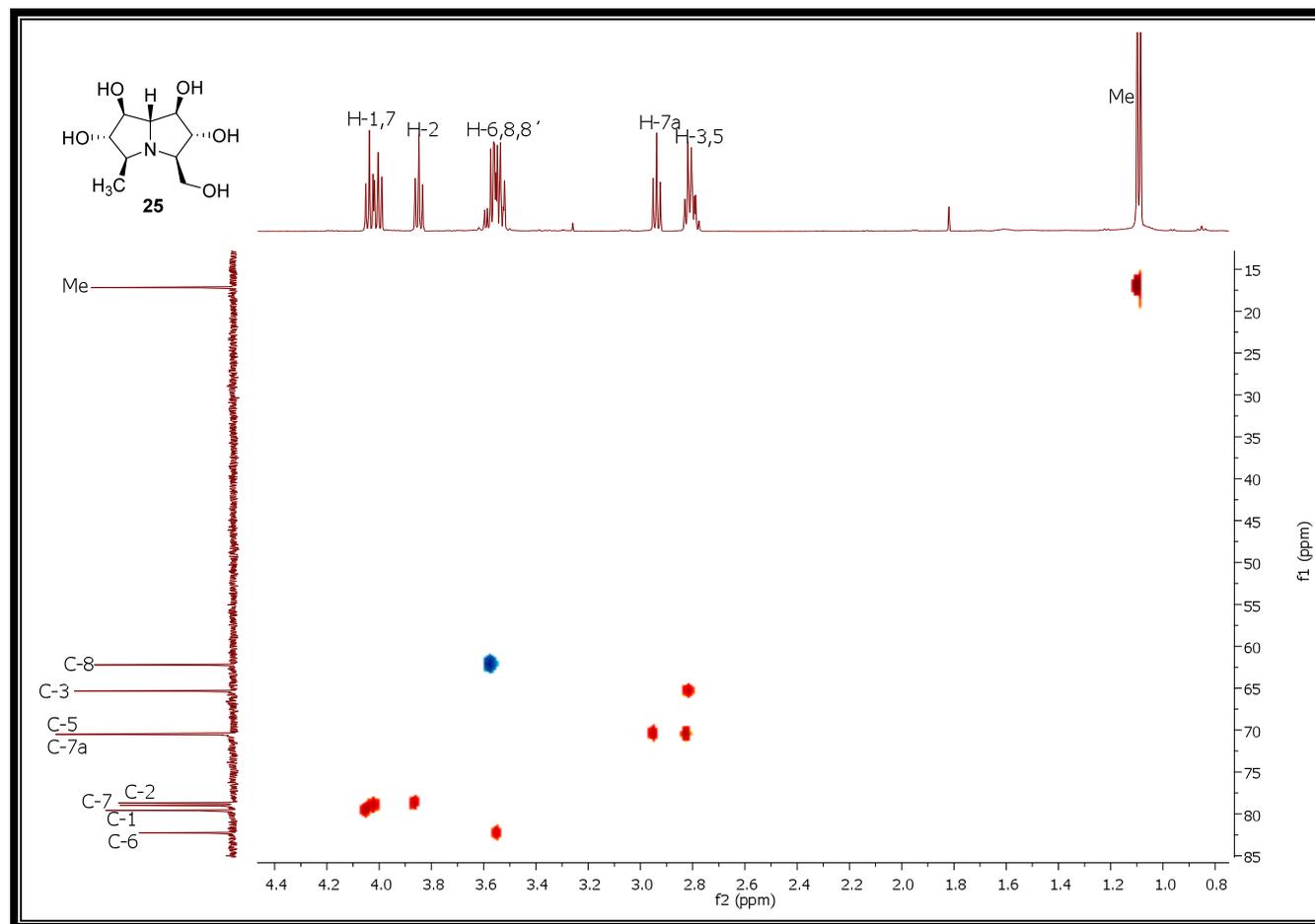
¹H-RMN (25): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroxiometil-5-metilpirrolizidina [(+)-hiacintacina C₅].



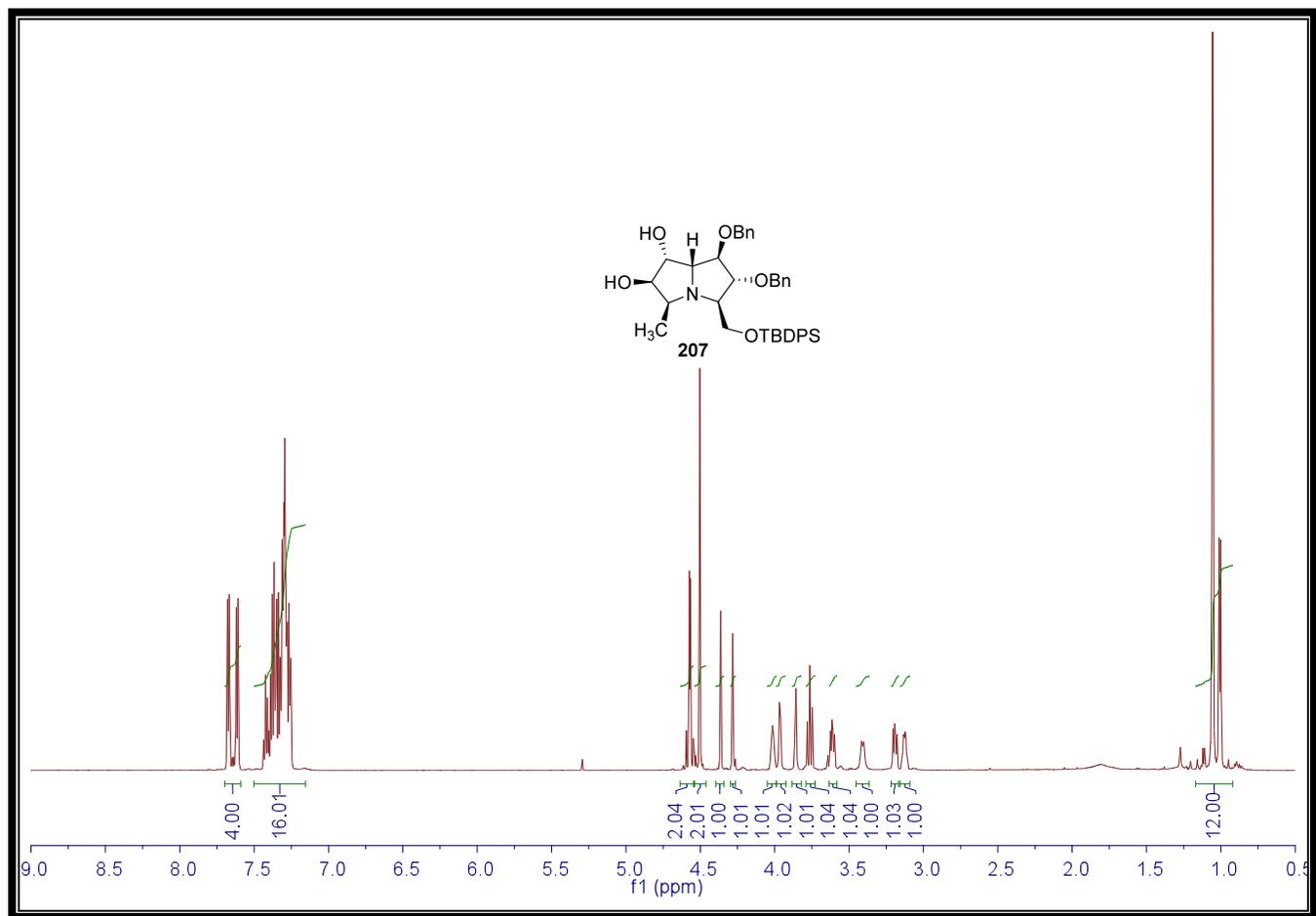
¹³C-RMN (25): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahydroxi-3-hidroxiometil-5-metilpirrolizidina [(+)-hiacintacina C₅].



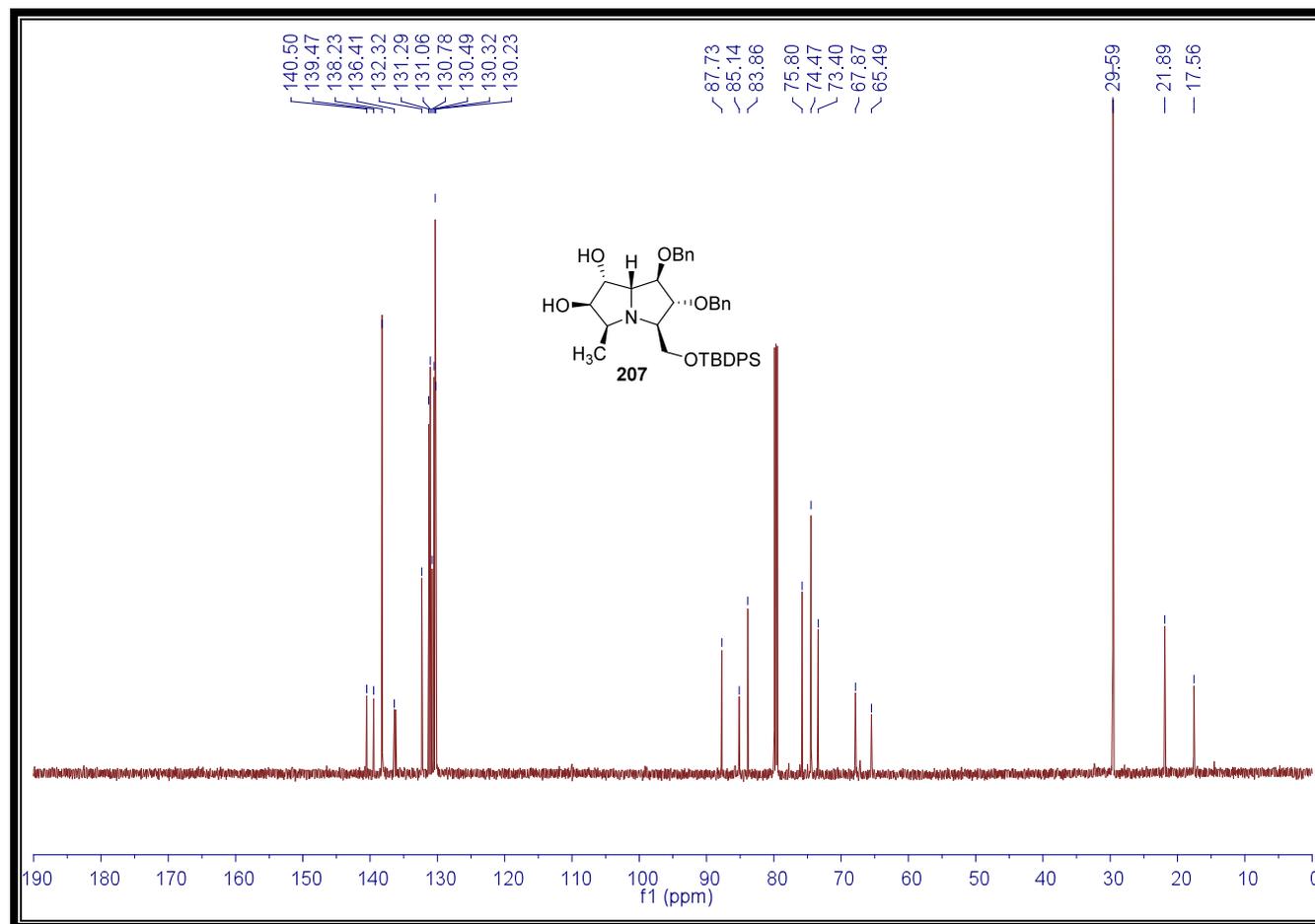
$^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY (**25**): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahydroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina [(+)-hiacintacina C₅].



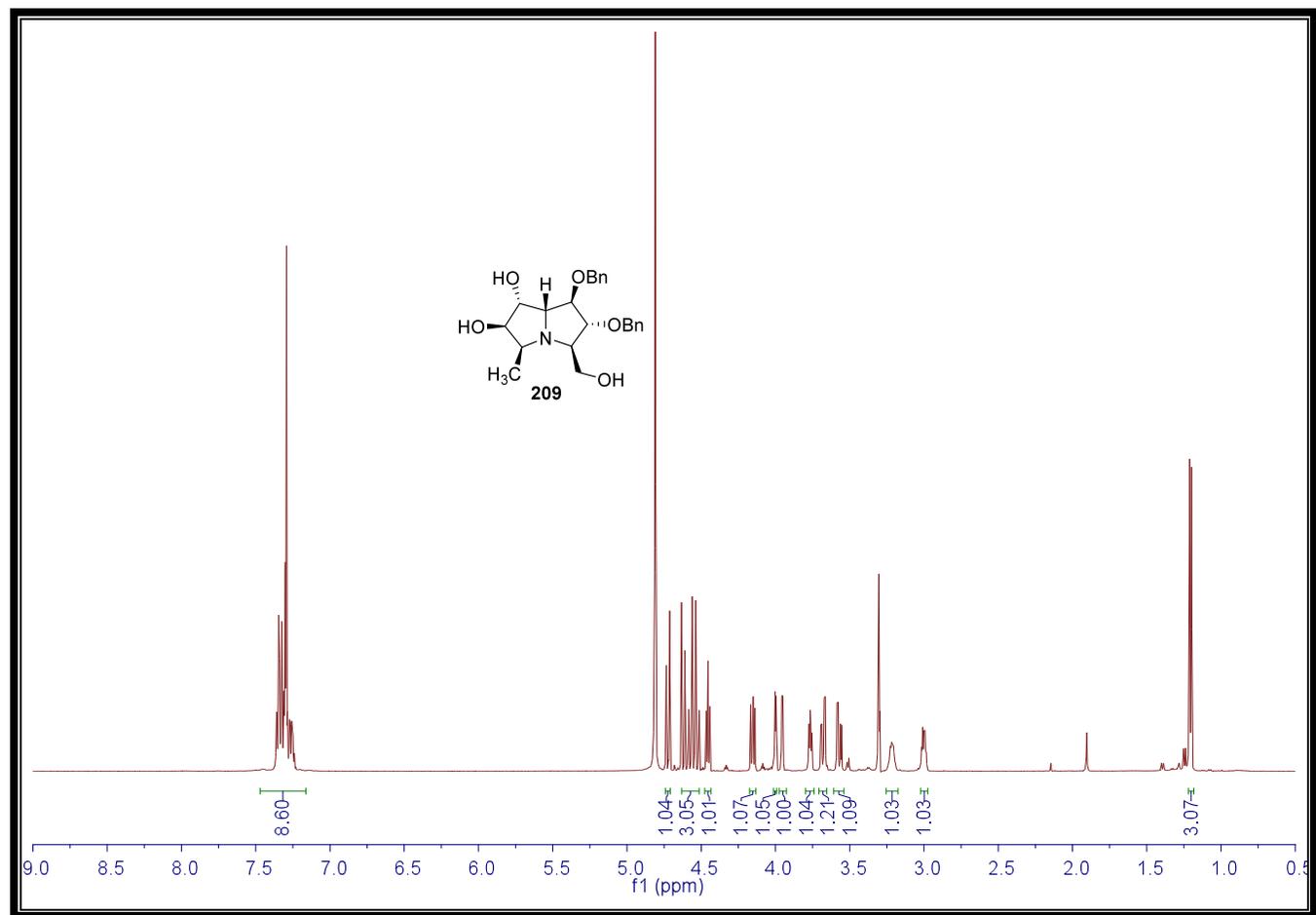
¹H/¹³C-HSQC (**25**): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,7*S*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahydroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-hiacintacina C₅].



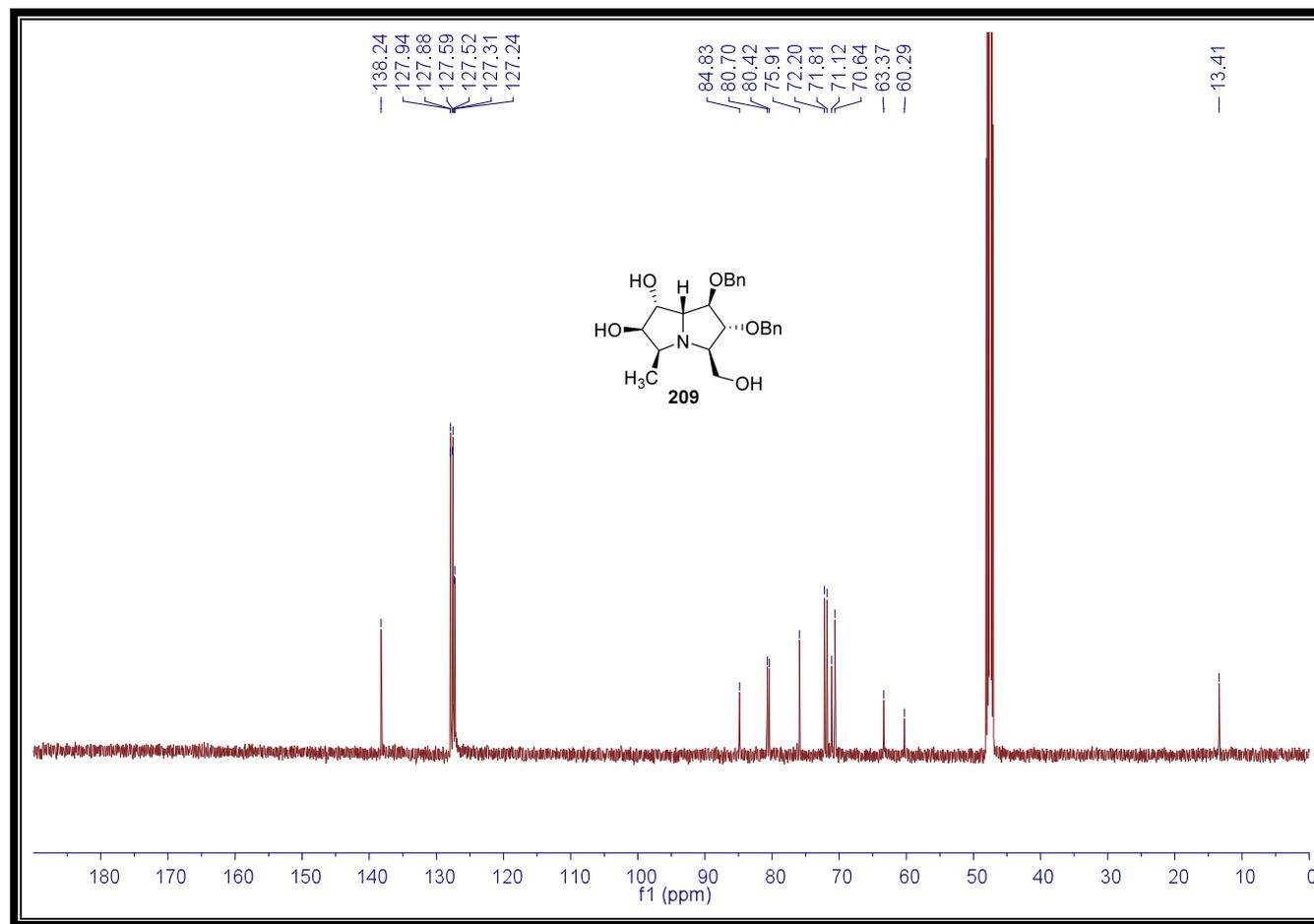
^{13}C -RMN (207): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*)-1,2-dibenciloxi-3-*terc*-butildifenilsililoximetil-6,7-dihidroxi-5-metil pirrolizidina.

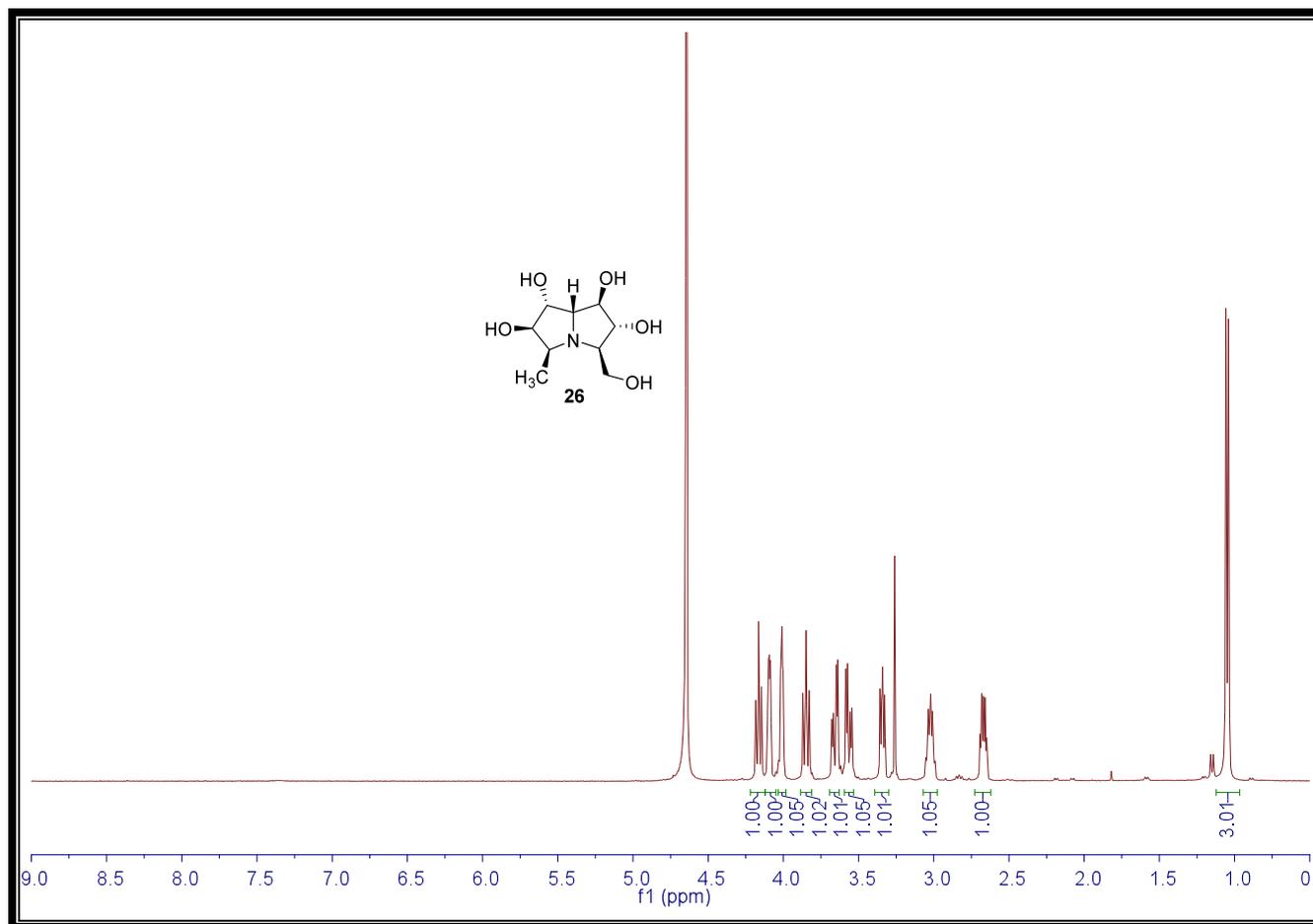


¹³C-RMN (207): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*)-1,2-dibenciloxi-3-*tert*-butildifenilsilioximetil-6,7-dihidroxi-5-metil pirrolizidina.

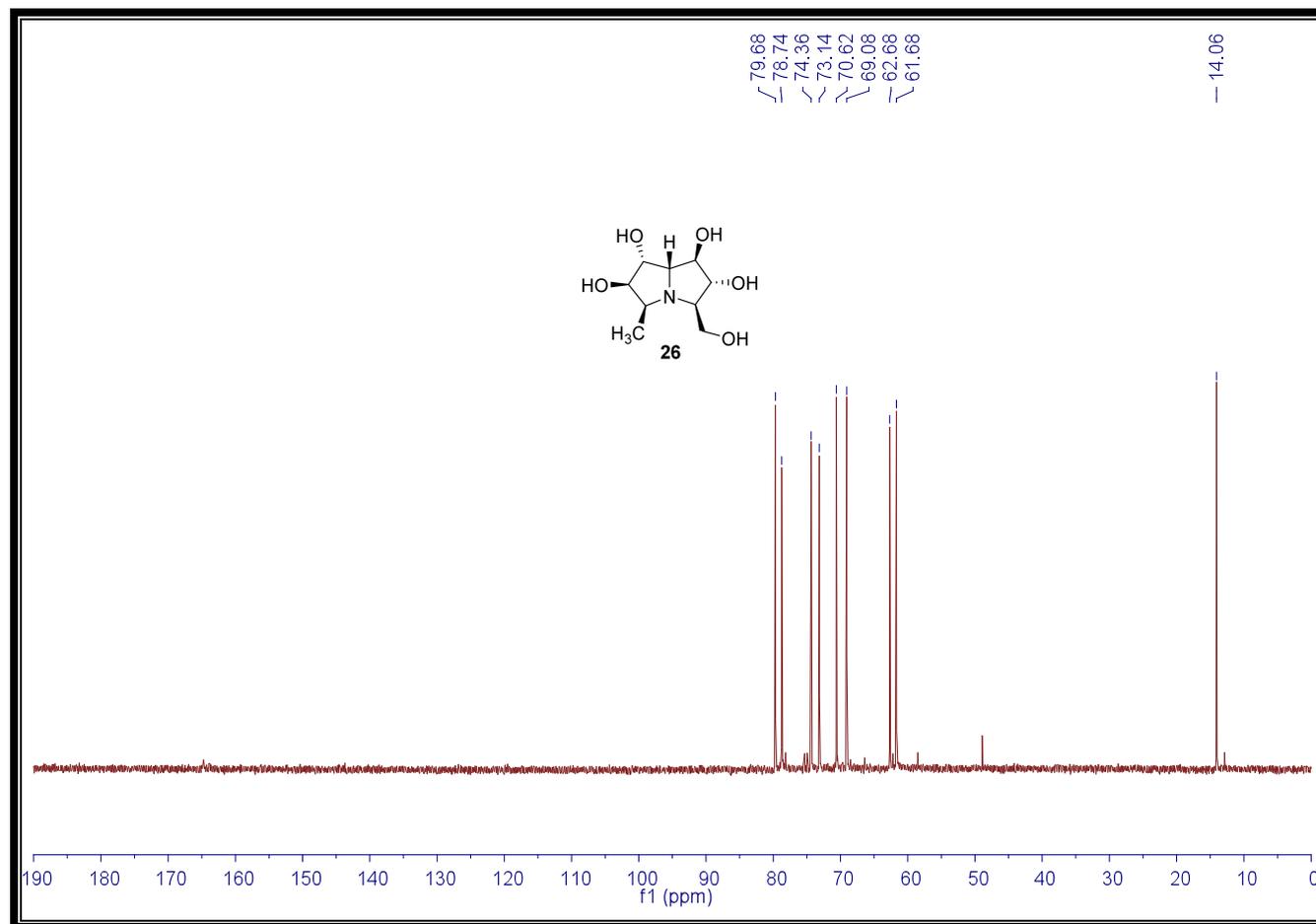


¹H-RMN (209): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*)-1,2-dibenciloxi-6,7-dihidroxi-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina.

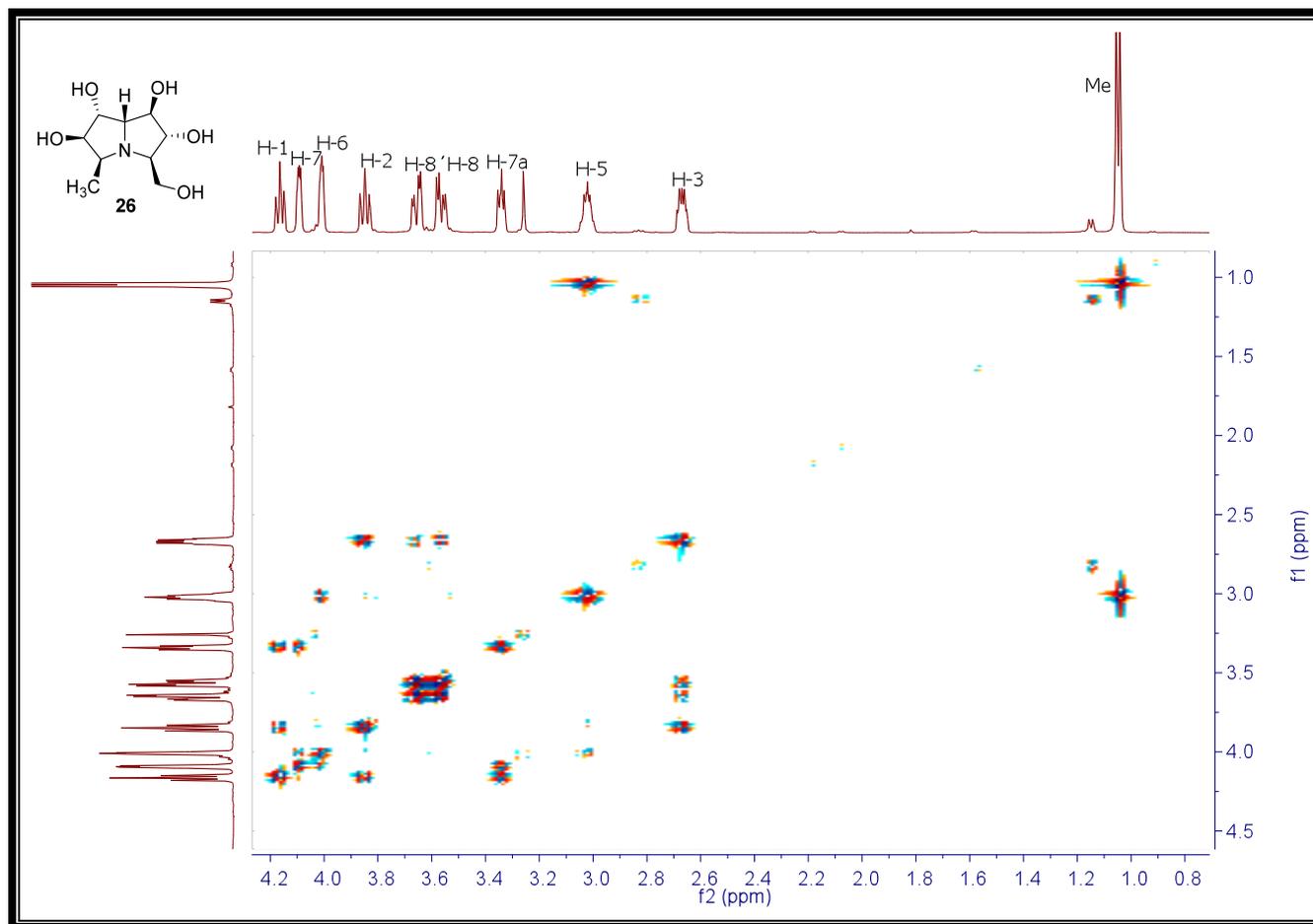




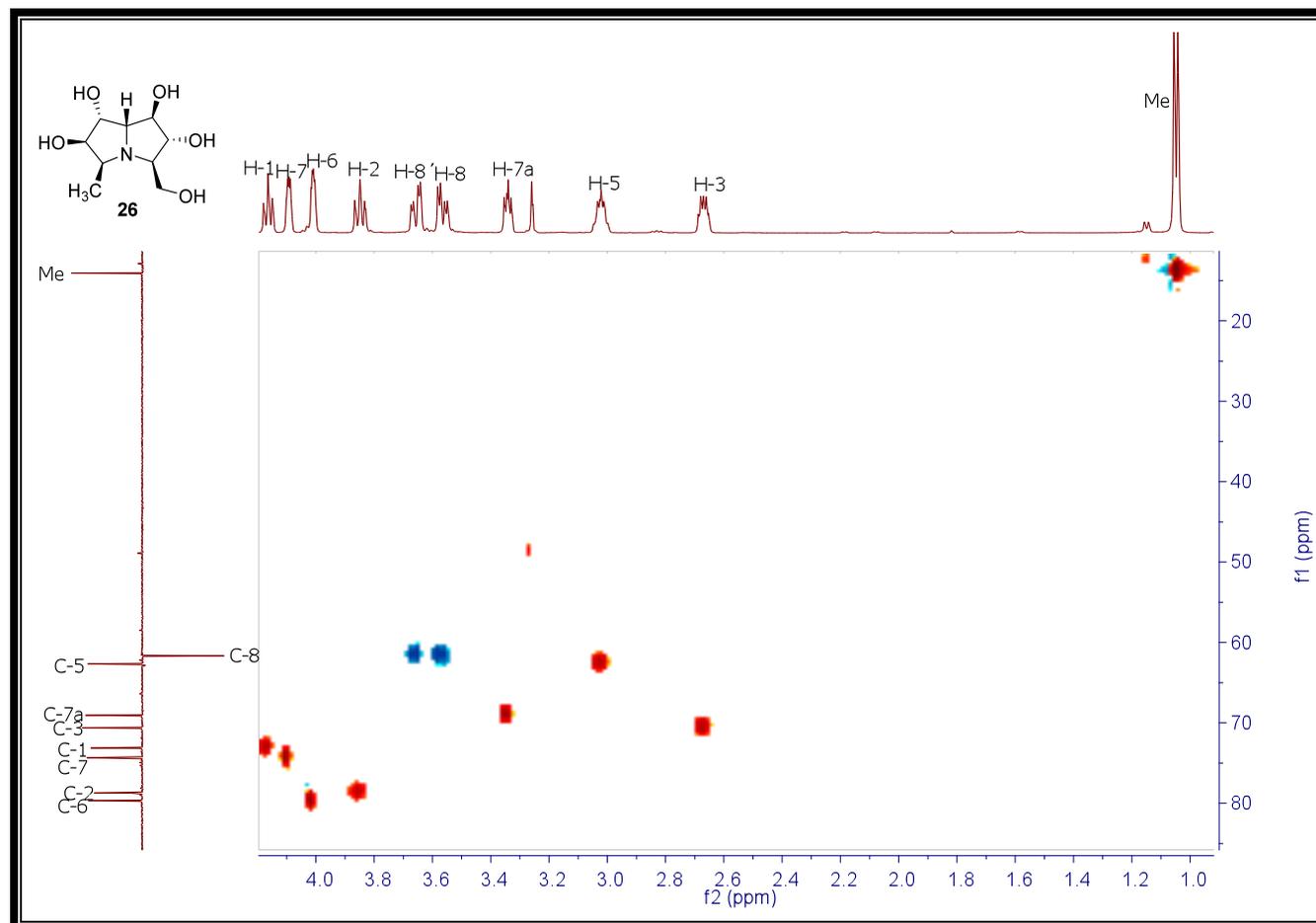
¹H-RMN (26): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-6,7-diepi-hiacintacina C₅].



¹³C-RMN (26): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroxiometil-5-metilpirrolizidina [(+)-6,7-diepi-hiacintacina C₅].



$^1\text{H}/^1\text{H}$ -COSY (**26**): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahidroxi-3-hidroximetil-5-metilpirrolizidina [(+)-6,7-diepi-hiacintacina C_5].



$^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -COSY (26): (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7*aR*)-1,2,6,7-tetrahydro-3-hidroxi-5-metilpirrolizidina [(+)-6,7-diepi-hiacintacina C₅].