



# Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y CENTRO DE  
QUÍMICA-INSTITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**Reacción “tándem radicalaria” como herramienta sintética en la construcción de  
heterociclos a partir de carbohidratos**

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE:  
MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS EN EL ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA

PRESENTA

Ana Luisa Colin Romero

Dirección

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dra. Leticia Quintero Cortés

Junio 2017

## Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ÍNDICE.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>ABREVIATURAS.....</b>                                       | <b>4</b>  |
| <b>ÍNDICE DE COMPUESTOS .....</b>                              | <b>7</b>  |
| <b>INTRODUCCIÓN .....</b>                                      | <b>8</b>  |
| <b>ANTECEDENTES.....</b>                                       | <b>9</b>  |
| RADICALES LIBRES .....   | 9         |
| REACCIONES RADICALARIAS.....                                   | 9         |
| GENERACIÓN DE RADICALES POR TERMÓLISIS.....                    | 11        |
| GENERACIÓN DE RADICALES POR FOTÓLISIS .....                    | 12        |
| EFECTOS POLARES .....  | 13        |
| NATURALEZA DE LOS RADICALES.....                               | 14        |
| RADICALES ALCOXÍLO.....  | 14        |
| C-GLICÓSIDOS DE IMPORTANCIA BIOLÓGICA.....                     | 15        |
| FORMACIÓN DE C-GLICÓSIDOS .....                                | 16        |
| FORMACIÓN DE C-GLICÓSIDOS VÍA INTERMEDIARIOS RADICALARIOS..... | 19        |
| C-GLICÓSIDOS DE INTERÉS BIOLÓGICO .....                        | 21        |
| <b>PROPUESTA SINTÉTICA .....</b>                               | <b>24</b> |
| <b>OBJETIVO GENERAL .....</b>                                  | <b>24</b> |
| <b>OBJETIVOS PARTICULARES.....</b>                             | <b>24</b> |
| <b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>               | <b>25</b> |
| ANÁLISIS RETROSINTÉTICO .....                                  | 25        |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>EVALUACIÓN DE CONDICIONES DE CICLACIÓN INTRAMOLECULAR VÍA RADICALES LIBRES SOBRE POSICIONES 5 Y 3 DE LA GLUCOFURANOSA .....</b> | <b>25</b> |
| ESTUDIOS PRELIMINARES: PRECURSORES DE RADICALES ALCOILO .....  | 25        |
| PREPARACIÓN DEL PRECURSOR RADICALARIO 33 .....   | 29        |
| SÍNTESIS DEL PRECURSOR RADICALARIO FTALIMIDICO <i>N</i> -ALILADO 54 .....  | 32        |
| REACCIÓN DEL PRECURSOR RADICALARIO FTALIMIDICO <i>N</i> -ALILADO 54.....   | 35        |
| <b>EVALUACIÓN DE CONDICIONES DE EXTRACCIÓN DE H 1,5 SOBRE LA POSICIÓN ANOMÉRICA DE DERIVADOS DE XILOFURANOSAS .....</b>            | <b>38</b> |
| PREPARACIÓN DEL PRECURSOR RADICALARIO 60 .....   | 38        |
| REACCIÓN DEL PRECURSOR RADICALARIO 60 .....  | 39        |
| PREPARACIÓN DEL PRECURSOR 60 .....   | 42        |
| REACCIÓN DEL PRECURSOR 60 .....  | 44        |
| <b>CONCLUSIONES.....</b>   | <b>49</b> |
| <b>SECCIÓN EXPERIMENTAL .....</b>  | <b>50</b> |
| GENERALIDADES.....   | 50        |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>  | <b>65</b> |

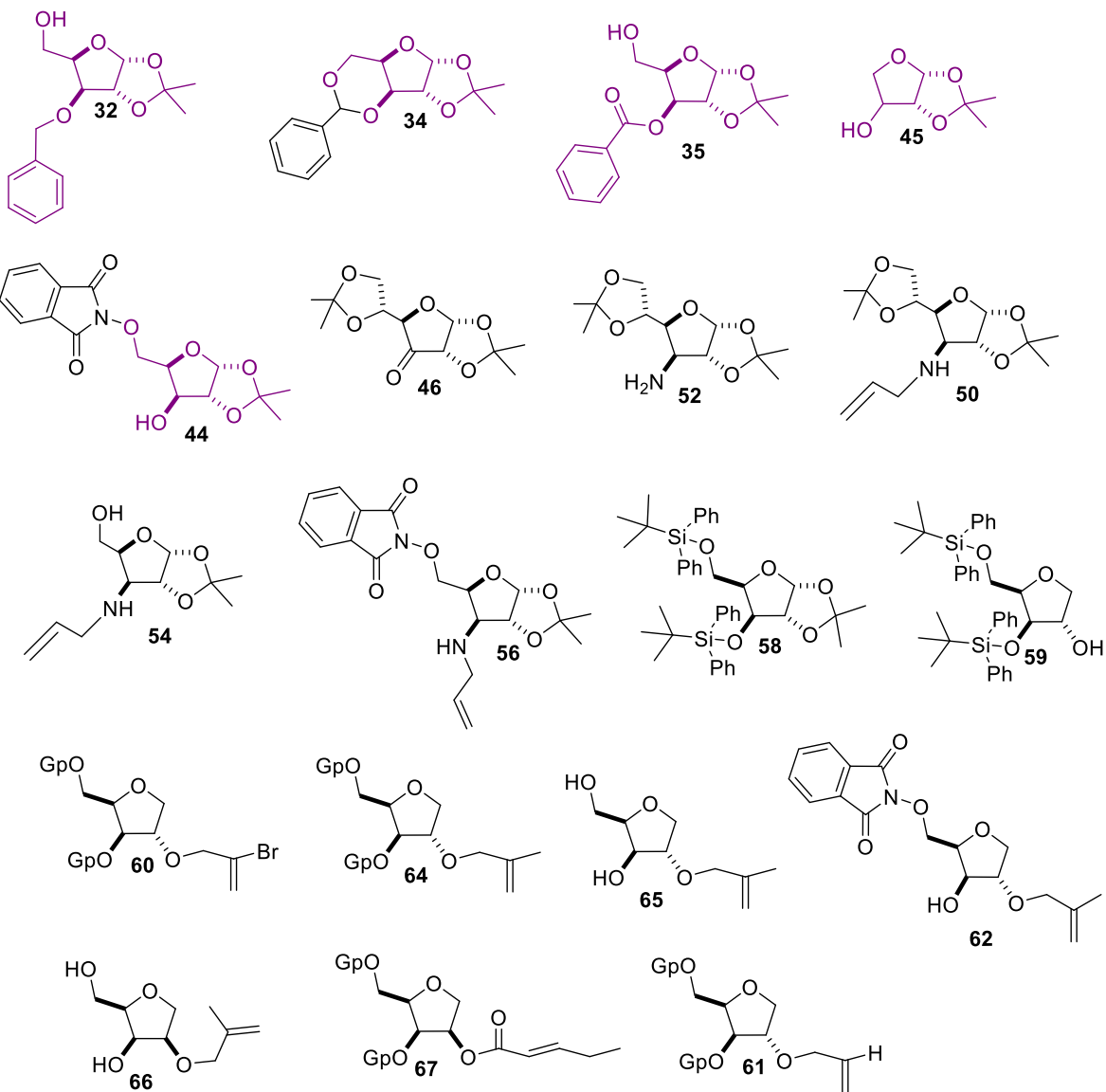
## Abreviaturas

|                                       |                              |
|---------------------------------------|------------------------------|
| <b>1D</b>                             | Una dimensión                |
| <b>2D</b>                             | Dos dimensiones              |
| <b>AcOEt</b>                          | Acetato de etilo             |
| <b>BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub></b> | Dieterato trifloruro de boro |
| <b>CDCl<sub>3</sub></b>               | Cloroformo deuterado         |
| <b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>   | Dicloro metano               |
| <b>CH<sub>3</sub>CN</b>               | Acetonitrilo                 |
| <b>DMAP</b>                           | 4-Dimetilaminopiridina       |
| <b>d</b>                              | Doble                        |
| <b>dd</b>                             | Doble de dobles              |
| <b>ddd</b>                            | Doble de doble de dobles     |
| <b>Et<sub>3</sub>N</b>                | Trietil amina                |
| <b>Et<sub>3</sub>B</b>                | Trietil borano               |
| <b>EtOH</b>                           | Etanol                       |
| <b>hν</b>                             | Luz                          |
| <b>H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub></b>    | Ácido peryódico              |
| <b>H<sub>2</sub>O</b>                 | Agua                         |
| <b>H<sub>2</sub></b>                  | Hidrógeno molecular          |
| <b>Hz</b>                             | Hertz                        |
| <b>I<sub>2</sub></b>                  | Yodo molecular               |
| <b>J</b>                              | Constante de acoplamiento    |
| <b>LiAlH<sub>4</sub></b>              | Hidruro de litio y aluminio  |
| <b>M</b>                              | Múltiple                     |
| <b>Ms</b>                             | Mesilato                     |
| <b>MsCl</b>                           | Cloruro de mesilo            |
| <b>mL</b>                             | Mililitro                    |

|   |   |
|---|---|
| <b>MHz</b>                                      | Mega herz                                 |
| <b>NaBH<sub>4</sub></b>                         | Boro hidruro de sodio                     |
| <b>Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>             | Sulfato de sodio                          |
| <b>Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b> | Tiosulfato de sodio                       |
| <b>NH<sub>4</sub>Cl</b>                         | Cloruro de amonio                         |
| <b>NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub></b>            | Fosfato diácido de sodio                  |
| <b>NaClO<sub>2</sub></b>                        | Clorito de sodio                          |
| <b>Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>             | Carbonato de sodio                        |
| <b>Nu</b>                                       | Nucleófilo                                |
| <b>(OPh)<sub>2</sub>POCl</b>                    | Cloruro de difenilfosfato                 |
| <b>Ph</b>                                       | Fenil                                     |
| <b>PPh<sub>3</sub></b>                          | Trifenilfosfina                           |
| <b>PIDA</b>                                     | Diacetato yodobenceno                     |
| <b>Pd/C</b>                                     | Paladio sobre carbono                     |
| <b>Pd(OH)<sub>2</sub>/C</b>                     | Hidróxido de paladio sobre carbono        |
| <b>Pt/C</b>                                     | Platino sobre carbono                     |
| <b>RMN <sup>1</sup>H</b>                        | Resonancia magnética nuclear de hidrógeno |
| <b>RMN <sup>13</sup>C</b>                       | Resonancia magnética nuclear de carbono   |
| <b>Ru/C</b>                                     | Rutenio sobre carbono                     |
| <b>R</b>  | Radical alquilo                           |
| <b>R</b>  | Configuración absoluta <i>R</i>           |
| <b>S</b>  | Configuración absoluta <i>S</i>           |
| <b>s</b>  | Simple                                    |
| <b>Sn</b>                                       | Estaño                                    |
| <b>SnCl<sub>4</sub></b>                         | Tetracloruro de estaño                    |
| <b>SOMO</b>                                     | Orbital molecular ocupado por un solo     |

|                         |  |
|-------------------------|--|
|                         | electrón                                 |
| <b>S<sub>N</sub>2</b>   | Sustitución nucleofílica bimolecular     |
| <b>t</b>                | Tiempo                                   |
| <b>T</b>                | Temperatura                              |
| <b>ta</b>               | Temperatura ambiente                     |
| <b>THF</b>              | Tetrahidrofurano                         |
| <b>TiCl<sub>4</sub></b> | Tetracloruro de titanio                  |
| <b>TBAF</b>             | Fluoruro de tetrabutil amonio            |
| <b>TBS</b>              | <i>t</i> -Butil dimetilsilano            |
| <b>TBSCl</b>            | Cloruro de <i>t</i> -butil dimetilsilano |
| <b><i>t</i>-BuOH</b>    | <i>t</i> -butanol                        |

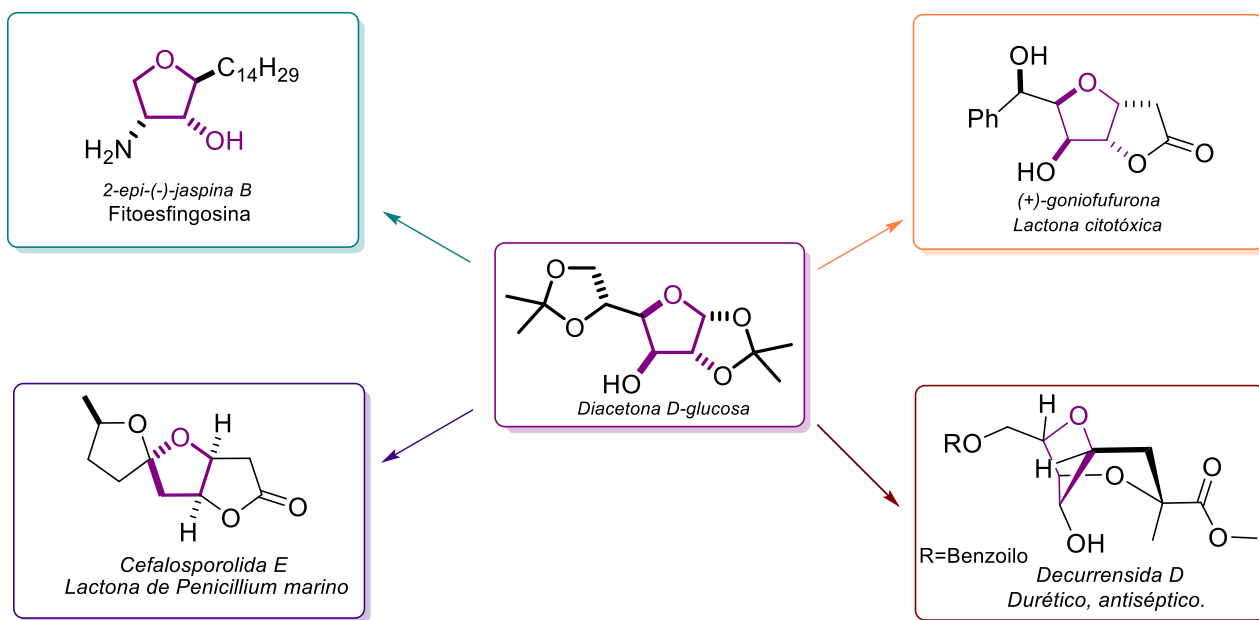
## Índice de compuestos



## Reacción tándem radicalaria como herramienta sintética en la construcción de heterociclos a partir de carbohidratos

### Introducción

El objetivo de la síntesis orgánica es la construcción planificada de estructuras orgánicas a partir de materiales y reactivos accesibles que se adapten a las necesidades de la estrategia sintética propuesta. Por su abundancia natural, los carbohidratos son una de las planillas moleculares más ampliamente usadas en la construcción planificada de compuestos naturales complejos. También ofrecen pureza óptica, centros asimétricos definidos y similitud estructural con un número importante de moléculas cuya actividad biológica en los organismos vivos ha sido extensamente estudiada. Ejemplos de construcción de moléculas complejas a partir de carbohidratos son: la jaspina B, (+) goniofufurona, la decurrensida y las lactonas *cis* fusionadas a furanos que son el núcleo base de productos naturales como las cefalosporolidas (**Esquema 1**).



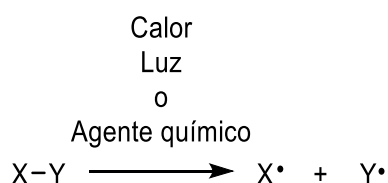
**Esquema 1.** Productos naturales sintetizados a partir de carbohidratos

## Antecedentes

### Radicales libres

El final del siglo XIX marcó una nueva era para la química con el descubrimiento del radical trifenilmetilo de Gomberg;<sup>1</sup> especie química de alta energía, con un número impar de electrones de valencia. A partir de entonces, el desarrollo de la química de radicales ha ampliado el panorama sintético para los químicos orgánicos, quienes utilizan cada vez con mayor frecuencia, estrategias radicalarias como reacciones clave en síntesis totales, preparación de compuestos con actividad biológica y/o estudio de nuevas metodologías sintéticas.

Los radicales libres se generan tras una ruptura de tipo homolítica sobre sustratos que contienen enlaces covalentes altamente energéticos y susceptibles a la influencia de radiación en forma de luz y/o calor (**Esquema 2**).



**Esquema 2.** Formación de una especie radicalaria

### Reacciones radicalarias

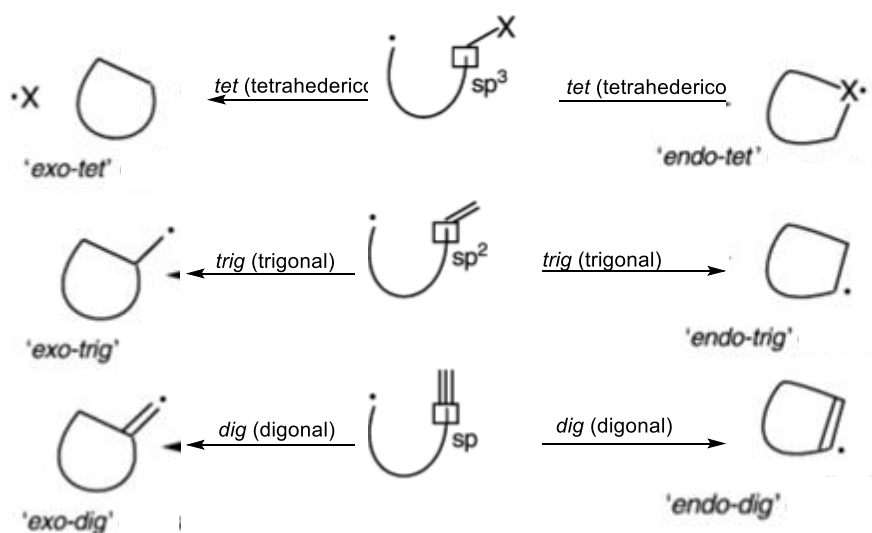
La mayoría de las reacciones que involucran especies radicalarias, siguen un mecanismo de reacción en cadena que comprende las siguientes etapas:

- Iniciación
- Propagación
- Terminación

Durante el transcurso de la reacción en cadena es posible que se lleven a cabo reacciones de tipo adición, fragmentación, arreglos y sustituciones. Dentro de las reacciones radicalarias de adición una de las más importantes, es sin lugar a dudas la adición de la especie radicalaria a insaturaciones, ya sean dobles o triples enlaces, pues además de permitir la formación de nuevos enlaces C-C suelen ser regioselectivas. Las ciclaciones intramoleculares radicalarias,

son un tipo de reacción de adición y son utilizadas comúnmente para la formación de anillos de 5 y 6 miembros. Se llevan a cabo más rápido que las adiciones intermoleculares.<sup>2</sup>

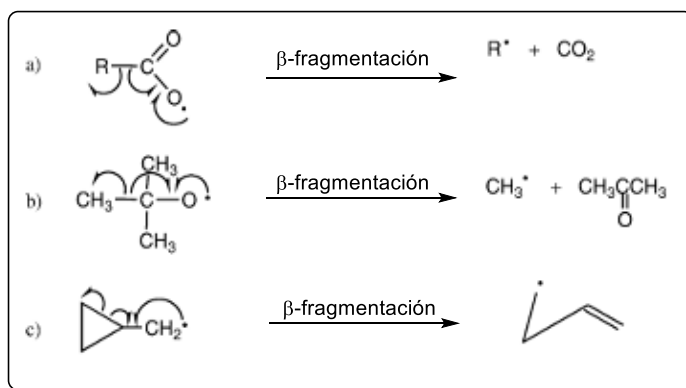
La formación de ciclos de 5 y 6 miembros mediante procedimientos que involucran el uso de intermediarios radicalarios, normalmente parte de sustratos halogenados o selenados que al reaccionar con  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ , generan aductos radicalarios que ciclan siguiendo las reglas de Baldwin. Las reglas de Baldwin se basan en los resultados obtenidos de la experimentación de sistemas que ciclaron vía radicales libres, indican que existen dos tipos de ciclación, la forma *exo* y la forma *endo*, y tres tipos de hibridación del átomo de carbono:  $\text{sp}^3$  (tetraédrico, *tet*),  $\text{sp}^2$  (trigonal, *trig*) y  $\text{sp}$  (digonal, *dig*). Los cierres de anillo pueden ser *exo* y *endo*, dependiendo de la posición del enlace roto durante el cierre del anillo está adentro (*endo*) o afuera (*exo*) del anillo que se forma. Se dice que es *tet* cuando el átomo del sitio reactante tiene hibridación  $\text{sp}^3$ , *trig* cuando es  $\text{sp}^2$  y *dig* cuando se trata de un carbono  $\text{sp}$  (Esquema 3).<sup>3</sup>



Esquema 3. Reglas de Baldwin para ciclaciones radicalarias

Las reacciones de fragmentación radicalaria, involucran el rompimiento de la especie radicalaria en uno o más fragmentos, un claro ejemplo de reacción de fragmentación radicalaria son las reacciones de apertura de anillos. Otro tipo importante de reacciones radicalarias son las beta fragmentaciones de radicales carboxílo, en donde la fuerza motriz de la reacción es la entropía ocasionada por la formación de  $\text{CO}_2$  y la formación de un radical

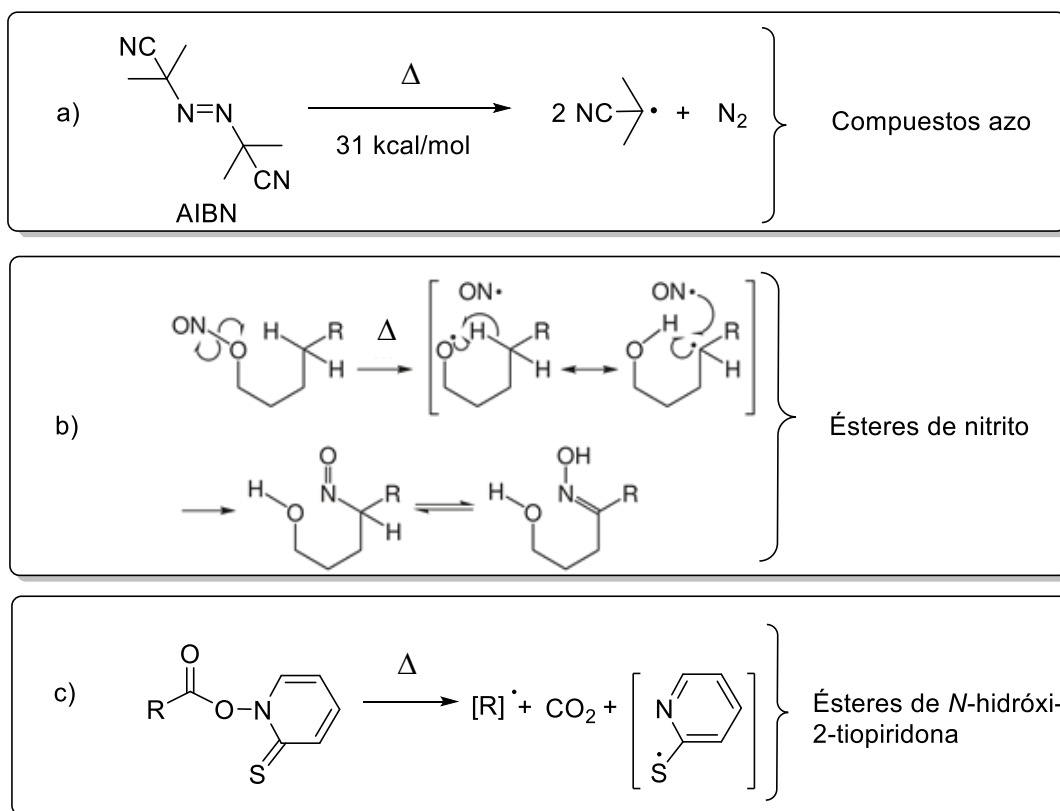
centrado en carbono (**Eq. a**). Los radicales centrados en oxígeno, en especial los radicales *tert*-alcoxílos inducen la  $\beta$ -fragmentación para generar radicales alquílicos y cetonas (**Eq. b**). Aunque no es común observar la  $\beta$ -fragmentación en radicales alquílicos, especies radicalarias como el ciclopropilmetilo y el ciclobutilmetilo inducen la  $\beta$ -fragmentación para formar 3-buten-1-il y 4-penten-1-il respectivamente (**Eq. c**) (**Esquema 4**).<sup>4</sup>



**Esquema 4.** La  $\beta$ -fragmentación a partir de distintos precursores

### Generación de radicales por termólisis

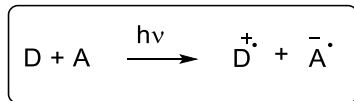
Los enlaces covalentes son altamente estables y para conseguir la escisión de un enlace covalente hasta fragmentos radicalarios suelen requerirse temperaturas mayores a los 800°C. Sin embargo, existen compuestos que contienen en su estructura enlaces con energías de disociación entre 30 y 40 kcal/mol, lo que les permite llevar a cabo la ruptura de tipo homolítico para la generación de fragmentos radicalarios. Por mencionar algunos grupos con esta característica están: compuestos azo (**Eq. a**), ésteres de nitrito (**Eq. b**), ésteres de *N*-hidroxi-2-tiopiridona (**Eq. c**), entre otros (**Esquema 5**).<sup>5</sup>



Esquema 5. Generación de aducto radicalario a partir de distintos precursores

### Generación de radicales por fotólisis

Las reacciones que involucran transferencia electrónica inducida por fotólisis, comprenden el uso de dos moléculas neutras, una que participa como donante y la otra como aceptor a través de un proceso de transferencia electrónica producido mediante la excitación de los electrones de la capa de valencia (Esquema 6).<sup>6</sup>



Esquema 6. Generación de radicales por fotólisis

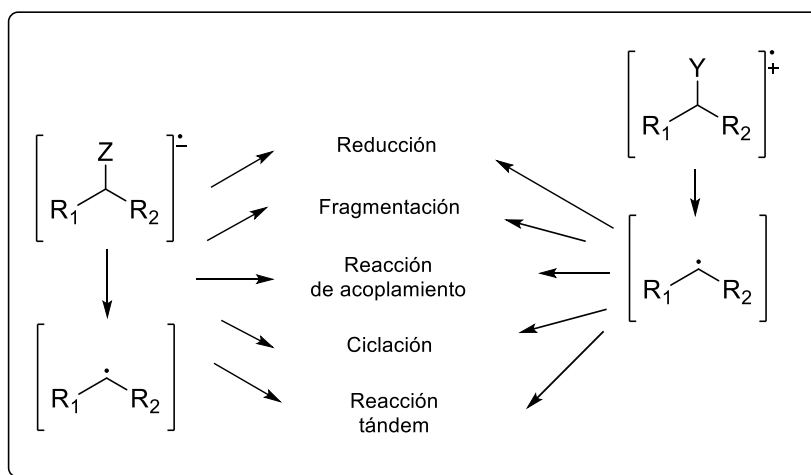
La formación de la especie donante de tipo radicalaria está en función del potencial de oxidación y la formación del aceptor radicalario en función del potencial de reducción de la molécula participante, que se relacionan con la energía electrónica de excitación en la ecuación de Rehm-Weller donde  $E_{1/2}^{ox}$  es el potencial de oxidación,  $E_{1/2}^{red}$  es el potencial de

reducción del donante (D) y aceptor (A) respectivamente,  $E_{oo}$  es la energía de excitación y  $\Delta E_c$  es la interacción Coulombica, que es despreciable cuando se utilizan solventes polares.<sup>6</sup>

$$\Delta G(Kcal) = E^{ox}1/2(D) - E^{red}1/2(A) - A E_{oo}(Kcal) + \Delta E_c$$

El éxito en la transferencia electrónica desde el donante al aceptor, depende en gran medida la polaridad de los disolventes empleados para el curso de la reacción, así, los disolventes polares, favorecen la separación de los pares iónicos radicalarios, limitando el proceso inverso de transferencia electrónica (la transferencia del aceptor al donante).

Los radicales aniónicos generados a través de transferencias electrónicas fotoinducidas, participan directamente en reacciones radicalarias como acoplamientos, reducciones, ciclaciones intramoleculares y reacciones tándem radicalarias. Mientras que los cationes radicalarios generados bajo las mismas condiciones participan como intermediarios en reacciones radicalarias sólo hasta después de su transformación mediante reacciones de acoplamientos (**Esquema 7**).<sup>6</sup>



**Esquema 7.** Tipos de reacciones a partir de radicales generados por fotólisis

### Efectos polares

La nucleofilia o electrofilia de un radical está influenciada por la naturaleza de los grupos unidos al centro radicalario. Así, los radicales alquílicos cuyos sustituyentes constan de grupos electrodonadores tienen naturaleza nucleofílica. Por su parte los radicales alquílicos con sustituyentes electroattractores son de carácter electrofílico.<sup>7</sup>

### Naturaleza de los radicales

El comportamiento de las especies radicalarias frente a grupos electrónicamente ricos, o con deficiencia de electrones, facilita el curso de muchas reacciones en las que participan como intermediarios, ya sea nucleofílicos o electrofílicos. Desde la introducción de los términos electrófilo y nucleófilo por Ingold,<sup>8</sup> la clasificación de especies químicas de acuerdo a sus características donadoras o atractoras de densidad electrónica, ha cobrado gran importancia en la química.

La electrofilia o nucleofilia de un radical depende de la electronegatividad del átomo radical<sup>9</sup> y/o de la estabilidad de los cationes o aniones formados.<sup>10</sup> Así, radicales como RO, RCO<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>N, Cl y F donde el centro radicalario se encuentra en un átomo más electronegativo que el carbono se consideran radicales electrofílicos, y de manera contraria cuando el átomo portador del número impar de electrones es un átomo menos electronegativo que el carbono como en el caso de R<sub>3</sub>Ge, R<sub>3</sub>Sn y R<sub>3</sub>Si, se clasifican como nucleofílicos. Cuando el centro radicalario es un carbono, se considera radical electrofílico siempre que el carbono radical esté unido a un grupo fuertemente electroattractor, como NO<sub>2</sub>, CN, CO<sub>2</sub>R, COR.<sup>10</sup> Mientras que los radicales centrados en carbono enlazados de manera covalente a grupos electrodonadores como oxígenos, nitrógenos o átomos con pares de electrones sin compartir, son considerados especies radicalarias nucleofílicas.<sup>9</sup>

### Radicales alcoxilo

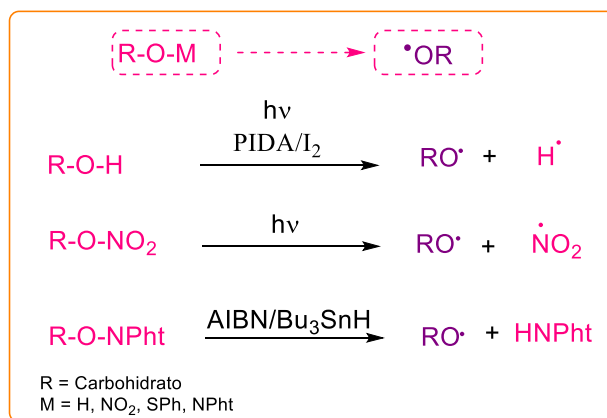
Los radicales alcoxilo son especies químicas, usualmente intermediarios en reacciones de extracción de hidrógeno de tipo radicalarias, con un electrón desapareado en el átomo de oxígeno, son altamente reactivos, y pueden ser generados a partir de precursores con grupos como hipoyoditos,<sup>11</sup> nitratos<sup>12</sup> y ftalimidias.<sup>13</sup>

Los radicales alcoxilo exhiben propiedades electrofílicas sobre extracciones de un átomo de hidrógeno y por consiguiente, reacciones de adición sobre dobles enlaces C-C.

Los radicales alcoxilo provienen de precursores en los que existe un enlace débil entre oxígeno y un heteroátomo (usualmente I, S o N) proveniente de una reacción de esterificación sobre el grupo hidroxilo (**Esquema 8**). Una vez formado el precursor se promueve la ruptura de tipo homolítico sobre el enlace oxígeno-heteroátomo mediante la aplicación de radiación en forma

de luz y/o calor, lo que da lugar a un radical centrado en oxígeno altamente reactivo, susceptible de reaccionar de diferentes maneras:<sup>14</sup>

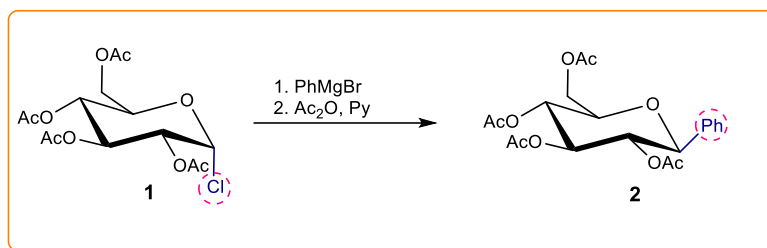
- Extracción de hidrogeno interno: La extracción intramolecular de hidrógeno es uno de los primeros pasos cuando de química de carbohidratos se trata. Permite la formación de nuevos sistemas cíclicos, la epimerización de centros quirales, incorporación de deuterio y la formación de nuevos enlaces C-C.
- Beta fragmentación: Cuando un radical alcoxilo  $\beta$ -fragmenta, se forma un grupo carbonilo y un radical centrado en carbono. Cuando el radical alcoxilo está unido a un anillo la  $\beta$ -fragmentación genera una estructura acíclica.
- Ciclaciones: A pesar de que la velocidad de extracción de hidrógeno y la velocidad de  $\beta$ -fragmentación son altas, existen ejemplos reportados en la literatura de ciclaciones de radicales alcoxilo.



**Esquema 8.** Generación de radicales alcoxilo a partir de distintos sustratos

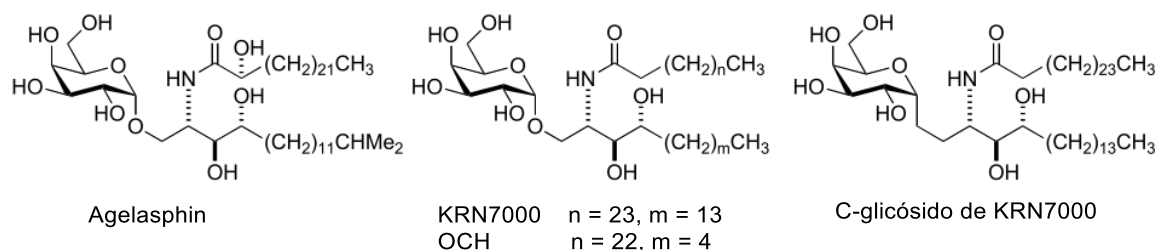
### C-Glicósidos de importancia biológica

El primer reporte que se tiene de la síntesis de un C-glicósido es por Hurd y colaboradores en el año 1945; quienes obtuvieron el primer C-glicósido mediante una reacción de Grignard sobre el derivado de carbohidrato **1**,<sup>15</sup> después de muchas pruebas con distintos haluros glicosídicos y varios compuestos organometálicos obtuvieron el producto de C-glicosilación **2** (**Esquema 9**).



**Esquema 9.** C-glicosilación utilizando compuestos organometálicos

En 1993, investigadores del Kirin Brewery Corporation de Japón reportaron la estructura del agelasphines, un esfingolípido anticancerígeno que fue aislado de la esponja marina *Agelas mauritanus* y sirvió de base para el desarrollo de un fármaco antitumoral denominado KRN7000.<sup>16</sup> Posteriormente en el año 2003, Franck y colaboradores realizaron la síntesis del C-glicósido análogo de KRN7000, mismo que mostró una mayor actividad farmacológica frente a su análogo el KRN7000; éste hecho, acentuó la importancia biológica de los enlaces C-C de naturaleza glicosídica (**Esquema 10**).<sup>17</sup>

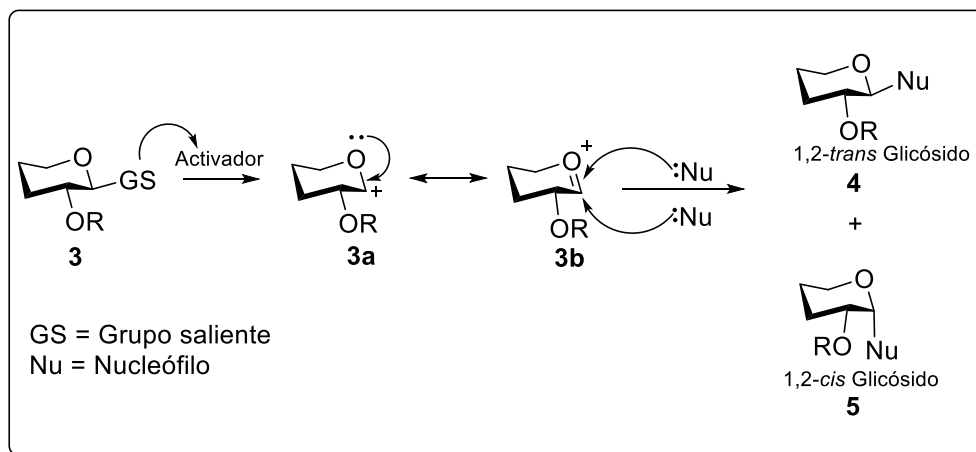


**Esquema 10.** C-glicósidos de importancia biológica

### Formación de C-glicósidos

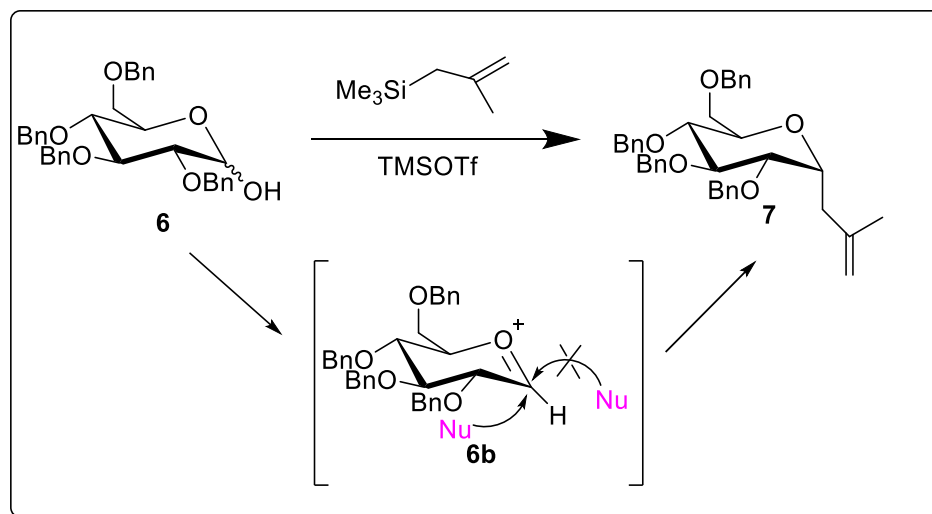
Las adiciones de fragmentos carbonados de naturaleza nucleofílica a derivados de carbohidratos con carácter electrofílico, son una de las técnicas que han permitido la obtención de C-glicósidos. Ésta metodología requiere de la formación de iones oxocarbenio como intermediarios para conferir la naturaleza electrofílica al centro anomérico del carbohidrato. Normalmente, la formación del ion oxocarbenio requiere el uso de activadores que asistan la formación de un catión glicosídico **3a**, posteriormente, el catión glicosídico es estabilizado de manera intramolecular por efecto de resonancia con el par electrónico de no enlace del oxígeno del carbohidrato, lo que resulta en un ion oxocarbenio **3b**. Debido a la geometría plana ocasionada por la hibridación de tipo  $sp^2$  del carbono anomérico, el ataque por parte del nucleófilo puede realizarse en cualquiera de las dos caras del centro anomérico electrofílico

**3b.** Si el ataque se realiza por arriba, genera la formación del anómero  $\beta$  o producto *trans* **4**, mientras que al realizarse el ataque por la cara de abajo del ion oxocarbenio, se forma el anómero  $\alpha$  o producto *cis* **5** (**Esquema 11**).<sup>18</sup>



**Esquema 11.** Obtención de  $\alpha$  y  $\beta$  glicósidos a partir de carbohidratos

Un ejemplo de formación de  $\alpha$ -C-Glicósidos puede observarse en el trabajo reportado por Hosomi, Sakata y Sakurai en 1987, quienes emplearon como activador de la posición anomérica al ácido de Lewis, trimetil silil trifluorometansulfonato sobre el derivado piranósico **6** y el 2-metiltrimetilalilsilano como nucleófilo externo, obteniendo el isómero  $\alpha$ -**7** en un 82% de rendimiento. En este reporte, los autores encontraron que es posible inducir estereoselectividad al usar alilsilanos en presencia de trimetilsilil trifluorometansulfonato, además, explican la preferencia del ataque axial **6b** debido a la influencia del disolvente, efectos estéricos y estereoelectronicos (**Esquema 12**).<sup>19</sup>

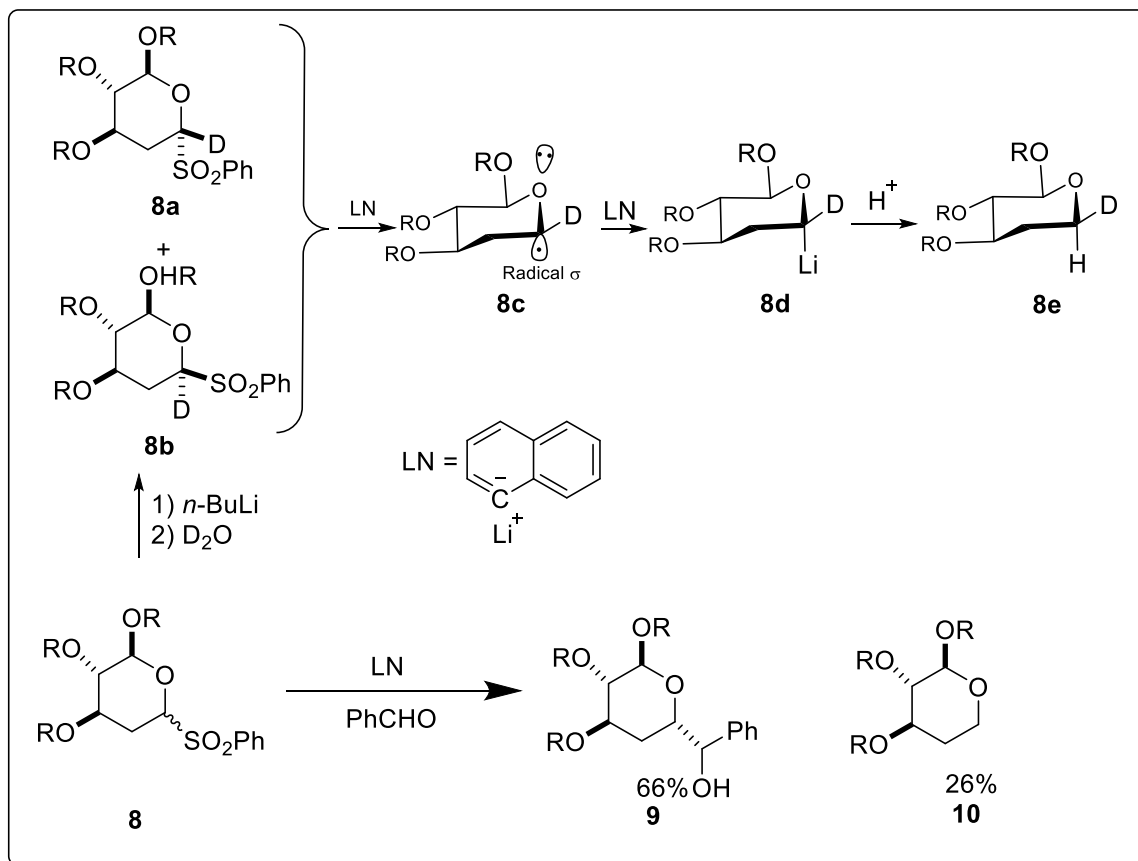


Esquema 12. Formación de C-glicósidos empleando ácidos de Lewis

Otra estrategia para la obtención de estructuras de naturaleza glicosídica, involucra la interacción de fragmentos electrofílicos con intermediarios derivados de carbohidratos de carácter nucleofílico. Ésta estrategia requiere estructuras con grupos electrodonadores en la posición C-1 del carbohidrato, para conferir nucleofilia al centro anomérico. Como lo muestra el trabajo reportado por Beau en 1985, quien observó que es posible obtener  $\alpha$ -D-C-glicósidos de manera estereoselectiva a partir de sulfonas anoméricas, utilizando una secuencia de litiación-alkilación estudiada y reportada por su grupo de investigación.

Una vez obtenida la sulfona anomérica **8**, se sometió a una desprotonación con *n*-BuLi y posteriormente durante el “quenching” se utilizó D<sub>2</sub>O para la incorporación del deuterio de donde se originaron las sulfonas deuteradas **8a, b** en una proporción 4:1, siendo el anómero  $\alpha$  el compuesto mayoritario. Observaron que al someter las sulfonas deuteradas **8a, b** a condiciones de litiación reductiva con naftaneluro de litio y posterior hidrólisis, se generaba de manera estereoselectiva el anómero  $\beta$ . Debido a que después de la primera escisión homolítica del enlace C-S se formaba un radical  $\sigma$  **8c**, que adoptó la orientación que se muestra en el esquema 7 por efecto de la estabilización del orbital del radical con el par electrónico axial de no enlace del oxígeno piranósico. El glicosido-litiado **8d** se obtuvo tras una segunda transferencia electrónica y no isomerizó bajo las condiciones que emplearon, esto permitió la introducción axial de manera estereoselectiva del hidrógeno proveniente de la reacción de hidrólisis para la formación del anómero deuterado  $\beta$  **8e**. Estas pruebas se extrapolaron a la

síntesis de C-glicósidos con el tratamiento de la fenilsulfona **8** con naftalenuro de litio y la subsecuente adición del intermediario glicosídico-litiado a benzaldehído, generó el glicósido **9** en un rendimiento del 66% y el producto de reducción **10** en un rendimiento del 26% (**Esquema 13**).<sup>20</sup>



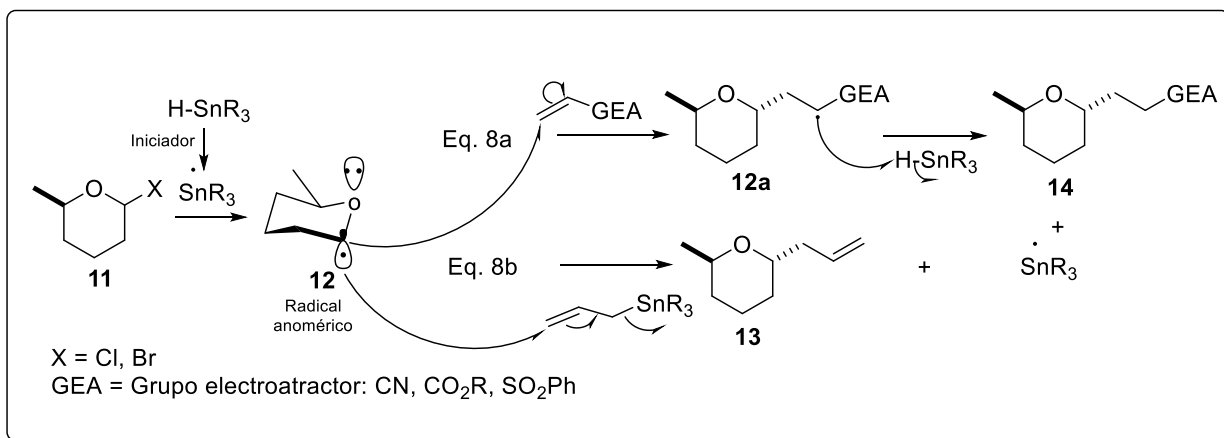
**Esquema 13.** Formación de C-glicósidos a partir de sulfonas anoméricas

Las reacciones que involucran intermediarios iónicos sobre el centro anomérico de carbohidratos, no son la única manera de obtener C-glicósidos; los procesos homolíticos, actualmente son una alternativa que aporta numerosas ventajas a la química de carbohidratos en cuanto a C-glicosilaciones.

### Formación de C-glicósidos vía intermediarios radicalarios

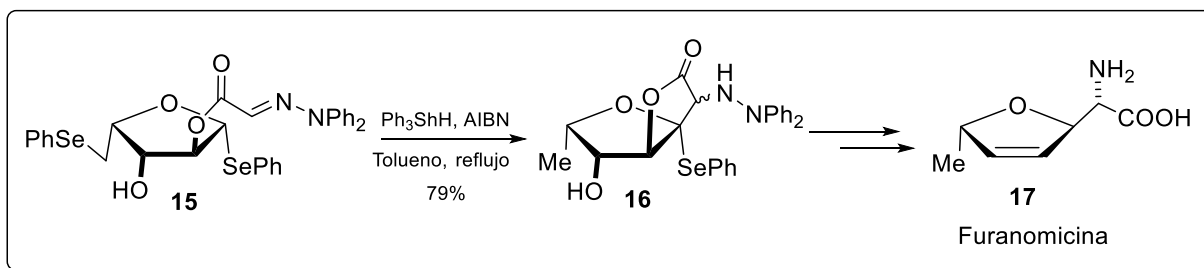
El primer reporte de C-glicosilaciones sobre radicales anoméricos, se realizó en el año 1983 por Giese y colaboradores, quienes sometieron haluros glicosídicos de Cl y/o Br **11** a condiciones clásicas de generación de radicales libres, es decir, en presencia de hidruro de

tributil estaño y azoisobisbutironitrilo (AIBN), condiciones que promovieron la formación del radical anomérico **12** estabilizado por efecto anomérico con el par electrónico de no enlace del oxígeno del pirano, de esta manera, el radical anomérico **12** reaccionó sobre olefinas activadas de manera intermolecular para la formación del aducto **12a** que en presencia  $\text{HSnR}_3$  se redujo para generar **14** y por otra parte el mismo radical anomérico se hizo reaccionar con olefinas estánlicas para la formación del C-glicósido alilado **13** (Esquema 14).<sup>21</sup>



Esquema 14. Obtención de C-glicósidos mediante intermediarios radicalarios

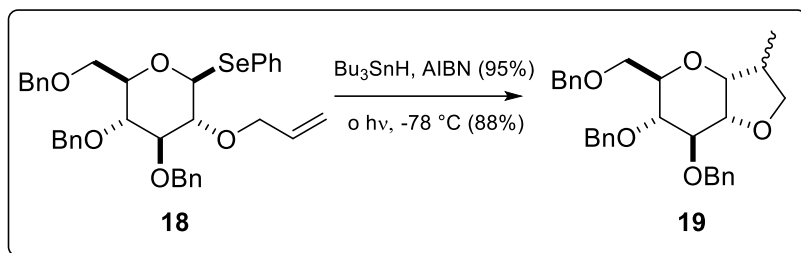
Del mismo modo que se aprovechó la naturaleza reactiva del radical anomérico para reacciones intermoleculares, fue posible observar los beneficios de la alta reactividad de ésta especie en reacciones intramoleculares. Como fue el caso del trabajo de Clive y colaboradores, quienes reportaron una reacción de ciclación intramolecular vía radical anomérico como uno de los pasos claves durante la síntesis del antibiótico furanomicina **15** (Esquema 15).<sup>22</sup>



Esquema 15. Uso de radicales anoméricos en la síntesis de la Furanomicina

La ciclación 5 *exo-trig* es una de las técnicas más utilizadas para la formación de estructuras bicíclicas, debido a su relativa rapidez y a que no es necesaria la presencia de un aceptor olefínico activado para poder llevar a cabo la ciclación de manera intramolecular. De Mesmaeker reportó la inducción de estereoespecificidad en la reacción de ciclación 5 *exo-trig*

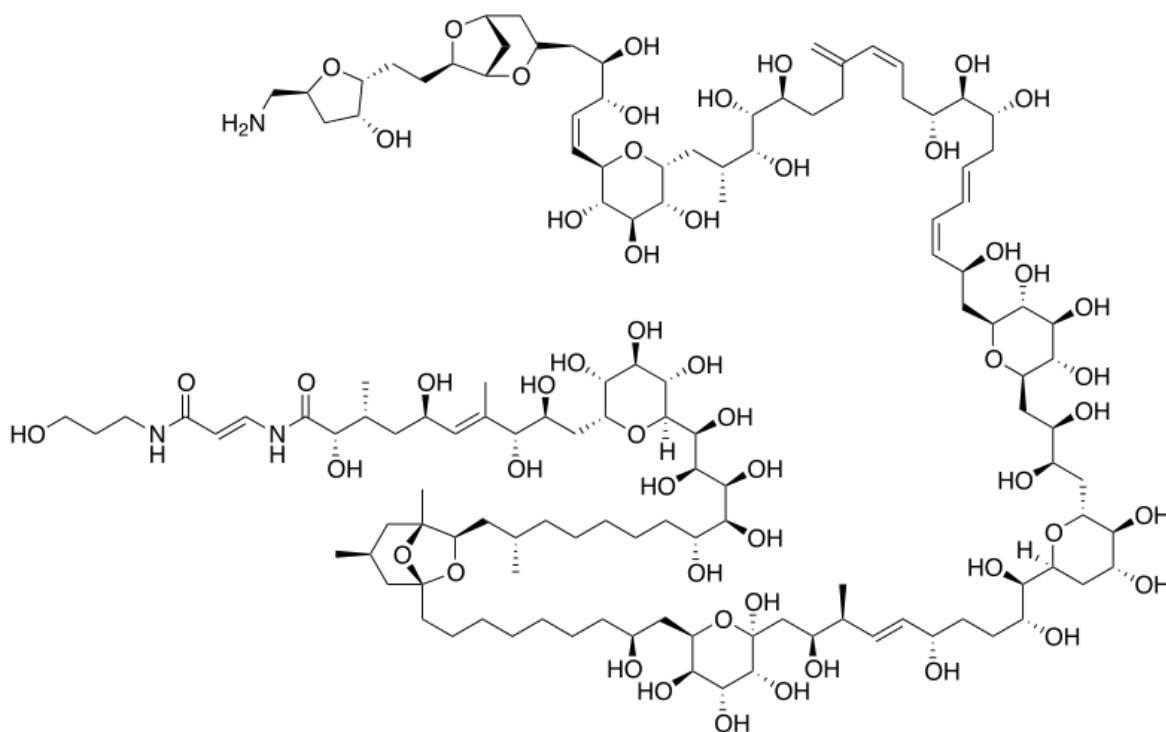
de radicales glicosídicos sobre aceptores de tipo alílico enlazados a C2 del derivado piranosilico **18** para la formación del biciclo glicosídico **19** (Esquema 16).<sup>23</sup>



Esquema 16. Reacción 5-*exo trig* en la síntesis de C-glicósidos

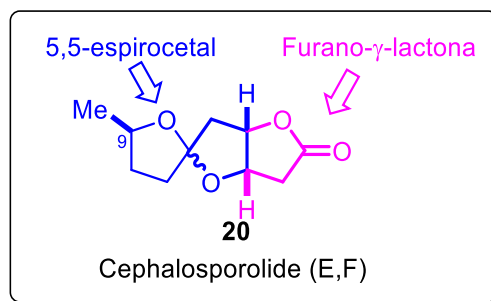
### C-glicósidos de interés biológico

El interés en química de carbohidratos para la formación de enlaces glicosídicos se vio impulsado con el análisis de moléculas cuya estructura guardaba una relación directa con glicósidos, como la “Palitoxina”, que es uno de los compuestos de naturaleza no proteica más tóxicos conocidos hasta el momento, fue aislado de los corales marinos del género *Palythoa* y la mayoría de los fragmentos de la palitoxina pueden ser considerados como C-oligosacáridos (Esquema 17).<sup>24</sup>



Esquema 17. Estructura de la Palitoxina

Otros compuestos que pueden ser englobados en la clasificación de C-glicósidos, si se toma en cuenta que parte de su estructura proviene de un carbohidrato, son algunas cefalosporolidas. Las cefalosporolidas **E** y **F** (**20**) son lactonas de cinco miembros *cis* fusionadas a furano que presentan un sustituyente metilo en C9,<sup>25</sup> y se caracterizan por tener en su estructura la presencia de un 5,5-espirocetal-*cis*-furano- $\gamma$ -lactona (**Esquema 18**). Fueron aisladas por primera vez en 1985 por Hanson y colaboradores de los hongos *Cephalosporium aphidcola*,<sup>26</sup> *Cordyceps militaris*,<sup>27</sup> *Beauveria bassiana*,<sup>28</sup> y *Armillaria tabescens*.<sup>29</sup>

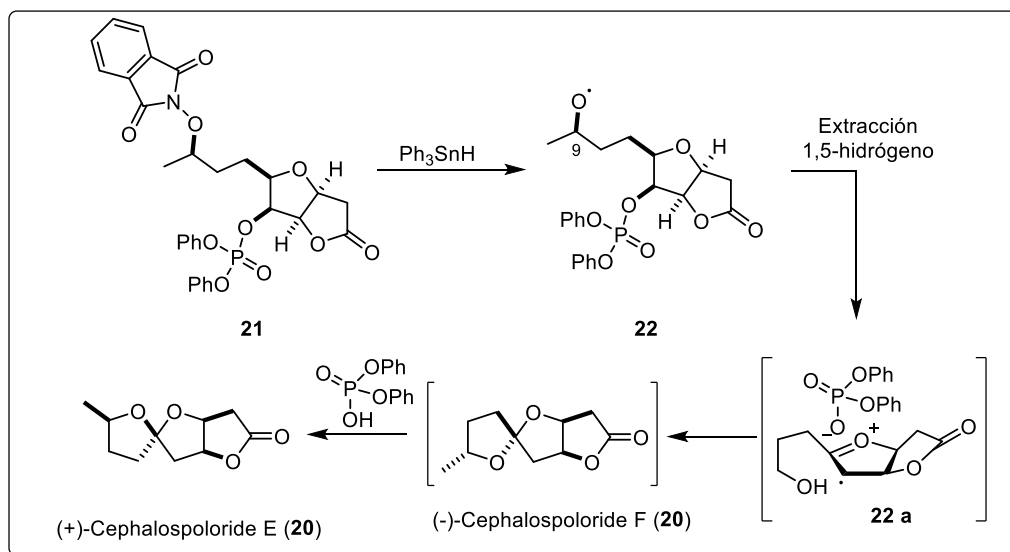


**Esquema 18.** Estructura de la Cefalosporolida

Aunque no se ha estudiado a profundidad la actividad biológica de las cefalosporolidas, el interés en éste tipo de compuestos ha ido en aumento debido al reto sintético que representa la obtención de los espirocetales de manera estereoselectiva. Las síntesis de las cefalosporolidas que se reportaron hasta el año 2015, requirieron en alguna de las etapas la separación por métodos cromatográficos de la mezcla diastereoisomérica de las cefalosporolidas E y F pues no había sido posible obtener alguna de ellas de manera diastereoselectiva.

No fue hasta el año 2015, que se logró la primera síntesis total diastereoselectiva de la cefalosporolida E por Sartillo y colaboradores.<sup>30</sup> Ellos hicieron uso de la química de radicales para la generación de un radical alcoxilo **22** que promovió una extracción de hidrógeno 1,5 para la formación de un intermediario radicalario catiónico que evolucionó hasta el espirocetal **20**. En la publicación reportada por el grupo de investigación de Sartillo y col., propusieron que el espirocetal que se formó en primera instancia, correspondía a la estructura de la cefalosporolida F y que ésta estructura atravesó por un proceso de isomerización en la zona del espirocetal de manera estereocontrolada. Argumentaron que la isomerización fue promovida por la presencia del difenildifosfato ácido que se formó en el transcurso de la reacción tándem radicalaria. Esta premisa fue sometida a comprobación cuando agregaron una

base para impedir la isomerización promovida por el difenildifosfato ácido. Observaron que la formación del producto de espirociclación correspondiente a la cefalosporolida E disminuía considerablemente cuando utilizaron entre 6 y 8 equivalentes de imidazol. En contraste con la proporción de producto de espirociclación de la cefalosporolida F (**Esquema 19**).<sup>30</sup>



**Esquema 19.** Primera síntesis total diastereoselectiva de la Cefalosporolida E

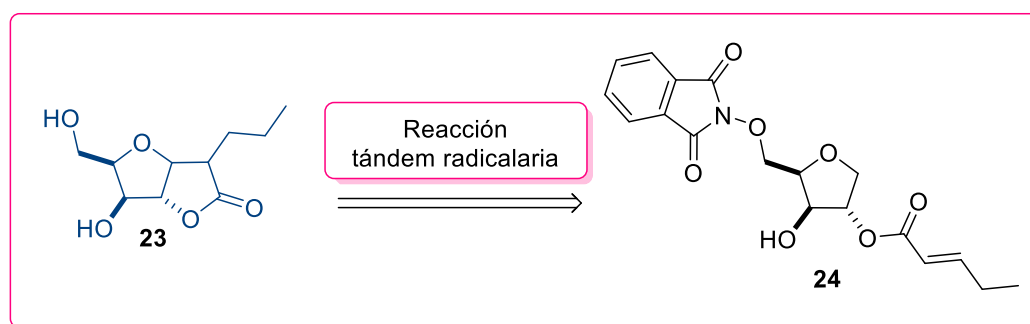
### Propuesta sintética

Durante la síntesis total diastereoselectiva de la cefalosporolida E fueron necesarias 7 de las 20 etapas totales de la síntesis tan sólo para la formación de la *cis*-furano- $\gamma$ -lactona. Con esto en mente se planteó la obtención de la *cis*-furano- $\gamma$ -lactona a partir de compuestos accesibles y en menos pasos.

### Objetivo General

Obtener derivados de *cis*-furano- $\gamma$ -lactonas mediante una reacción tándem radicalaria

### Esquema 20.



Esquema 20. Reacción tándem radicalaria.

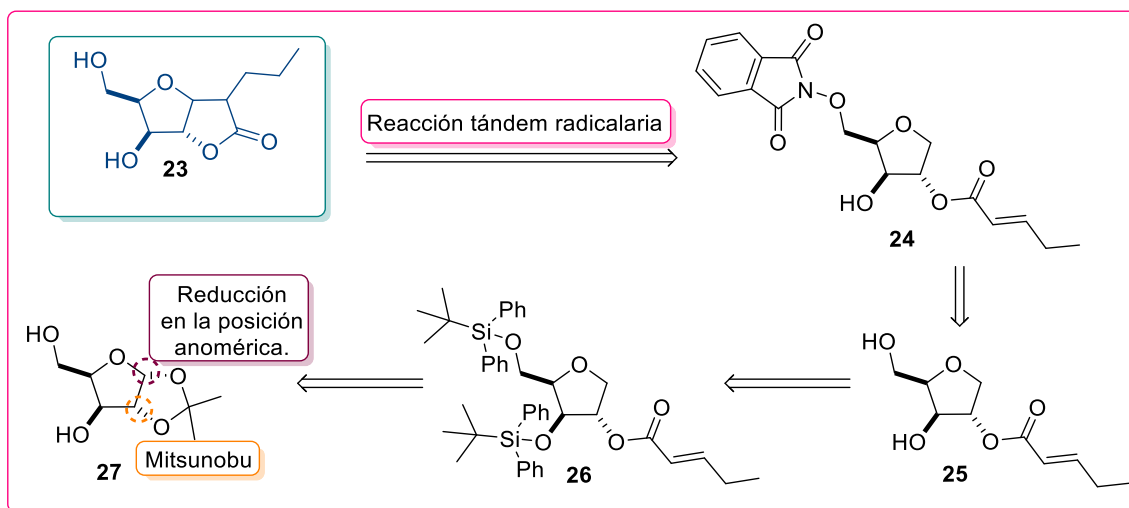
### Objetivos particulares

- Sintetizar y caracterizar los derivados radicalarios que se utilizarán como materia prima para la formación de los derivados de la *cis*-furano- $\gamma$ -lactona.
- Evaluar las condiciones de reacción necesarias para la extracción 1-5 de hidrógeno por parte formación de la *cis*-furano- $\gamma$ -lactona.

## Resultados y discusión de resultados

### Análisis retrosintético

La ruta retrosintética que se planteó para llegar a la molécula objetivo **23** es la siguiente:



Esquema 21. Propuesta retrosintética

En el **Esquema 21** se muestra que la obtención del producto de ciclación **23** provendrá de una reacción tándem radicalaria sobre el precursor y derivado ftalimidico **24**, el cual tendrá su origen en el compuesto dihidroxilado **25**, que se formará a su vez del producto disililado **26**, mismo que será obtenido tras una reacción de protección de los hidroxilos libres de la xilofuranosa **27** y una reducción en la posición anomérica que permitirá la incorporación del ácido pentenoico en el hidroxilo libre.

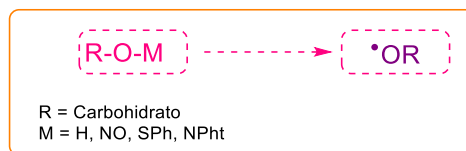
Una vez planteada la ruta retrosintética nos dimos a la tarea de encaminar todos los esfuerzos en la construcción de los intermediarios necesarios para la obtención del producto de espirociclación.

### Evaluación de condiciones de ciclación intramolecular vía radicales libres sobre posiciones 5 y 3 de la glucofuranosa

#### Estudios preliminares: Precursores de radicales alcoxilo

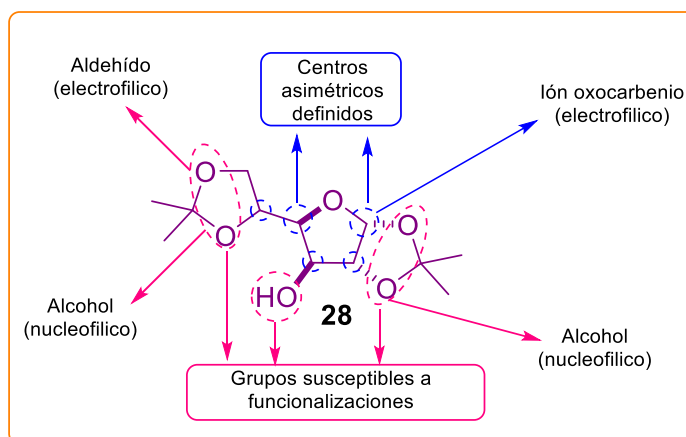
Con la finalidad de encontrar las condiciones de reacción adecuadas para realizar la ciclación tándem radicalaria, fue necesario el diseño de precursores radicalarios de fácil acceso, bajo costo y cómoda manipulación.

Se requirió de un sustrato de fácil manipulación y bajo costo para la preparación del precursor radicalario que sirvió como modelo para la exploración de las condiciones que generaron el radical alcoxilo (**Esquema 22**).



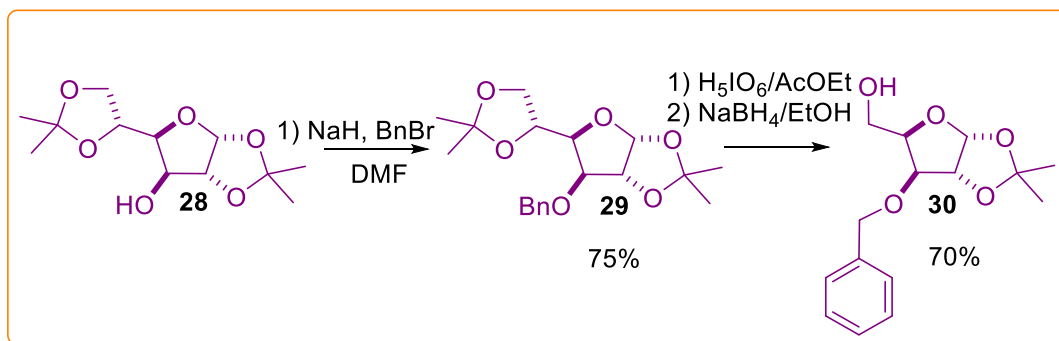
**Esquema 22.** Esquema general de formación de radicales alcoxilo

Para esto, se utilizó la diacetona D-glucosa **28** como sustrato de partida, pues además de ser una atractiva fuente de quiralidad por contener cinco centros asimétricos definidos en su estructura. Cuenta con tres zonas susceptibles de funcionalizar, que facilitan la formación de grupos de naturaleza nucleofílica y electrofílica (**Esquema 23**).



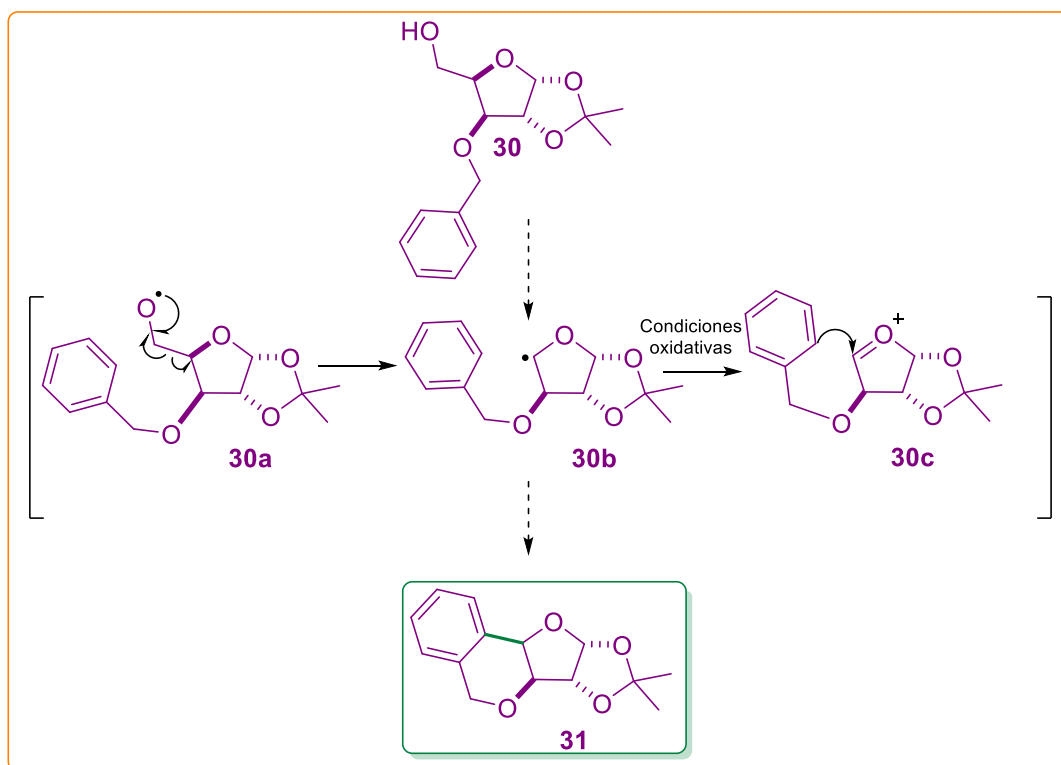
**Esquema 23.** Versatilidad reactante de la diacetona D-glucosa

El plan propuesto para la obtención del precursor radicalario **30**, implicó la protección del hidroxilo libre en C-3 de la glucofuranosa **28**, se empleó hidruro de sodio como base, bromuro de bencilo y dimetilformamida (DMF) como disolvente para generar el derivado de glucofuranosa protegido **29** en un rendimiento del 75%. Una hidrólisis-deshomologación en C-5 y C-6, que fue posible al hacer reaccionar el compuesto **30** con ácido peryódico en acetato de etilo anhidro (AcOEt) como disolvente a temperatura ambiente, permitió la formación del aldehído que fue utilizado como crudo de reacción para la posterior reducción con borohidruro de sodio en etanol como disolvente a 0 °C, se obtuvo el precursor **30** en un rendimiento del 70% (**Esquema 24**).



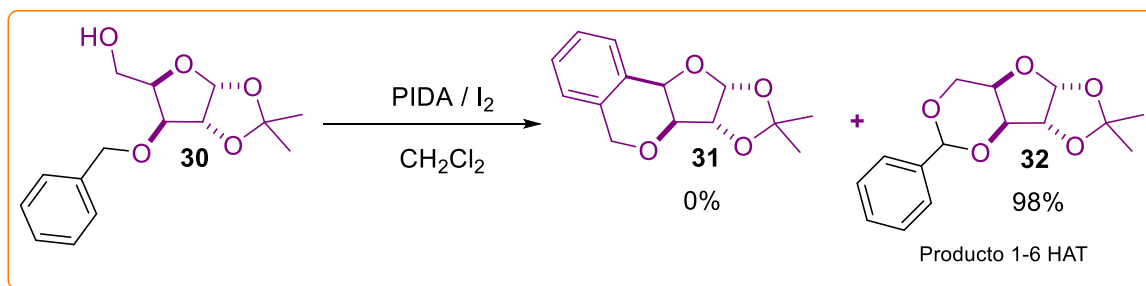
Esquema 24. Formación del precursor radicalario 32

La protección del grupo hidroxilo en C-3, además de evitar los bajos rendimientos en las reacciones de deshomologación y posterior reducción, permitió la inserción del grupo bencilo que dotó de carácter nucleofílico a esa región de la molécula con el objetivo de llevar a cabo una reacción de Friedel-Crafts. El hecho de insertar un fragmento “electrónicamente rico” a la molécula que al mismo tiempo contendría el radical alcoxilo, cobra importancia al revisar la planeación del modelo radicalario propuesto. Una vez obtenido el precursor radicalario 30, se promovería la ruptura homolítica para la formación del radical alcoxilo 30a, el radical alcoxilo a su vez evolucionaría a radical centrado en carbono 30b en C4 del derivado de la glucofuranosa como consecuencia de una desformilación. El radical centrado en carbono, bajo condiciones oxidativas generadas por el reactivo de yodo hipervalente evolucionaría hasta un ion oxocarbenio 30c. Con la presencia del nucleófilo interno de la molécula y el ion oxocarbenio en C4, se promovería una reacción de alquilación Friedel-Crafts. La formación del biciclo 31, evidenciaría indudablemente la formación del radical alcoxilo bajo las condiciones utilizadas y la desformilación del sustituyente enlazado a C1 (Esquema 25)



**Esquema 25.** Modelo de ciclación propuesto para la formación del bicyclo **31**

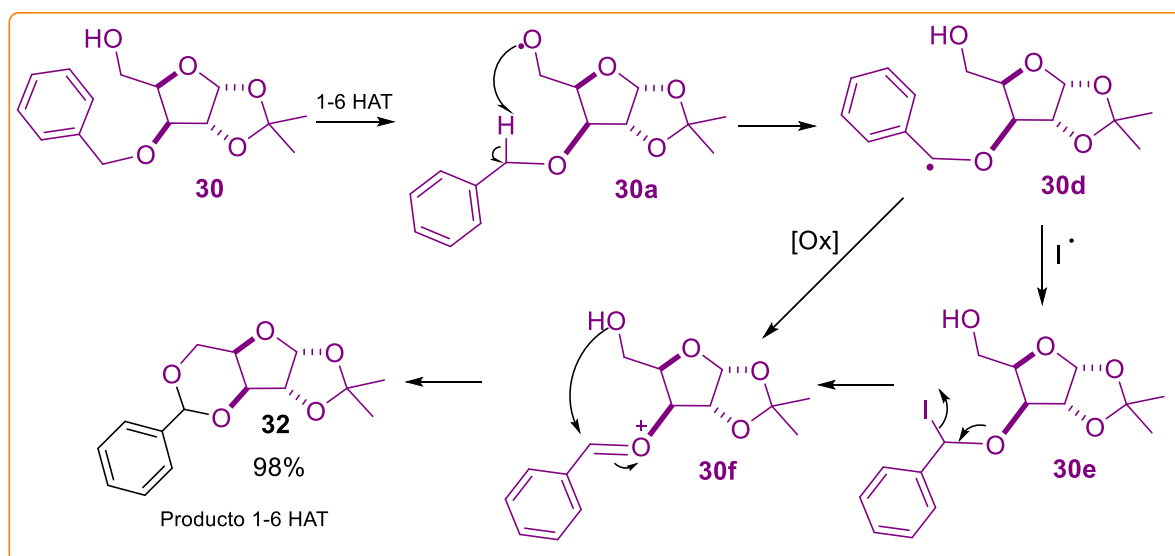
Con la finalidad de evitar el uso de reactivos tóxicos como el estaño, se emplearon condiciones de reacción a temperatura ambiente valiéndonos de la metodología descrita por el grupo de Suárez.<sup>27</sup> Se sometió el precursor **30** en condiciones radicalarias oxidativas, que fueron generadas por el reactivo de yodo hipervalente diacetoxiyodobenceno, en presencia de yodo molecular y radiación fotoquímica (**Esquema 26**).



**Esquema 26.** Reacción tándem radicalaria del precursor **30** en condiciones de Suárez

Estas condiciones propician la formación de un hipoyodito de acetilo que es responsable directo de la formación del radical alcoxilo que llevaría a cabo la desformilación y subsecuente alquilación Friedel y Crafts para la generación del bicyclo **31**.

Desafortunadamente, el producto aislado de la reacción, resultó ser el producto de migración de hidrógeno 1-6 (**32**). La obtención del producto **32** manifiesta que es posible llevar a cabo la formación del radical alcoxilo bajo condiciones de Suárez, más no así, la ciclación intramolecular, debido a que la velocidad de migración de hidrógeno es mayor a la velocidad de desformilación. Una vez que se formó el radical alcoxilo **30a**, se llevó a cabo la extracción 1-6 de hidrógeno de la posición bencílica, lo que generó un radical centrado en carbono **30d** que al estar flanqueado por grupos electrodonadores, enriquecieron la densidad electrónica del centro radicalario, esto aunado a las condiciones oxidativas generadas por el reactivo de yodo hipervalente, promovieron la oxidación del carbono bencílico hasta la formación del ion oxocarbenio **30f** sobre el cual se llevó a cabo el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo (Esquema 27).



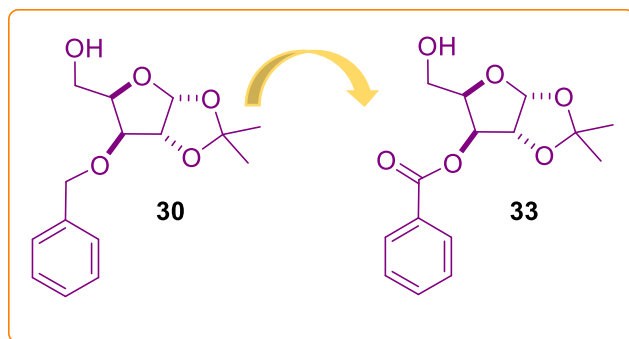
Esquema 27. Modelo propuesto para explicar el producto 1-6 HAT

### Preparación del precursor radicalario 33

Con los resultados obtenidos del primer modelo radicalario se evidenció que las condiciones para la generación de radicales libres mediante la metodología de Suarez son suficientemente energéticas para que se lleve a cabo la ruptura homolítica. Sin embargo, fue necesario cambiar la estructura del precursor con el fin de evitar el ataque por parte del radical a la posición bencílica.

Para esto, se realizó una modificación en el sustrato precursor de radicales alcoxilo, donde se bloqueó la naturaleza radicalaria de la posición bencílica, al intercambiar el grupo protector

bencílico por un grupo benzoílo, que mantuvo la característica de aportar una región nucleofílica al precursor radicalario (**Esquema 28**).

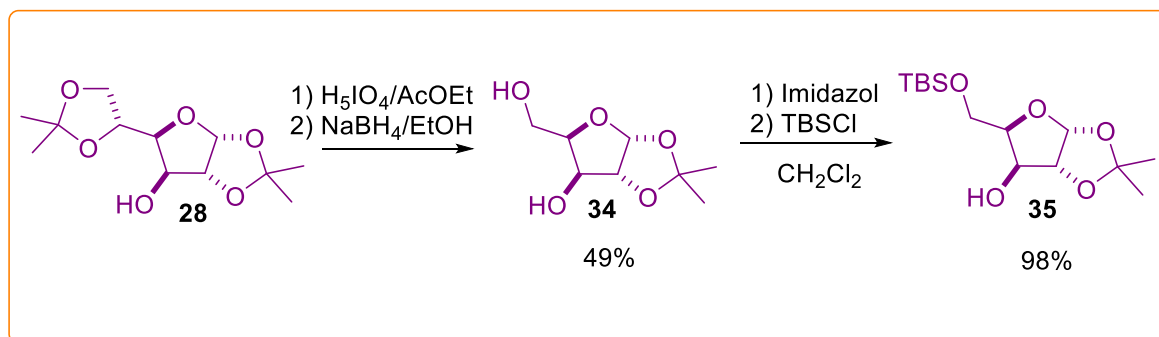


**Esquema 28.** Modificación de precursor radicalario **30**

En un primer intento para obtener el precursor radicalario **33**, se sometió la diacetona D-glucosa **28** a una reacción de hidrólisis-deshomologación en presencia de ácido peryódico y AcOEt anhidro como disolvente a temperatura ambiente para la obtención de la xilofuranosa **34**. El crudo de reacción se utilizó para la reacción de reducción con borohidruro de sodio en etanol como disolvente a 0 °C. Sin embargo, el compuesto de reducción **34** conseguido a través de únicamente dos reacciones, se obtuvo en un rendimiento del 49%. En ese momento una ruta alternativa para la obtención del precursor radicalario comenzó a planearse.

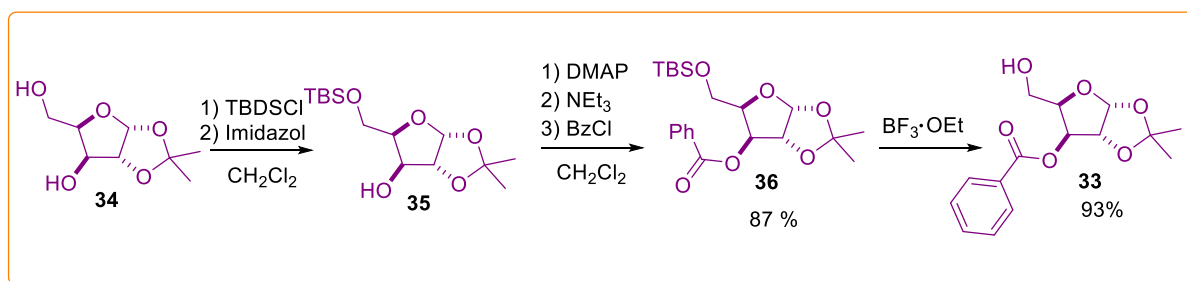
Mientras tanto, se aprovechó el compuesto **34** para continuar con la reacción de protección selectiva al grupo hidroxilo primario, de la ruta sintética propuesta en un principio.

Para esto, se hizo reaccionar el compuesto **34** con imidazol y cloruro de terbutilsilano (TBSCl) en cloruro de metileno anhidro como disolvente para la formación del compuesto protegido **35** en un rendimiento cuantitativo (**Esquema 29**).



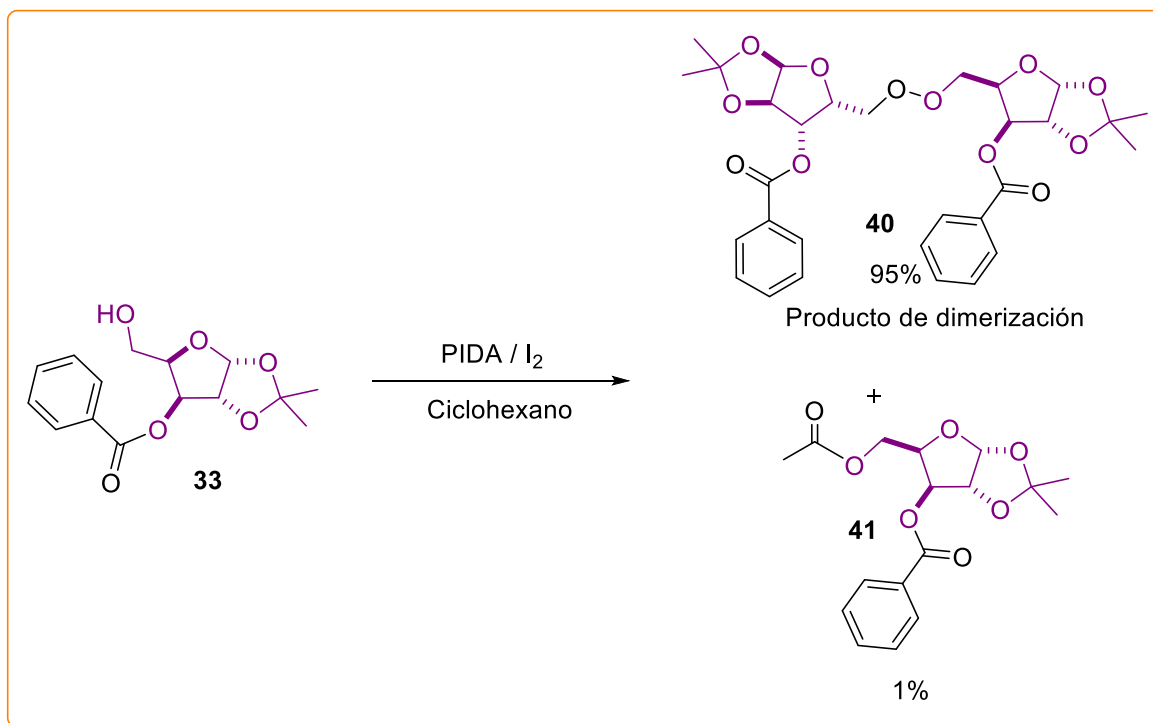
**Esquema 29.** Obtención del derivado de la xilofuranosa protegido **35**

Una vez protegido el alcohol primario del compuesto **34**, se procedió a la introducción del grupo benzoílo. Se utilizó dimetilaminopiridina (DMAP), trietilamina ( $\text{NEt}_3$ ) y cloruro de benzoílo en cloruro de metileno anhidro como disolvente a una temperatura de  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Estas condiciones permitieron la incorporación del fragmento benzoílico a la molécula en un rendimiento del 87% **36**. Lo único que restaba, era liberar el hidroxilo primario para la obtención del precursor de radicales. La reacción de desprotección se llevó a cabo utilizando dietil eterato de trifluoruro de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) en cloruro de metileno anhidro como disolvente a una temperatura de  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Condiciones que permitieron obtener el precursor radicalario **33** en un rendimiento del 93% (**Esquema 30**).



**Esquema 30.** Preparación del precursor radicalario **33**

Con la intención de promover el ataque del nucleófilo interno del derivado de xilofuranosa, al ion oxocarbenio generado tras la fragmentación del radical alcoxílo, se hizo reaccionar **33** bajo las condiciones de Suárez, sin embargo, en lugar de observar el producto de ciclación, o algún indicio de la desformilación, se obtuvo el producto de dimerización **40** y en menor cantidad el producto **41**. (**Esquema 31**).

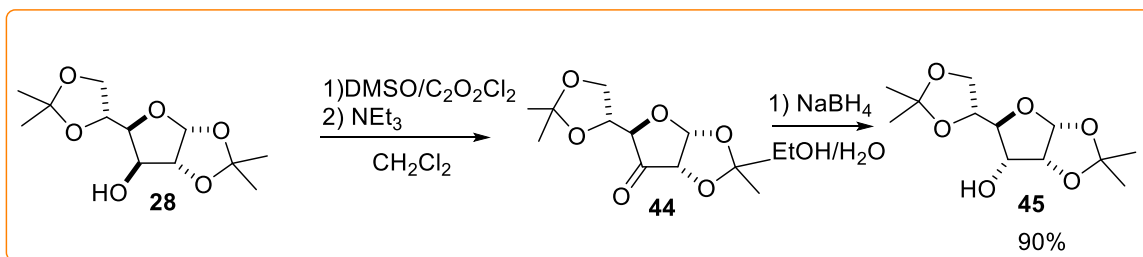


**Esquema 31.** Reacción tándem radicalaria del precursor **33** en condiciones de Suárez

En este punto, se diseñó un nuevo modelo radicalario con el objetivo de aplicar la secuencia radicalaria observada en la síntesis de precursores de pirrolidinas.

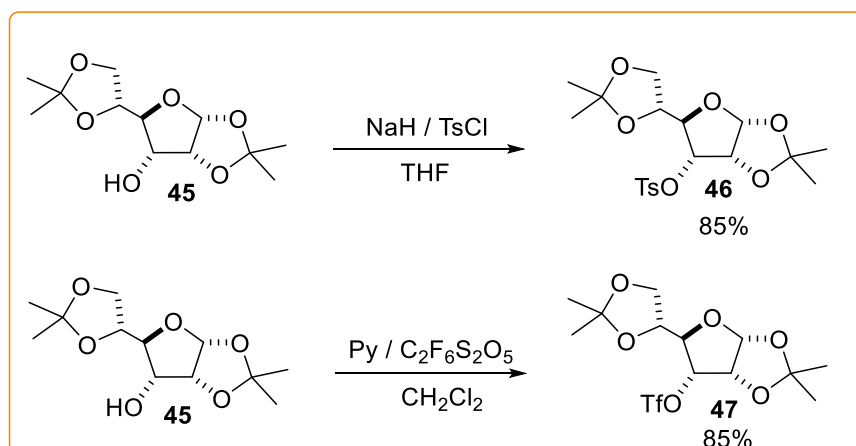
### Síntesis del precursor radicalario ftalimidico *N*-alilado **54**

A la diacetona D-glucosa **28** se sometió a condiciones de oxidación de Swern para la formación de la cetona **44**, misma que fue reducida empleando borohidruro de sodio para generar la alofuranosa **45** en rendimientos superiores al 90% (**Esquema 33**).



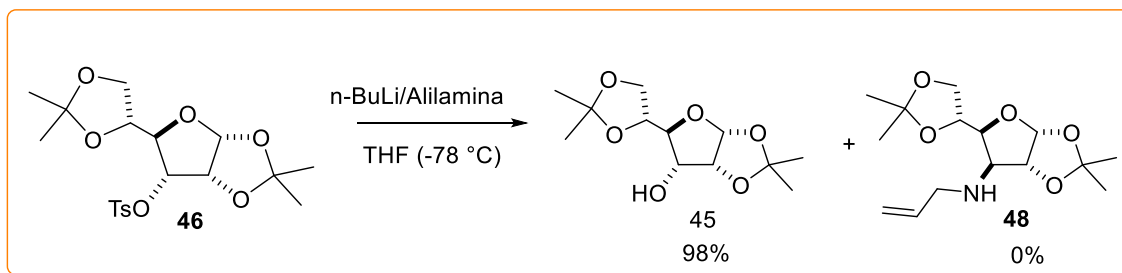
**Esquema 33.** Inversión de configuración de C3 de la diacetona D-glucosa

Una vez formada la alofuranosa **45**, se procedió entonces a la transformación del OH en C3 en un buen grupo saliente, generando el derivado tosilado de la alofuranosa **46** y el triflato **47**, derivado también de la alofuranosa (**Esquema 34**).



**Esquema 34.** Introducción de buen grupo saliente a hidroxilo de C3

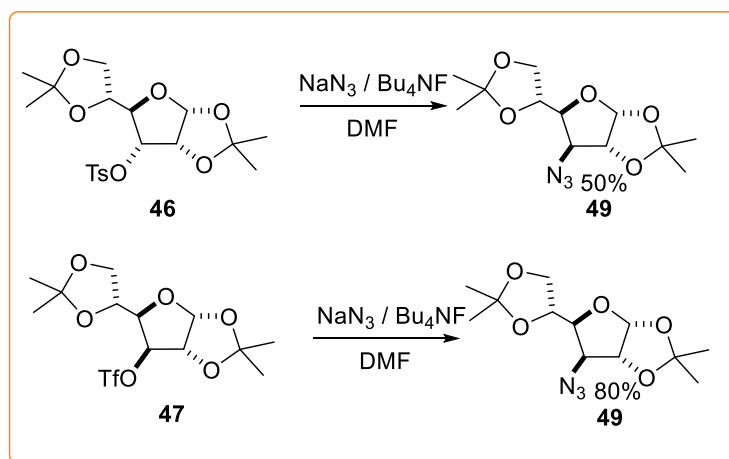
Se realizaron una serie de pruebas con la intención de obtener a la alil amina correspondiente vía una sustitución con el amiduro de la alilamina para la introducción directa de dicho grupo en C3 (**Esquema 35**).



**Esquema 35.** Introducción de alilamina en hidroxilo de C3

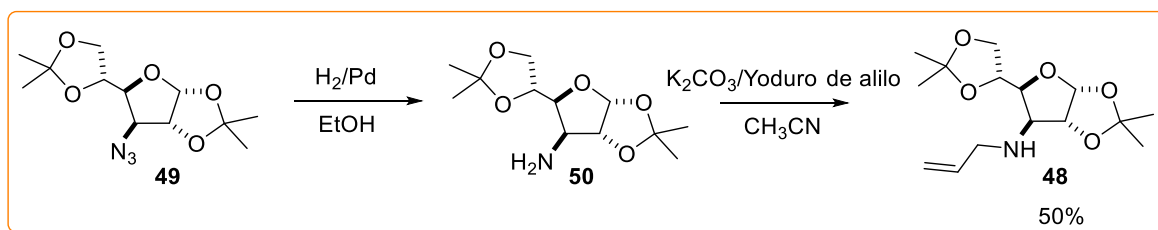
De las pruebas anteriores se obtuvo el producto desprotegido 45, y ningún indicio de la introducción de la alilamina.

Se utilizaron entonces ambos derivados 46 y 47 para la reacción de sustitución nucleofílica con la azida de sodio, ambas bajo las mismas condiciones de reacción para la incorporación del grupo azida en C3 y obtener de esta forma al compuesto 49 en rendimientos moderados del 50% a partir de 46 y del 80% a partir de 47 (**Esquema 36**).



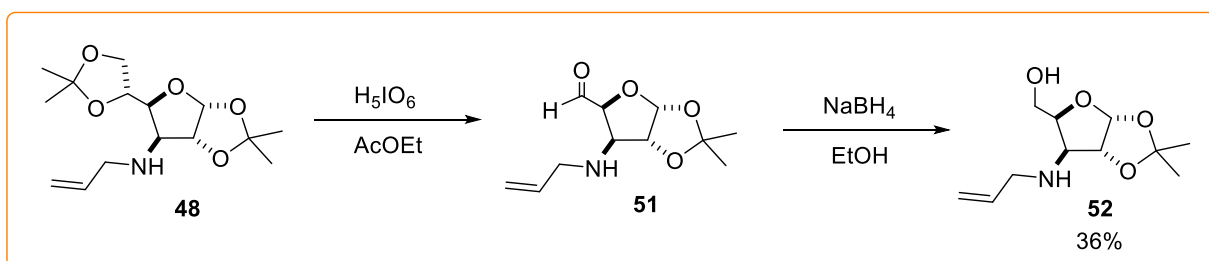
**Esquema 36.** Sustitución nucleofílica para incorporación del grupo azida sobre el derivado **46** y **47**

Se procedió a reducir mediante hidrogenación catalítica el grupo azida de C3 para la obtención de la amina primaria **50**, que sirvió de materia prima para en la preparación de la amina **48**, donde se utilizó yoduro de alilo y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  para la reacción de alilación sobre el nitrógeno unido a C3. Se obtuvo a la alilamina **48** en un rendimiento del 50% a partir de la azida **49** (**Esquema 37**).



**Esquema 37.** Reducción de azida e incorporación de alilamina

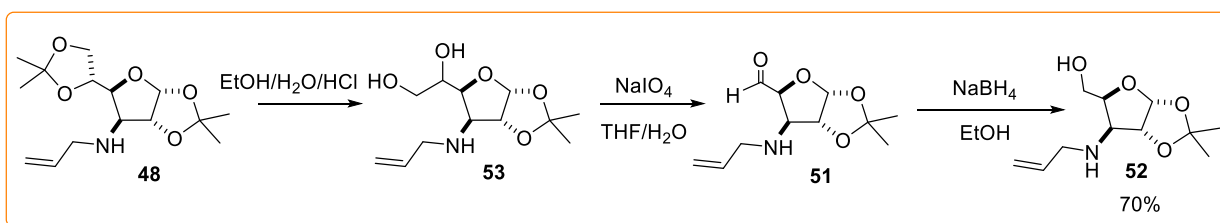
Una vez alilada la amina en C3, el compuesto **48** se sometió a una hidrólisis-deshomologación con ácido peryódico y la posterior reducción con borohidruro de sodio, estas condiciones permitieron funcionalizar selectivamente al isopropilideno C5,C6 para obtener el aminoalcohol **52** en un 36% de rendimiento (**Esquema 38**).



**Esquema 38.** Formación de aminoalcohol **52**

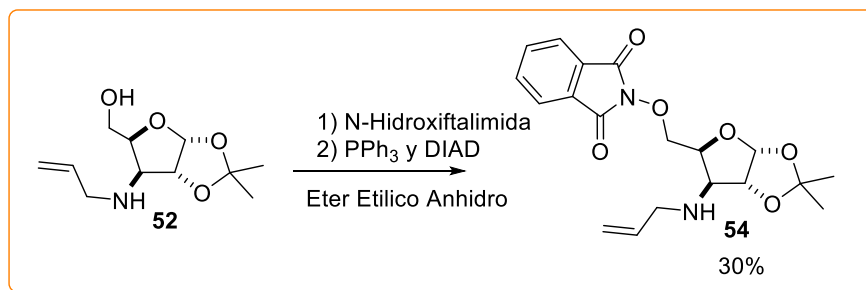
Debido al bajo rendimiento del aminoalcohol, se decidió probar otra metodología para la obtención del mismo.

Se hizo reaccionar la amina **48** con una mezcla de EtOH/H<sub>2</sub>O/HCl en proporciones de 75:24:1 respectivamente, durante 4 días; lo que condujo a la formación del diol **53** que después de ser neutralizado y extraído se sometió a reacción con peryodato de sodio en una mezcla de THF/H<sub>2</sub>O en una relación 1:1 para formar el aldehído **51**. Posteriormente se llevó a cabo una reducción con borohidruro de sodio para obtener finalmente el aminoalcohol **52** en un rendimiento más favorable del 70% a partir de **48** (**Esquema 39**). Cabe mencionar que los intermediarios **53** y **51** no fueron purificados pero si se confirmó su formación por espectroscopia de <sup>1</sup>H de RMN de los crudos de reacción



**Esquema 39.** Incorporación de hidrólisis ácida para obtención de aminoalcohol **52**

Una vez obtenido el aminoalcohol **52** se sometió a condiciones de Mitsunobu para la formación del precursor radicalario **54** en un rendimiento del 30% (**Esquema 40**).



**Esquema 40.** Reacción de Mitsunobu

### Reacción del precursor radicalario ftalimidico *N*-alilado **54**

Con el precursor de radicales libres **54** en nuestras manos, se realizó una serie de experimentos en condiciones radicalarias. Se probaron tres condiciones generales de radicales libres: a) condiciones de Suárez, donde se obtuvo al aminoalcohol **52** como producto de reacción, b) condiciones clásicas de radicales libres, a temperatura de reflujo, AICN como iniciador y varios propagadores y reductores, c) condiciones fotoredox, donde se utilizó un catalizador de

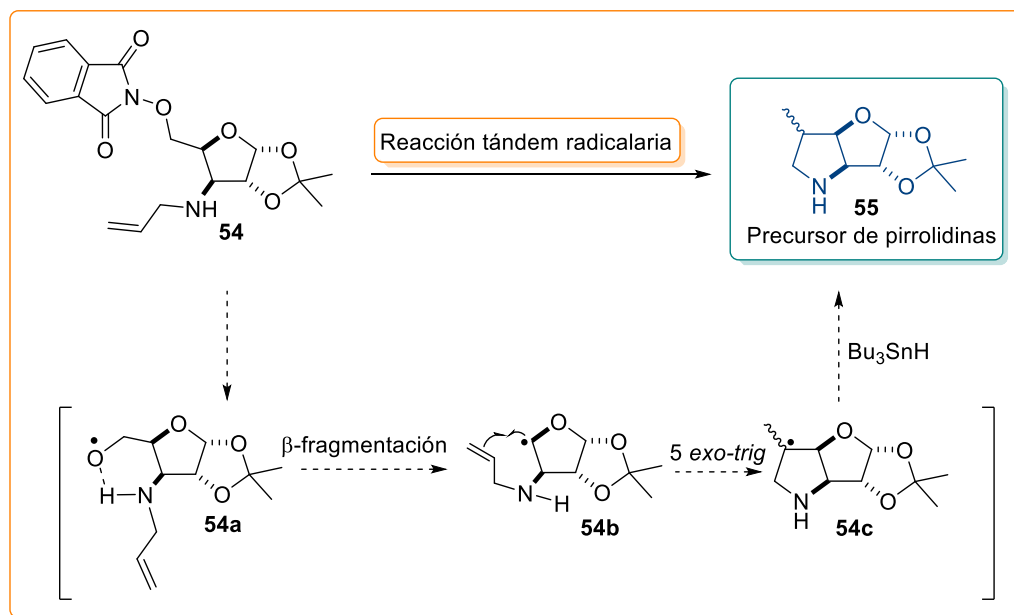
Iridio como iniciador activado con luz azul de LEDs y el éster de Hantzsch como reductor y propagador, los resultados se resumen en la siguiente tabla:

**Tabla 1.** Pruebas radicalarias sobre el precursor **54**

| Condiciones de Suarez        |   |   |                       |               |
|------------------------------|---|---|-----------------------|---------------|
| Entrada                      | Disolvente y temperatura                  | Iniciador                                 | Agente oxidante       | Producto      |
| 1                            | Cloroformo/ ta                            | Luz LED                                   | PIDA / I <sub>2</sub> | Aminoalcohol  |
| Condiciones clásicas         |   |   |                       |               |
| Entrada                      | Disolvente y temperatura                  | Iniciador                                 | Agente reductor       | Producto      |
| 2                            | Tolueno/ 90 °C                            | AICN                                      | Bu <sub>3</sub> SnH   | Aminoalcohol  |
| 3                            |   |   | TTMSS                 | Materia Prima |
| 4                            |   |   | Ph <sub>3</sub> SnH   | Materia Prima |
| Condiciones de fotoreducción |   |   |                       |               |
| Entrada                      | Disolvente y temperatura                  | Iniciador                                 | Agente reductor       | Producto      |
| 5                            | Tolueno/ 90 °C                            | Catalizador de Ir <sup>II</sup> /Luz LED  | Ester Hantzch         | Aminoalcohol  |
| 6                            | CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -THF / ta | Catalizador de Ru <sup>II</sup> / Luz LED | Ester Hantzch         | Aminoalcohol  |

\*En todas las pruebas realizadas, el agente iniciador utilizado fue el Catalizador de Ru<sup>II</sup>, Luz LED y el captador de radicales libres que se empleó fue el acrilato de metilo.

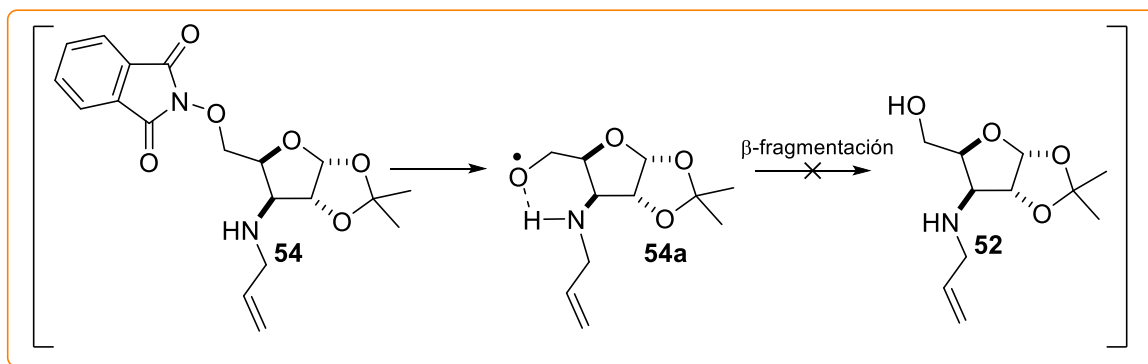
En estudios anteriores, se demostró que al utilizar condiciones clásicas de generación de radicales sobre derivados ftalimidicos, se generaban radicales alcoxílo **54a** que evolucionaban a un radical (**54b**) centrado en C4 a través de una desformilación. Con éste antecedente, se esperaba que al utilizar dichas condiciones se llegara hasta el radical centrado en carbono que una vez formado permitiría la ciclación intramolecular 5 *exo-trig* sobre el alilo interno del precursor para la generación del biciclo **55** (Esquema 41)



Esquema 41. Modelo radicalario para la obtención del biciclo heterocíclico **55**

No obstante, el resultado de las pruebas realizadas demostró que pese a la formación del radical alcoxílo, la ciclación intramolecular no se lleva a cabo. ¿Por qué razón en un sistema tan favorecido, donde existe la estabilización por puente de hidrógeno del radical formado, no se efectúa la ciclación sobre el nucleófilo interno del precursor?

Se propuso el siguiente modelo para explicar la obtención del producto de reducción **52**, como único compuesto de la reacción. (Esquema 42)



**Esquema 42.** Modelo propuesto de la formación de producto de reducción **52**

Al someter el precursor radicalario **54** a condiciones de reacción, lo suficientemente energéticas para la ruptura homolítica del enlace N-O, se forma un radical centrado en oxígeno que por su naturaleza y posición espacial, se estabiliza mediante una interacción entre el orbital somo del oxígeno y  $\sigma_{\text{H-N}}$ .<sup>31</sup> Ésta estabilización del radical permitió la migración 1-5 del átomo de hidrogeno, lo que termina el proceso radicalario en cadena y se impide la  $\beta$ -fragmentación. De esta manera proponemos que siempre que se genere el radical alcoxílo del precursor **54** se obtendrá sin lugar a dudas el producto de reducción **52** debido a que la velocidad de migración 1-5 de hidrógeno es mayor, a la velocidad de desformilación.

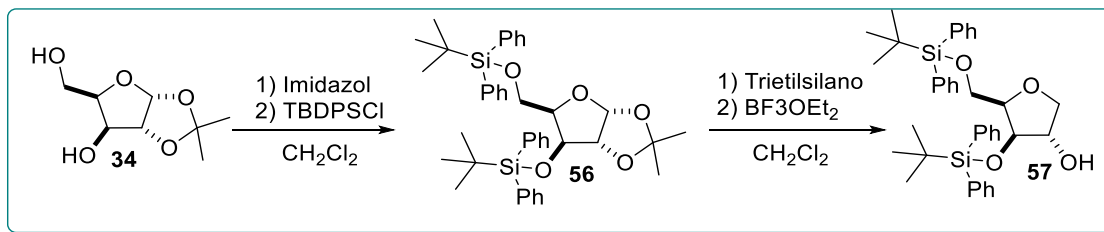
Con la información recabada de los experimentos efectuados, quedó de manifiesto que no son necesarias condiciones agrestes de reacción para promover la ruptura homolítica del enlace O-N en derivados ftalimídicos, como se puede observar en la entrada 1 y 5 de la tabla 1.

### **Evaluación de condiciones de extracción de H 1,5 sobre la posición anomérica de derivados de xilofuranosas**

#### **Preparación del precursor radicalario 60**

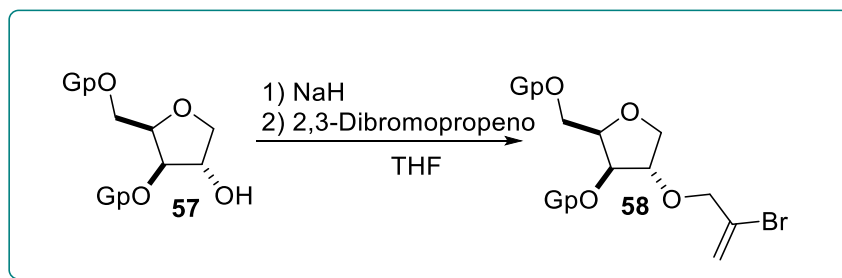
Partiendo de la xilofuranosa **34** se llevó a cabo una reacción de protección de los grupos hidroxilos libres en C3 y C5 con imidazol y cloruro de tertbutildifenil silano (TBDPSCI) en cloruro de metileno como disolvente. De la protección de los hidroxilos se obtuvo el compuesto **56** como un sólido blanco en un rendimiento superior al 90%. La protección se llevó a cabo con la finalidad de evitar bajos rendimientos en la reacción posterior de reducción en el carbono anomérico. Con los grupos hidroxilos de C3 y C5 protegidos (**56**) se procedió entonces a la reducción del grupo isopropilideno en C1, utilizando trietil silano como

nucleófilo, seguido de dietil eterato de trifluoruro de boro en cloruro de metileno obteniendo el compuesto **57** como un sólido blanco en un rendimiento del 70% (**Esquema 43**).



**Esquema 43.** Formación del producto disililado **57**

Con la finalidad de evaluar las condiciones para la reacción tándem radicalaria, se preparó un sustrato con un enlace susceptible al rompimiento homolítico, generado por las clásicas y agrestes condiciones para la formación de radicales libres. Se partió del compuesto **57** como materia prima para la alquilación con 2,3-dibromopropeno e hidruro de sodio como base en THF como disolvente, para obtener el compuesto alquilado **58** en un rendimiento del 80% (**Esquema 44**).

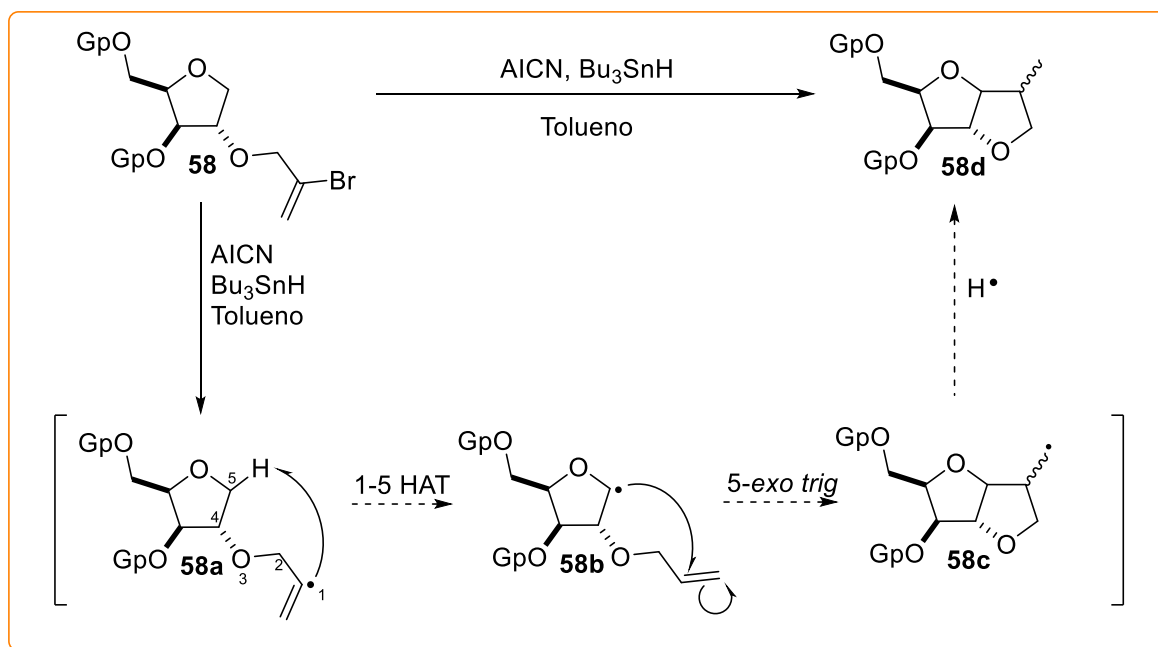


**Esquema 44.** Obtención del precursor radicalario **58**

### Reacción del precursor radicalario **60**

En el caso del compuesto **58**, no fue necesaria la desprotección de los hidroxilos para la posterior incorporación de la ftalimida en el hidroxilo primario, pues **58** por sí mismo contiene un enlace susceptible a una ruptura homolítica. Se planeó que al someter el precursor **58** en condiciones clásicas de generación de radicales libres, el enlace C-Br escindiría para dar lugar a un radical vinílico (**58a**) altamente reactivo, debido a la inestabilidad inherente de la naturaleza del radical que al estar perpendicular al orbital p puro de la insaturación, se impide su estabilización. Una vez formado el radical vinílico se llevaría a cabo una extracción 1-5 de hidrógeno que daría lugar a un radical centrado en carbono **58b**, el radical centrado en carbono **58b** evolucionaría hasta el intermediario bicíclico **58c** a través de una reacción de ciclación

intramolecular *5-exo trig* que se reduciría en el medio de reacción con el hidrógeno radical generado por el agente reductor (**Esquema 45**).

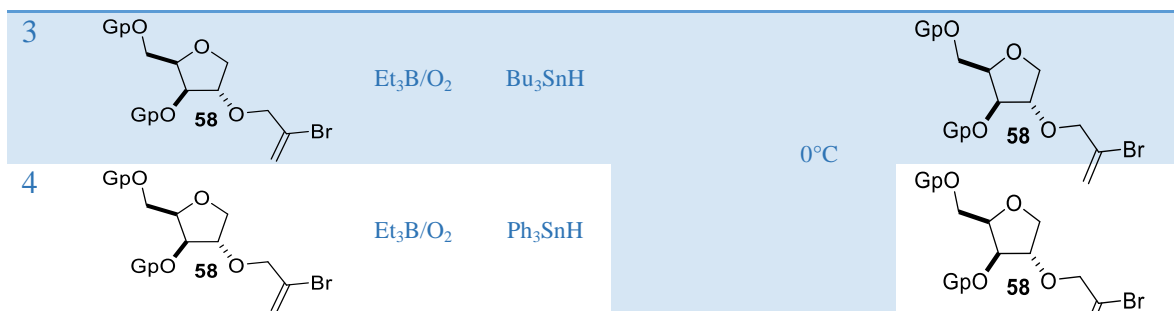


**Esquema 45.** Modelo de generación de estructura biciclica **58d** a partir de radical vinílico

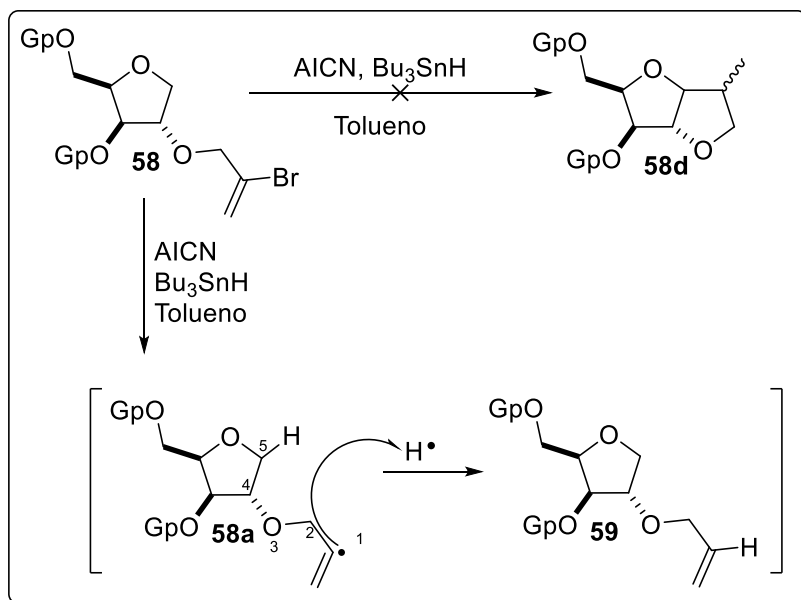
Nos dimos a la tarea de someter el compuesto **58** en condiciones radicalarias clásicas en donde a diferencia de las pruebas anteriores no generaría un radical alcoxilo, pero sí un radical vinílico altamente reactivo, que teniendo dos hidrógenos susceptibles a extracción, permitiría obtener finalmente el producto de ciclación. Con esto en mente se realizaron las siguientes pruebas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Condiciones clásicas de reacción para la generación de radicales libres a partir de **58**

| Exp | Materia Prima | Iniciador | Reductor            | Disolvente | Temperatura | Producto |
|-----|---------------|-----------|---------------------|------------|-------------|----------|
| 1   |               | AICN      | Bu <sub>3</sub> SnH | Tolueno    | Reflujo     |          |
| 2   |               | AICN      | TTMSS               |            |             |          |



Las condiciones del experimento 1, en donde se utilizó AICN como iniciador, Bu<sub>3</sub>SnH como reductor y tolueno anhidro como disolvente a temperatura de reflujo, nos permitieron obtener el producto de reducción **59**. La presencia de dicho compuesto nos indicó la formación del radical vinílico **58a** (Esquema 45) que antes de preferir la 1-5 HAT, se redujo en el medio de reacción para dar lugar a **59** (Esquema 46). Con base en ese resultado proponemos que la reducción del radical vinílico **58a** es más rápida que la extracción 1-5 del hidrógeno anomérico (1,5-HAT). La reducción del hidrógeno vinílico se debe posiblemente a la alta capacidad de donación de radical hidrógeno por parte del hidruro de tributil estaño.



Esquema 46. Modelo propuesto para explicar formación de producto de reducción **59**

De las pruebas realizadas sobre el precursor radicalario **58**, se hicieron las siguientes observaciones:

- 1) Las condiciones empleadas en el experimento 1 de la tabla 2 donde se utilizó AICN como iniciador, Bu<sub>3</sub>SnH como agente reductor y tolueno anhidro como disolvente, permitieron la

formación del radical vinílico. Sin embargo, una vez formado el radical vinílico se redujo en el medio de reacción por acción del agente reductor utilizado. Debido a que el  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  tiene la capacidad de donar el hidrógeno radical a una velocidad que impide la ciclación buscada, se propuso cambiar el donador de hidrógeno por uno más suave.

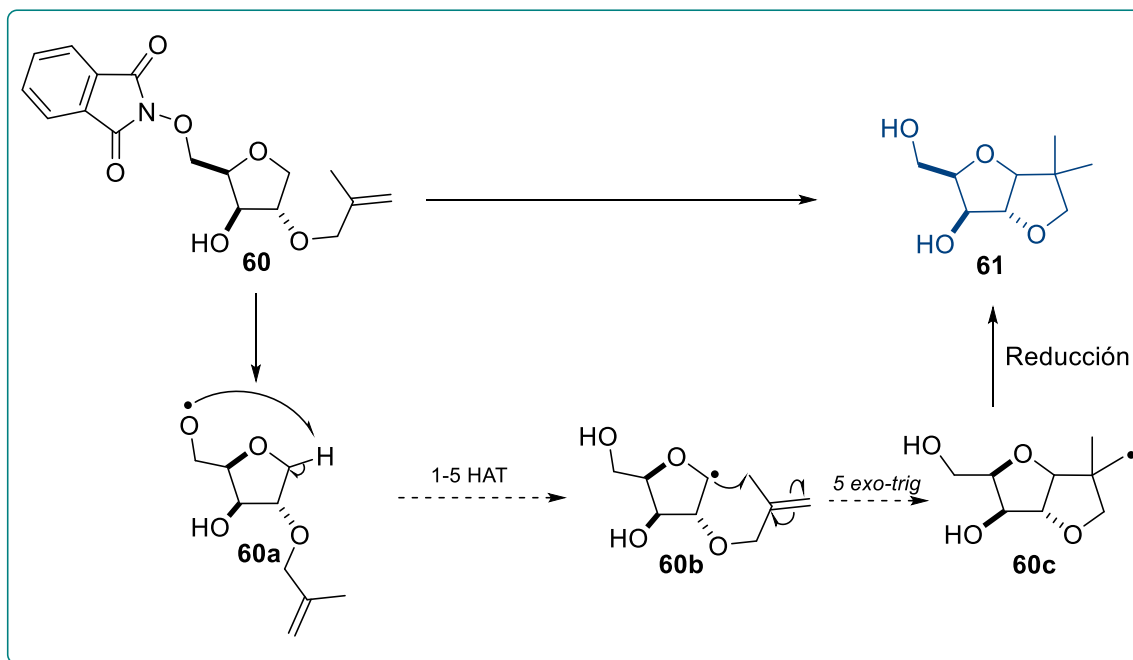
- 2) En las condiciones utilizadas del experimento **2** se cambió el agente reductor, en lugar de utilizar  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , que cuenta con mayor velocidad de donación de hidrógeno radical, se utilizó tris(trimetil)silililano como donador de hidrógeno radical. Se mantuvo el mismo agente iniciador, el disolvente y la temperatura. Desafortunadamente, estas condiciones no fueron suficientemente energéticas para generar el radical vinílico, pues en el crudo de reacción sólo se pudo observar materia prima.
- 3) Debido a que el TTMSS, no fue capaz de generar el radical vinílico, volvimos a utilizar el  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  como agente reductor, pero ahora se utilizó  $\text{Et}_3\text{B} / \text{O}_2$  en tolueno a  $0^\circ\text{C}$ , con la intención de promover la donación del hidrógeno radical a una menor velocidad, sin embargo el  $\text{Et}_3\text{B}$  no fue capaz de generar el radical vinílico y del experimento **3** se obtuvo únicamente materia prima.
- 4) Mantuvimos el agente iniciador de la entrada **3**, y cambiamos el agente reductor por  $\text{Ph}_3\text{SnH}$ , sin embargo no hubo indicios de la formación del radical vinílico. En el crudo de reacción sólo se pudo observar el juego de señales correspondiente a la materia prima.

Con base en estos resultados podemos sugerir que el hidruro de tributil estaño en presencia de AICN y temperaturas de reflujo del tolueno, es capaz de generar radicales vinílicos a partir del precursor radicalario **60**, sin embargo, la velocidad de donación de hidrógeno radical del  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  bajo estas condiciones es muy rápida, lo que impide la formación del radical anomérico y por ende, la subsecuente ciclación intramolecular. El  $\text{Et}_3\text{B}$  como iniciador no es eficaz en la generación de especies radicalarias bajo las condiciones utilizadas en las entradas **3** y **4** de la tabla 2.

### Preparación del precursor **60**

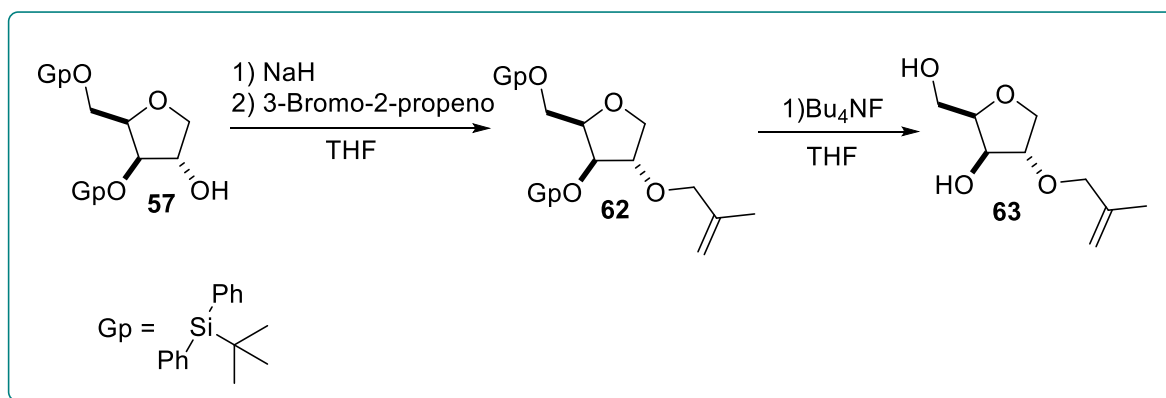
Con base en la información recabada de las pruebas radicalarias para la formación de intermediarios radicalarios en las posiciones 1,2 del precursor **58**, procedimos a diseñar un nuevo precursor que permitiría la formación de un heterociclo de cinco miembros fusionado al anillo de la furanosa. La estrategia que consideramos podría tener éxito, fue la formación de un radical centrado en O unido a C5 del carbohidrato, generado a partir del precursor

ftalimidico **60**, el cual que llevaría a cabo una extracción 1,5-HAT sobre el carbono anomérico **60b**, posteriormente este radical evolucionaría vía una ciclación 5-*exotrig* para generar el producto bicíclico **61**, después de la reducción con el radical hidrógeno formado en el curso de la reacción (**Esquema 47**).



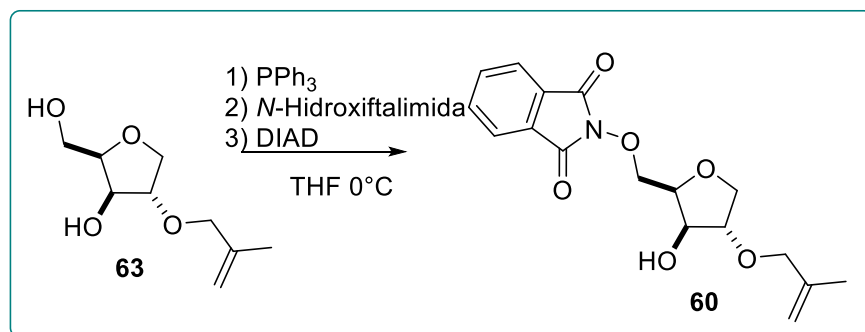
**Esquema 47.** Propuesta sintética para formación del biciclo **61**

La formación del precursor **60** se llevó a cabo a partir de una reacción de alilación sobre el hidroxilo libre de **57**, que se hizo reaccionar con hidruro de sodio, 3-bromo-2-propeno y THF como disolvente, obteniendo el compuesto alilado **62** como un líquido amarillo en un rendimiento del 70%. Posteriormente se sometió a condiciones de desprotección de los grupos hidroxilo con fluoruro de tetrabutil amonio ( $\text{Bu}_4\text{NF}$ ) para generar el sustrato **63** en un rendimiento del 60% (**Esquema 48**).



Esquema 48. Formación del producto desprotegido **63**

La desprotección de los grupos hidroxilos se realizó con la finalidad de preparar el precursor de radicales libres **60**. Habiendo sintetizado y caracterizado el compuesto **63**, nos valimos de la diferencia de reactividad entre los hidroxilos primario y secundario, para incorporar de manera selectiva en el hidroxilo primario la ftalimida mediante una reacción de Mitsunobu. Se hizo reaccionar al compuesto **63** en presencia de trifetil fosfina ( $\text{PPh}_3$ ), *N*-hidroxiftalimida, dietil azodicarboxilato (DIAD) en THF anhidro generando el precursor radicalario **60** como un líquido amarillo en un rendimiento del 70% (Esquema 49).

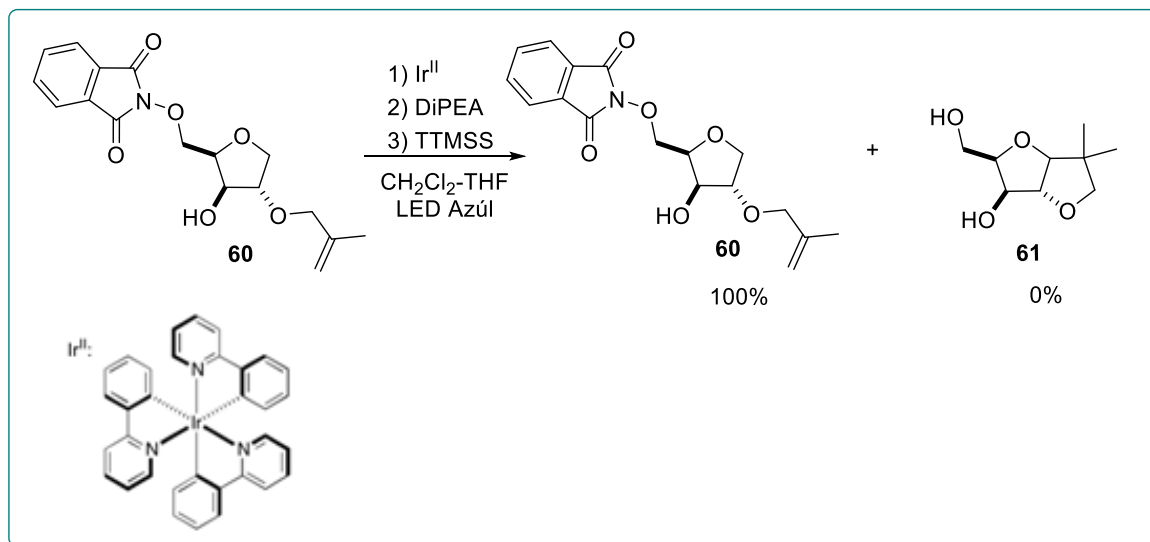


Esquema 49. Formación del precursor radicalario **60**

### Reacción del precursor **60**

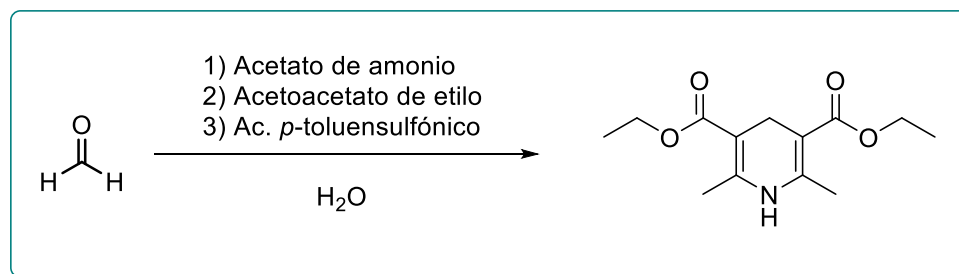
Como ya se demostró anteriormente, la formación de radical hidroxilo en C5 a temperaturas de reflujo generaría la descarboxilación y por tanto la formación del radical en C4, por esta razón se consideró la formación del radical alcóxilo a temperatura ambiente. La fotoreducción es una metodología innovadora para la formación de radicales libres en ausencia de estaño y a temperatura ambiente. Usando esta técnica hicimos reaccionar al compuesto **60** con un catalizador de iridio y tris(trimetil)sililo silano como reductor y diisopropil etil amina (DiPEA) en

una mezcla THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, la mezcla de reacción se sometió a una fuente de luz azul generada con una lámpara de LEDs. El análisis del crudo de reacción presentó señales que correspondían a la materia prima **60** (**Esquema 50**).



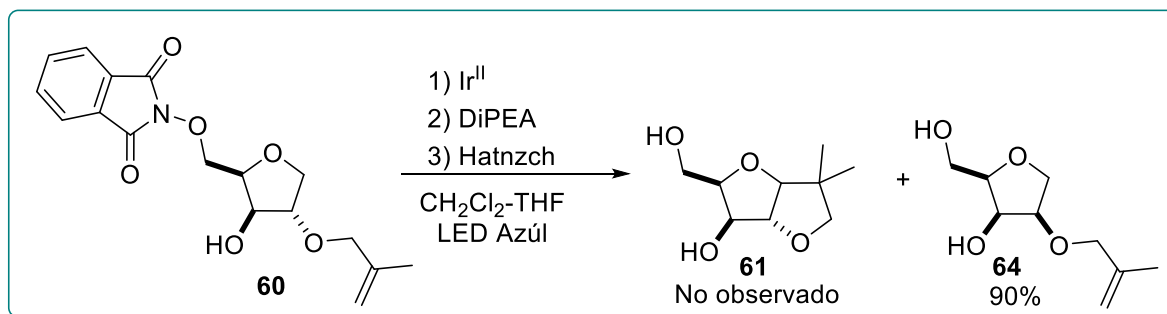
**Esquema 50.** Reacción tándem radicalaria del precursor **60** bajo condiciones de fotoreducción

Con esta información sometimos al compuesto **60** en las mismas condiciones de reacción, pero cambiando el grupo reductor. En este caso se usó al éster de Hantzch, catalizador de Iridio, DiPEA y la luz azul generada con una lámpara de LEDs. El éster de Hantzch se sintetizó a partir de formaldehído, acetoacetato de amonio, acetoacetato de etilo y ácido p-toluensulfónico como catalizador (**Esquema 51**).



**Esquema 51.** Síntesis del éster Hantzch

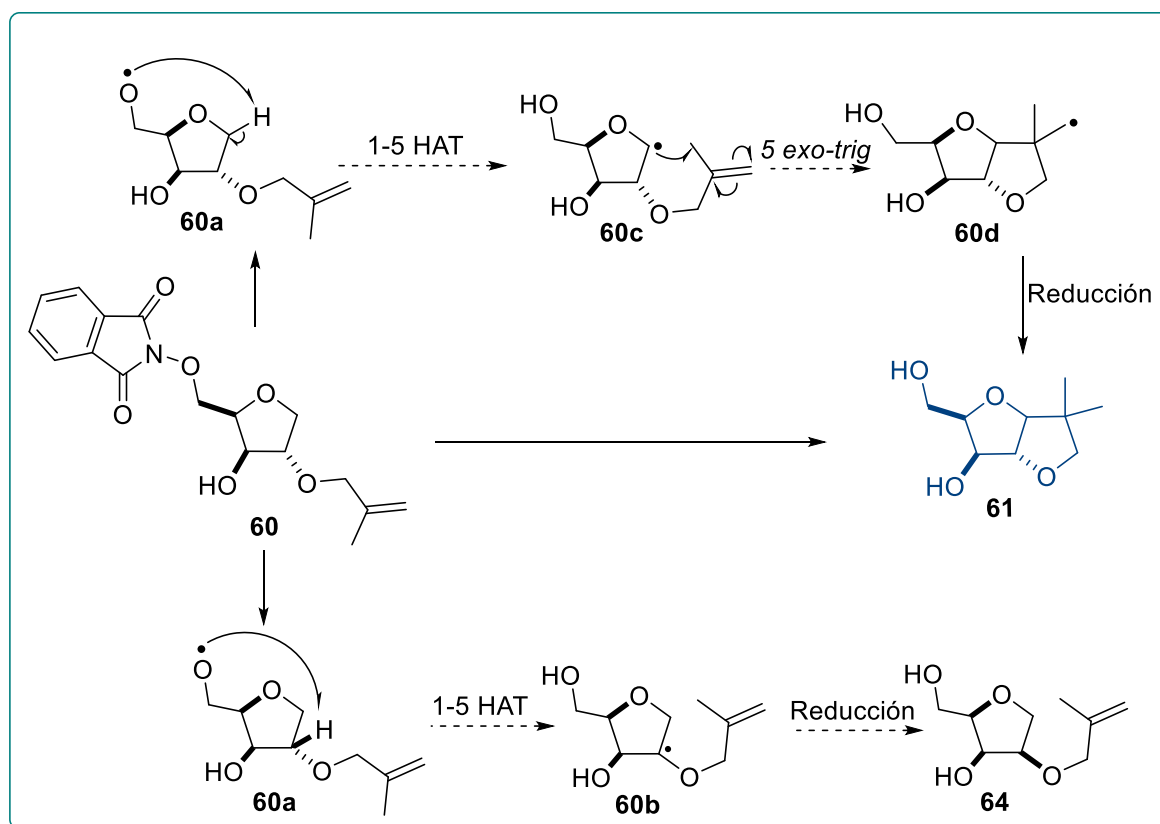
Desafortunadamente, al hacer reaccionar al compuesto **60** en las condiciones antes mencionadas se observó únicamente al compuesto **64** después de la purificación cromatográfica (**Esquema 52**).



**Esquema 52.** Obtención del producto de epimerización **66**

Estas condiciones permitieron la formación del radical alcoxilo **60a**, se esperaba que este radical llevara a cabo una extracción de hidrógeno (1-5HAT) sobre el grupo metileno y se formara el intermediario radicalario **60c**. Este radical llevaría a cabo una reacción de ciclación intramolecular *5-exo trig* sobre la olefina y después de la reducción radicalaria con el éster de Hantzsch se formaría el compuesto bicíclico **61**.

Como se puede observar, la estructura del compuesto **64** es un epímero del compuesto **63**. Con base en esto proponemos que la epimerización del compuesto **60** es evidencia de la formación del radical **60a** en condiciones fotoquímicas. Posteriormente se llevó a cabo una 1-5 HAT para formar el radical **60b**. Las condiciones reductoras del medio de reacción generaron la formación del compuesto **64** (**Esquema 53**).



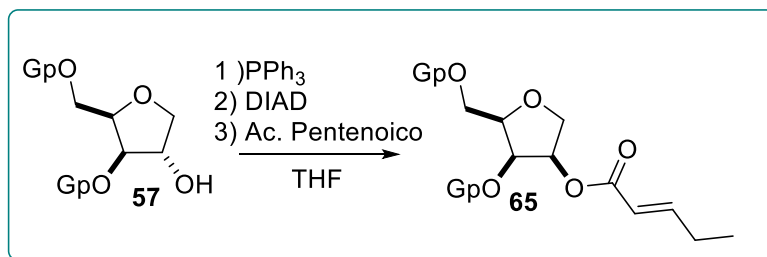
**Esquema 53.** Modelo propuesto para explicar la formación del producto de epimerización **64**

La preferencia de formación del radical **60b** sobre el radical **60c** se debe probablemente a la estabilidad que presentan. Como se observa en el **Esquema 53** el radical **60b** se encuentra  $\alpha$  a un oxígeno y además es un radical terciario, el radical esperado **60c** se encuentra  $\alpha$  a un oxígeno, sin embargo es un radical secundario, lo que le confiere menos estabilidad.

Alentados por la evidencia que muestra la formación del radical alcoxilo **60a** en condiciones fotoquímicas y que este radical sí puede llevar a cabo una extracción de hidrógeno 1-5 HAT, nos propusimos evitar la extracción del hidrógeno de C3 del furano que se encuentra *cis* al radical alcoxilo y que genera al intermediario radicalario más estable **60b**. La estrategia planteada consistió en formar un sustrato con el hidrógeno en C3 del furano *trans* al radical alcoxilo.

Para esto, el compuesto **57** se sometió a condiciones de Mitsunobu con el propósito de llevar a cabo la inversión de configuración de C3 y formar el compuesto **65**. Se hizo reaccionar el sustrato **57** con trifenil fosfina, DIAD y ácido pentenoico como nucleófilo en THF anhidro

como disolvente, generando el producto **67** como un sólido blanco en un rendimiento del 50% (Esquema 54).



Esquema 54. Preparación del sustrato **65**

## Conclusiones

- Es posible llevar a cabo la formación del radical alcoxílo sobre derivados de xilofuranosa bajo condiciones de Suárez, más no así, la ciclación intramolecular, debido a que la velocidad de migración de hidrógeno es mayor a la velocidad de desformilación, lo que nos condujo a la obtención del compuesto **32**.
- Los derivados ftalimídicos de la xilofuranosa generan radicales alcoxílo que evolucionan hasta productos de desformilación **43**.
- Siempre que se genere el radical alcoxílo del precursor **54** se obtendrá sin lugar a dudas el producto de reducción **52** debido a que la velocidad de migración 1-5 de hidrógeno es mayor, a la velocidad de desformilación.
- La reducción del radical vinílico **58a** es más rápida que la extracción 1-5 del hidrógeno anomérico (1,5-HAT). La reducción del hidrógeno vinílico se debe posiblemente a la alta capacidad de donación de radical hidrógeno por parte del hidruro de tributil estaño.
- El hidruro de tributil estaño en presencia de AICN y temperaturas de reflujo del tolueno, es capaz de generar radicales vinílicos a partir del precursor radicalario **58**, sin embargo, la velocidad de donación de hidrogeno radical del  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  bajo estas condiciones es muy rápida, lo que impide la formación del radical anomérico y por ende, la subsecuente ciclación intramolecular.
- La formación del radical alcoxílo **60a** es posible en condiciones fotoquímicas y este radical sí puede llevar a cabo una extracción de hidrógeno 1-5 HAT.
- Actualmente, nos encontramos trabajando en la mejora de los rendimientos de reacción del compuesto con inversión en C3 del furano para obtener en cantidades suficientes el precursor radicalario que nos permita realizar las pruebas necesarias para la obtención de la lactona *cis* fusionada a furano.

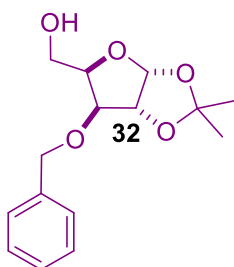
## Sección experimental

### Generalidades

Las reacciones se llevaron a cabo al interior de campanas de extracción en atmósfera de argón y aquellas cuyas condiciones requirieron el uso de disolventes anhidros para su realización se efectuaron utilizando disolventes previamente tratados según procedimientos estándar. Los procedimientos para el monitoreo de las reacciones comprendieron el uso de cromatografía en capa fina y reveladores como yodo, molibdato de amonio, p-anisaldehído, y luz UV. Las técnicas utilizadas para el aislamiento de los productos obtenidos incluyen cromatografía en columna y placa preparativa, donde se utilizó gel de sílice como fase estacionaria y mezcla de disolventes de distintas polaridades como fase móvil, cristalización a bajas temperaturas aprovechando la velocidad de solubilización de los compuestos en una variedad de disolventes inmiscibles entre sí.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron utilizando un espectrómetro Varian de RMN de 300 MHz, usando cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ), metanol deuterado ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) o agua deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ) como disolventes y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

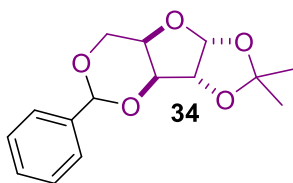
Las constantes de acoplamiento se expresan como J con magnitudes en Hz y la multiplicidad de señales se abrevió de la siguiente manera (s) señales simples, (d) señales dobles, (dd) doble de dobles, (m) múltiples, (t) triples, (dm) doble de múltiples.



En un matraz provisto de agitador magnético se pesaron 0.5 g (0.002 mol) de diacetona D-glucosa **29**, 0.07 g (0.0029 mol) de hidruro de sodio y se disolvió todo en dimetilformamida. A la mezcla de reacción se adicionaron 0.25 mL (0.002 mol) de bromuro de bencilo y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez detenida la reacción se realizaron extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó el disolvente y se secó a vacío, el crudo de reacción se utilizó para la siguiente reacción de hidrolisis deshomologación en donde se utilizaron 0.43 g (0.0018 mol) de ácido peryódico y acetato de etilo como disolvente. La mezcla de reacción permaneció en agitación durante dos horas, posteriormente se extrajo con acetato de etilo y agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se utilizó como materia prima para la reacción de reducción con 0.110 g (0.002 mol) de borohidruro de sodio en etanol como disolvente a 0 °C con agitación durante 2 horas. Tiempo tras el cual se finalizó la reacción al agregar agua y extraer con acetato de etilo. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica de donde se obtuvo el compuesto en un rendimiento del 70% como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.25-7.42 (m, 5H), 5.98 (d, 1H), 4.72 (d, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.25-4.3 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.81-3.97 (dq, 2H, *J* = 8.1, 5.1, 4.8Hz), 1.45 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

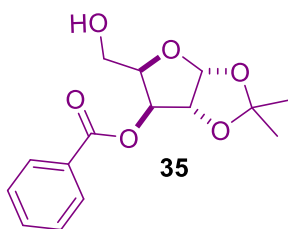
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 138.2, 124.7, 111.5, 105.7, 83.4, 81.2, 72.5, 61.3, 27.9.



En un matraz provisto con agitador magnético se pesaron 66 mg del precursor radicalario **32**, 126 mg (0.0004 mol) de yodo en hojuelas y 160 mg (0.0004 mol) de diacetoxiyodobenceno. Se disolvió todo en cloruro de metileno, se adaptó un condensador vertical y se desgaseó utilizando argón para desplazar el oxígeno del interior del matraz. Posteriormente se llevó a agitación y se le irradió luz utilizando una lámpara de tungsteno. Se dejó en agitación y en presencia de la luz durante una hora. Después de comprobar la desaparición de la materia prima por CCF se retiró la fuente luminosa, se agregó una solución saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó en columna cromatográfica, de donde se obtuvo el compuesto ciclado como un líquido aceitoso translucido en un rendimiento del 98%.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.45-7.48(m, 2H), 7.33-7.37 (m, 3H), 6.07 (d, 1H,  $J = 3.9\text{Hz}$ ), 5.45 (s, 1H), 4.64 (d, 1H,  $J = 3.6\text{Hz}$ ), 4.43-4.41 (m, 1H), 4.16- 4.11 (m, 2H), 1.49 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

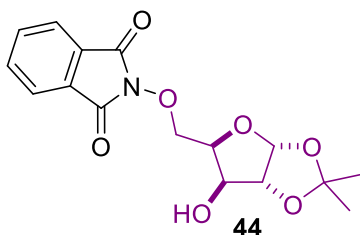
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 137.4, 129.0, 128.1, 126.0, 111.7, 105.6, 99.2, 83.8, 78.9, 72.1, 66.7, 29.6, 26.6.



En un matraz provisto con agitador magnético, se pesó 1 g (0.005 mol) de xilofuranosa **36**, 1.7 g (0.011 mol) de cloruro de terbutilsilano y 770 mg (0.011 mol) de imidazol. Se disolvió todo en cloruro de metileno anhidro y se dejó agitar durante 2 horas. Después de ese tiempo se agrega agua y se extrae con cloruro de metileno. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó el disolvente a presión reducida y se realizó un percolado con gel de sílice para retirar el exceso de reactivo. El compuesto obtenido se utilizó como materia prima para la reacción de benzoilación, donde se pesaron 140 mg (0.0011 mol) de dimetilaminopiridina con la materia prima, se disolvió en cloruro de metileno a 0°C y se adicionaron 7.8 mL (0.055 mol) de trietilamina y 1.94 mL (0.016mol) de cloruro de benzoílo. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se agregó agua y se extrajo bajo procedimientos estandarizados con cloruro de metileno. El crudo de reacción fue filtrado en gel de sílice para retirar impurezas y se utilizó el crudo de reacción como materia prima para la reacción de desprotección donde se utilizaron 0.04 mL (0.00028 mol) de dietileterato de trifluoruro de boro en cloruro de metileno como disolvente. La reacción se deja agitar durante 90 minutos y posterior a ese tiempo se agrega agua y se extrae con cloruro de metileno bajo procedimientos estandarizados. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica de donde se obtuvo un líquido translucido en un rendimiento del 87%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.25-7.42 (m, 5H), 5.98 (d, 1H), 4.63 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 4.5 (d, 1H), 4.25-4.3 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.81-3.97 (dq, 1H, *J* = 8.1, 5.1, 4.8Hz), 1.45 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

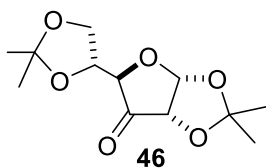
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 167.36, 138.2, 124.7, 111.5, 105.7, 83.4, 81.2, 72.5, 61.3, 27.9.



En un matraz provisto de agitador magnético se pesan 510 mg (0.002 mol) de xilofuranosa **36**, 1.26 g (0.004 mol) de trifenilfosfina y 1.09 g (0.0066 mol) de *N*-hidroxiftalimida, se disolvió todo en tetrahidrofurano anhidro y se llevó a agitación a 0°C y se agregó 0.94 mL (0.004 mol) de diisopropilazodicarboxilato. Se dejó agitar durante 10 horas y después se agregó agua y se extrajo con cloruro de metileno bajo procedimientos estandarizados. El crudo de reacción se cristalizó con éter etílico anhidro a -78 °C para retirar el exceso de óxido de trifenil fosfina. El crudo resultante se purificó en columna cromatográfica de donde se obtuvo un sólido blanco en un rendimiento del 60%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.85-7.76 (m, 4H), 5.92 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 4.62 (d, 1H, *J* = 2.7Hz), 4.6 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.378 (dd, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

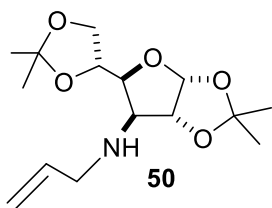
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 163.5, 134.9, 123.6, 111.8, 104.9, 84.9, 77.4, 74.9, 26.7, 26.1.



En un matraz de 250 ml provisto de un agitador magnético se pesaron 5.5g (0.021 mol) de diacetona D-glucosa **29** diluida en 200 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> grado reactivo, se agitó durante 5 minutos esperando que se disolviera en su totalidad la materia prima. Posteriormente se colocó el matraz en una parrilla de agitación y con ayuda de un baño de hielo seco se alcanzó una temperatura de -78 °C. Se adicionaron 5.5 mL (0.063 mol) de cloruro de oxalilo (COCl)<sub>2</sub> y después 9.0 mL (0.126 mol) de dimetil sulfoxido (DMSO). Se dejó en agitación durante 2 horas. Después se añadieron 21.9 mL (0.158 mol) de trietilamina (Et<sub>3</sub>N) y la reacción continuó por otras 2 horas. Una vez detenida la reacción se evaporó el disolvente y se filtró el clorhidrato de trietilamina utilizando un embudo de filtro de vidrio poroso y acetato de etilo. Se purificó por columna cromatográfica obteniendo un sólido blanco 5.09 g (92.5% de rendimiento) con pf de 69 °C.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 6.14 (d, 1H, *J* = 4.2Hz), 4.39 (d, 1H, *J* = 3.15 Hz), 4.36 (s, 2H), 4.03(d, 2H, *J* = 8.1Hz), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 6H).

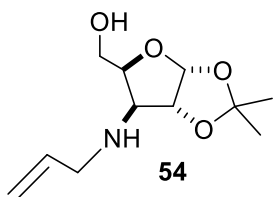
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 208.1, 136.2, 116.1, 111.3, 109.3, 104.9, 83.4, 81.0, 72.7, 68.0, 63.1, 50.1, 26.8, 26.7, 26.1, 25.2.



En un matraz de 100 mL se colocaron 2 g (0.07 mol) de la alofuranosa **47** y se le adicionaron 30 mL de cloruro de metileno para disolver la materia prima, se llevó a una temperatura de -10 °C y se sometió a agitación a esa temperatura se adicionaron 0.68 mL (0.0005 mol) de piridina y 1.55 mL (0.009 mol) de anhídrido trifluorometansulfónico, se dejó agitando durante 50 minutos, transcurrido ese tiempo se filtra y los sólidos resultantes se lavan con cloruro de metileno, se evapora el disolvente y se utiliza como materia prima para la reacción subsecuente. En ese mismo matraz se adicionaron 1.48 g (0.023 mol) de azida de sodio y se disolvió en dimetilformamida anhidra, se adaptó un condensador vertical para sistema de reflujo y se adicionaron 3.84 mL (0.003 mol) de fluoruro de tetrabutilamonio, la reacción permaneció en agitación y a temperatura de reflujo durante 6 horas. Después se realizaron extracciones con hexano y acetato de etilo, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se filtró en una columna de vidrio con gel de sílice para retirar el exceso de dimetilformamida. El producto resultante se utilizó como crudo de reacción para la reacción de reducción del grupo azida, donde se utilizó PdOH al 15% en peso, e hidrógeno en etanol como disolvente, todo dentro del hidrogenador. El crudo obtenido de la hidrogenación se sometió a 512 mg (0.003 mol) de carbonato de potasio y .25 mL (0.002 mol) de yoduro de alilo en acetonitrilo como disolvente. Se dejó en agitación a ta durante 20 horas. Transcurrido ese tiempo se agregó agua destilada y se precedió a extraer bajo procedimientos estándar. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica de donde se obtuvo un jarabe color café 4.2 g (73.7% de rendimiento).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 5.9 (m, 1H), 5.8 (d, 1H, *J* = 2.4Hz), 5.25 (dd, 1H, *J* = 17.4, 1.8), 5.13 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.5Hz), 4.5 (d, 1H, *J* = 3.6Hz), 4.2 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.34 m, 4H), 1.5 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

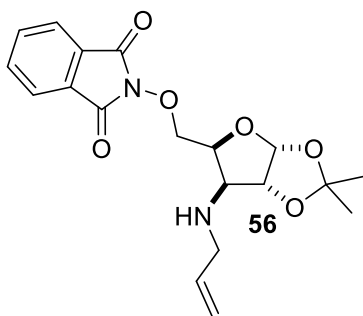
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 136.2, 116.1, 111.3, 109.3, 104.9, 83.4, 81.0, 72.7, 68.0, 63.1, 50.1, 26.8, 26.7, 26.1, 25.2.



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 1.5 g (0.010 mol) del compuesto **50** y 60 mL de una solución de etanol/agua/ácido clorhídrico en una proporción 70/29/1 respectivamente. Se dejó en agitación a ta durante 3 días, posteriormente se neutralizó la mezcla de reacción con carbonato de sodio hasta un pH = 9 y se extrajo con acetato de etilo exhaustivamente bajo procedimientos estándar. El compuesto obtenido se utilizó como crudo de reacción al que se le agregó una mezcla de disolventes THF:agua en una proporción 1:1 y 713 mg (0.003 mol) de periodato de sodio. Se dejó agitar durante 30 minutos y se procedió a llevar la mezcla de reacción hasta un pH = 9 con carbonato de sodio. Se extrajo bajo procedimientos estandarizados y se utilizó como crudo de reacción para la reacción de reducción con 540 mg (0.014 mol) de borohidruro de sodio y etanol como disolvente. Se dejó agitar durante 6 horas a ta, después de ese tiempo se agregó agua y se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo bajo procedimientos estándar. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica de donde se obtuvo el compuesto **54** en un rendimiento del 70%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 5.9 (d, 1H, *J* = 3.9Hz), 5.83 (m, 1H), 5.2 (dq, 1H, *J* = 17.2, 4.8, 1.5Hz), 5.1 (dq, 1H, *J* = 8.9, 1.5, 1.2 Hz), 4.5 (d, 1H, *J* = 3.9Hz), 4.2 (c, 1H, *J* = 8.5, 3.9Hz), 3.96 (d, 1H, *J* = 3.9Hz), 3.4 (m, 1H), 3.3 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 3.2 (m, 1H), 2.7 (s, 1H), 1.5 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 135.9, 117.1, 111.8, 104.9, 81.08, 78.7, 64.7, 61.6, 50.4, 26.9, 26.4.

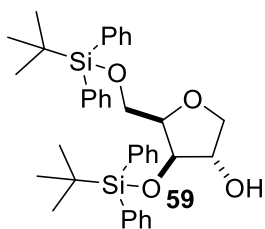


En un matraz de 100 mL provisto de una barra magnética se colocaron 500 mg (0.0021 mol) del aminoalcohol **54**, 1.02 g (0.0039 mol) de trifenil fosfina y 1.42 (0.008 mol) de *N*-hidroxifalimida y se disolvieron con 25 mL de THF anhidro. Se llevó a agitación la mezcla de disolvente y materia prima; con ayuda de un baño de hielo se llevó la mezcla de reacción a 0 °C, a esta temperatura se adicionó 0.004 mL (0.008 mol) de DIAD. Se retiró el baño de hielo tras la adición el DIAD y se dejó en agitación durante 2 horas.

Transcurrido ese tiempo, se evaporó el disolvente y se adicionó al crudo de reacción una mezcla de éter etílico anhidro y cloruro de metileno para su cristalización a baja temperatura. Una vez que se retiró la mayor parte de óxido de trifenil fosfina por cristalización el crudo de reacción resultante se purificó en columna cromatográfica.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.8 (m, 4H), 5.9 (d, 1H, *J* = 3.9 Hz), 5.8 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, *J* = 17.25 Hz), 5.11 (d, 1H, *J* = 10.2Hz), 4.6 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H, *J* = 15, 5.7Hz), 3.41 (d, 1H, *J* = 4.2Hz), 3.27 (dd, 1H, *J* = 6.3, 13.95Hz), 1.56 (s, 1H), 1.25 (s, 1H)

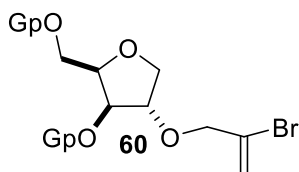
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 163.3, 135.5, 134.9, 134.5, 133.8, 128.8, 123.5, 122.9, 116.9, 111.8, 104.8, 82.7, 75.8, 63.5, 49.9, 26.7, 26.3



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se pesaron 512 mg (0.002 mol) de xilofuranosa **36** y 550 mg (0.008 mol) de imidazol y se disolvió todo en cloruro de metileno; se llevó a agitación y se adicionaron 2.8 mL (0.01 mol) de cloruro de terbutildifenilsilano. La reacción permaneció en agitación durante 10 horas, después de ese tiempo se agregó agua destilada y se extrajo con cloruro de metileno bajo procedimientos estandarizados, el crudo de reacción se filtró en una columna de vidrio con gel de sílice y el compuesto obtenido se utilizó como crudo de reacción para la reacción de reducción de la posición anomérica, en donde se emplearon 1.72 mL (0.001 mol) de trietilsilano, se disolvió todo en cloruro de metileno para después llevar la mezcla de reacción a agitación a una temperatura de 0 °C donde se adicionaron 0.66 mL (0.005 mol) de dietileterato de trifluoruro de boro, se dejó agitando durante 10 horas, y al término de ese tiempo se agregó agua destilada y se procedió a extraer bajo procedimientos estandarizados. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica de donde se obtuvo el compuesto **59** en un rendimiento del 70%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.71-7.54 (m, 16H), 7.40-7.23 (m, 16H), 4.19 (dd, 1H, *J* = 3.9, 2.25 Hz), 4.13 (dd, 1H, *J* = 9.9, 4.2 Hz), 4.08 (dd, 1H, *J* = 5.4, 2.4 Hz), 3.93 (s, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.56 (dd, 1 H, *J* = 9.9, 2 Hz), 1.07 (s, 8H), 0.98 (s, 8H).

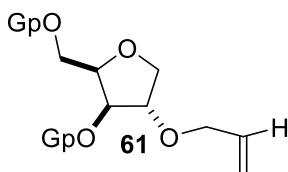
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 135.7, 135.5, 133.8, 129.9, 129.8, 127.7, 81.6, 79.0, 72.6, 63.0, 26.8, 19.1.



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético, se pesaron 100 mg (0.00016 mol) del compuesto **59** y 8 mg (0.0003 mol) de hidruro de sodio. Se disolvió todo en tetrahidrofurano anhidro y se llevó a agitación a una temperatura de 0 °C, a esa temperatura se adicionaron 0.048 mL (0.00048 mol) de 2,3-dibromopropeno. La mezcla de reacción permaneció en agitación hasta la desaparición de la materia prima (10 horas). Al término de la reacción se adicionó agua y se extrajo bajo procedimientos estandarizados con cloruro de metileno, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó en columna cromatográfica de donde se obtuvo el compuesto alquilado en un rendimiento del 70%.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.71-7.58 (m, 8H), 7.46-7.24 (m, 8H), 5.56 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 5.37 (d, 1H), 4.3 (dd, 1H,  $J = 3.9, 5.7$  Hz), 4.14 (c, 1H,  $J = 9.9, 4.5$ ), 4.05- 3.89 (m, 3H), 3.73 (d, 1H,  $J = 9.9$  Hz), 3.61 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 3.48 (dd, 2H,  $J = 21, 14.1$  Hz), 1.08 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

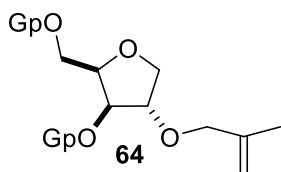
RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 135.8, 135.7, 133.6, 130.0, 129.5, 127.6, 117.0, 84.5, 81.8, 76.0, 72.9, 71.1, 62.8, 26.9, 19.3.



En un matraz de 100 mL provisto de agitador magnético se pesaron 30 mg del compuesto **60** y se disolvió en 15 mL de benceno anhidro y desgasado. La solución resultante se calentó a 80 °C antes de la adición de una solución de 0.028 mL (0.00006 mol) de Bu<sub>3</sub>SnH y 12 mg de AIBN en 15 mL de benceno anhidro y desgasado (50 mL) que fue adicionada a la materia prima durante una hora gota a gota. Después de completar la adición la mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 4 horas, posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante columna cromatográfica de donde se obtuvo el compuesto **61** en un rendimiento del 92%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.70-7.57 (m, 8H), 7.44-7.23 (m, 8H), 5.90 (s, 1H), 5.63-5.51 (m, 1H), 5.01 (dd, 1 H, *J* = 3, 1.8 Hz), 4.97-4.94 (m, 1H), 4.3 (dd, 2H, *J* = 3, 1.5 Hz), 4.11 (dd, 2H, *J* = 9.6, 4.2 Hz), 4.03-3.91 (m, 8H), 3.70 (dd, 2H, *J* = 9.9, 1.5 Hz), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.39-3.37 (dd, 2H, *J* = 5.4, 1.5 Hz), 1.08 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

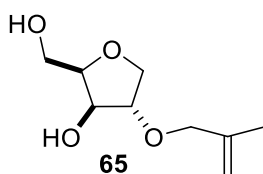
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 135.8, 135.7, 133.6, 130.0, 129.5, 127.6, 117.0, 84.5, 81.8, 76.0, 72.9, 71.1, 62.8, 26.9, 19.3.



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético, se pesaron 470 mg (0.0007 mol) del compuesto **59** y 74 mg (0.0003 mol) de hidruro de sodio. Se disolvió todo en tetrahidrofurano anhidro y se llevó a agitación a una temperatura de 0 °C, a esa temperatura se adicionaron 0.16 mL (0.0015 mol) de 3-bromo-2propeno. La mezcla de reacción permaneció en agitación hasta la desaparición de la materia prima (4 horas). Al término de la reacción se adicionó agua y se extrajo bajo procedimientos estandarizados con cloruro de metileno, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó en columna cromatográfica de donde se obtuvo el compuesto alquilado **64** en un rendimiento del 70%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.70-7.57 (m, 8H), 7.44-7.23 (m, 8H), 4.91 (d, 2H, *J* = 23.1 Hz), 4.66 (dd, 1H, *J* = 3.9, 1.2 Hz), 4.3 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 4.08 (dd, 2H, *J* = 9.9, 4.5 Hz), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H, *J* = 9.9, 1.2 Hz), 3.59 (d, 1H, *J* = 4.2 Hz), 3.25 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

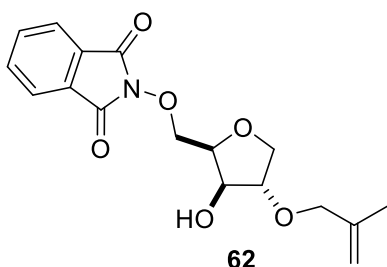
RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 135.8, 129.8, 129.5, 127.7, 111.7, 84.1, 81.9, 76.2, 72.8, 71.2, 62.9, 26.8, 26.5, 19.3.



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se pesaron 470 mg (0.008 mol) del compuesto **64** se disolvió en Tetrahidrofurano anhidro y se llevó a agitación a ta, se adicionaron 1.6 mL de fluoruro de tetrabutilamonio y se dejó agitando durante 2 horas. Después de ese tiempo se agregó agua destilada y se extrajo bajo procedimientos estandarizados. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica de donde se obtuvo el compuesto **65** en un rendimiento del 60%.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 4.91 (d, 2H,  $J = 23.1$  Hz), 4.66 (dd, 1H,  $J = 3.9, 1.2$  Hz), 4.3 (d, 1H,  $J = 1.5$  Hz), 4.08 (dd, 2H,  $J = 9.9, 4.5$  Hz), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.68 (dd, 1H,  $J = 9.9, 1.2$  Hz), 3.59 (d, 1H,  $J = 4.2$  Hz), 3.4 (s, 1H), 3.0 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 1.52 (s, 1H), 1.08 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 111.7, 84.1, 81.9, 76.2, 72.8, 62.9, 26.8, 26.5, 19.3.



En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se pesaron 400 mg (0.0021 mol) del compuesto **62**, 1.02 g (0.0039 mol) de trifetil fosfina y 1.42 g (0.008 mol) de *N*-hidroxifitalimida y se disolvieron con 25 mL de THF anhidro. Se llevó a agitación la mezcla de disolvente y materia prima; con ayuda de un baño de hielo se llevó la mezcla de reacción a 0 °C, a esta temperatura se adicionó 0.004 mL (0.008 mol) de DIAD. Se retiró el baño de hielo tras la adición del DIAD y se dejó en agitación durante 2 horas.

Transcurrido ese tiempo, se evaporó el disolvente y se adicionó al crudo de reacción una mezcla de éter etílico anhidro y cloruro de metileno para su cristalización a baja temperatura. Una vez que se retiró la mayor parte de óxido de trifetil fosfina por cristalización el crudo de reacción resultante se purificó en columna cromatográfica.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.86-7.73 (m, 2H), 7.79-7.76 (m, 2H), 4.91 (d, 2H, *J* = 23.1 Hz), 4.66 (dd, 1H, *J* = 3.9, 1.2 Hz), 4.3 (d, 1H, *J* = 1.5 Hz), 4.08 (dd, 2H, *J* = 9.9, 4.5 Hz), 4.04-3.91 (m, 2H), 3.77 (dd, 1H, *J* = 9.9, 2.1 Hz), 1.73 (s, 3H).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 163.6, 141.6, 134.7, 134.1, 128.6, 123.7, 123.6, 112.4, 84.1, 76.5, 75.5, 74.9, 73.3, 71.6, 19.4.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Zard S. Z., *Radical reactions in Organic Chemistry*; Oxford University Press: New York, **2003**.
2. Beckwith, A. L. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073.
3. Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 734.
4. Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W.B. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3901.
5. Fossey, J.; Lefort D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley, Masson, Paris, **1995**, p84.
6. Rehm, D.; Weller, A. *Isr. J. Chem.* **1970**, *8*, 259.
7. Barclay, L. R. C.; Griller, D.; Ingold, K. A. *J Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3011.
8. Laird, E. R.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 9.
9. Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals in Organic Chemistry*; John Wiley & Sons: New York, **1995**, p 53.
10. Laird, E. R.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 9.
11. Francisco, C. G.; León, E. I.; Martín, A.; Moreno, P.; Rodríguez, M. S.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6967.
12. Honeyman, J.; Stenig, T. C. *J. Chem. Soc.* **1958**, 537.
13. Majetich, G.; Wheless, K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7095.
14. Hideo Togo, *Advanced Free Radical Reactions for organic synthesis*, Elsevier, **2004**, p. 8-9.
15. Hurd C. D.; Bonner W.A. *J Am Chem Soc*, **1972**, *67*, 1664.
16. Akimoto K.; Natori T.; Morita M. *Tetrahedron Letters*, **1993**, *34*, 5593.
17. Franck R. W.; Tsuji M.; *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 692.
18. Tvaroska, I.; Bleha, T. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, **1995**, *47*, 45.
19. Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 223.
20. Beau J. M.; Sinaÿ P. *Tetrahedron Letters*, **1985**, *26*, 6185.
21. Giese B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 969.

22. Zhang J.; Clive D. L. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1754.
23. De Mesmaeker, A.; Hoffman, P.; Ernst, B.; Hug, P.; Winkler, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6307.
24. Suhadolnik R.J. Nucleoside antibiotics. Wiley-Interscience, New York, **1970**.
25. Song, L.; Liu, Y.; Tong, R. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5850.
26. Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Ratcliffe, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 843.
27. Rukachaisirikul, V.; Pramjit, S.; Pakawatchai, C.; Isaka, M.; Supothina, S. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1953.
28. Oller-Lopez, J. L.; Iranzo, M.; Mormeneo, S.; Oliver, E.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1172.
29. Herath, H. M.; Jacob, M.; Wilson, A. D.; Abbas, H. K.; Nanayakkara, N. P. *Nat. Prod. Res.* **2012**, *1*, 12.
30. Cortezano-Arellano, O.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 2601.
31. Hernández, L.; Quintero, L.; Piscil, F.; Sanchez M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8196.