



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

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

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

*“Aproximación en la construcción de anillos de
pirrolidina a partir de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-
glucofuranosa y la 7,3-lactona-xilofuranosa como
sintones quirales”*

Mayo 2022

Tesis presentada para obtener el grado de:

Maestría en ciencias químicas en el área de química orgánica

PRESENTA

Paul Emmanuel López Muñoz

Directora de tesis.

DRA. ROSA LUISA MEZA LEÓN



BUAP

A QUIEN CORRESPONDA:

Por este conducto la Comisión Revisora formada por el Dr. Silvano Cruz Gregorio, Dra. Alma Sánchez Eleuterio, Dra. Elsie Ramírez Domínguez y el Dr. Víctor Gómez Calvario, informan haber leído y aprobado para su impresión, la tesis denominada **“Aproximación en la construcción de anillos de pirrolidina a partir de 1,2:5,6-Di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa y la 7,3-lactona-xilofuranosa como sintones quirales”**, que presenta el alumno **Paul Emmanuel López Muñoz** para obtener el grado de Maestro en Ciencias Químicas.

Se extiende la presente a los veintiocho días del mes de abril del año dos mil veintidós.

ATENTAMENTE

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dra. Alma Sánchez Eleuterio

Dra. Elsie Ramírez Domínguez

Dr. Víctor Gómez Calvario

Este trabajo fue realizado en el Laboratorio de Investigación de síntesis Orgánica, edificio FCQ8 de la Facultad de Ciencia Químicas, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Bajo la dirección de la Doctora Rosa Luisa Meza León

Agradezco a los integrantes de la comisión revisora por su tiempo y paciencia para la revisión de este trabajo.

Dr. Silvano Cruz Gregorio.

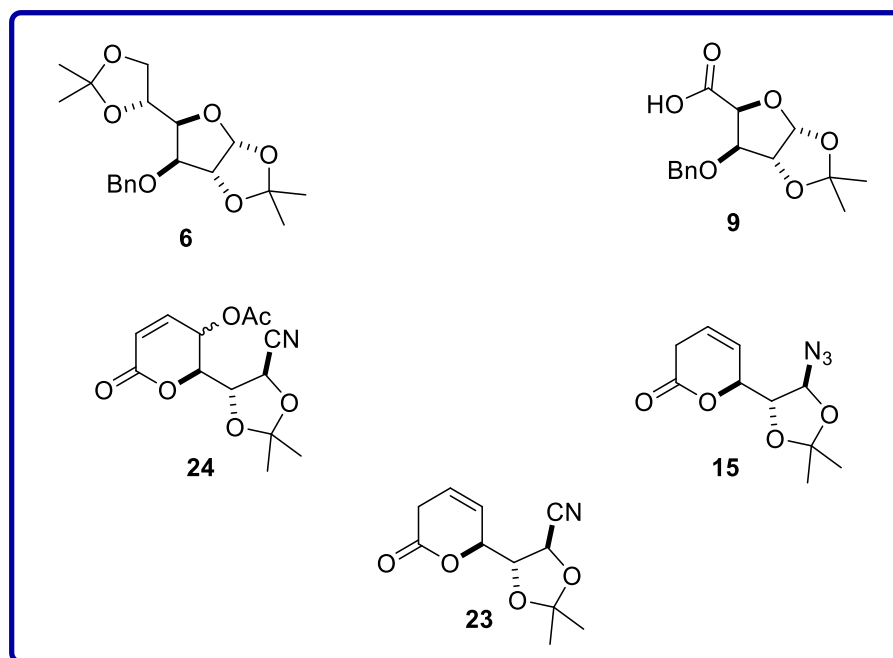
Dra. Alma Sánchez Eleuterio

Dra. Elsie Ramírez Domínguez

Dr. Víctor Gómez Calvario

INDICE	
INDICE DE COMPUESTOS.....	5
ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPITULO UNO.....	7
ANTECEDENTES	7
Radicales libres.....	7
Reglas de Baldwin.....	9
Aplicaciones en síntesis orgánica	10
OBJETIVOS.....	14
METODOLOGÍA.....	14
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
CAPITULO DOS	20
ANTECEDENTES	20
Cicloadiciones 1,3-dipolar (1,3-DPCA).....	20
Dipolarofilo y 1,3-Dipolo	21
Clasificación de 1,3-dipolos	21
Reactividad, regioselectividad y tipos de 1,3-dipolos en cicloadiciones.....	22
Estereoquímica de cicloadiciones 1,3-dipolares	24
Aplicacion sintetica	24
METODOLOGÍA.....	25
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	26
CONCLUSIÓN.....	33
SECCION EXPERIMENTAL.....	34
Generalidades.....	34
Síntesis del compuesto bencilado (6).....	35
Síntesis de Ácido 9.....	36
Síntesis de 7,3-lactona-D-xilofuranosa 14.....	37
Síntesis del compuesto diacetilado 17.....	38
Síntesis del compuesto desacetoxilado 18.....	39
Síntesis del compuesto azido 15.....	40
Síntesis del compuesto ciano, 23.....	40
ANEXOS.....	42
BIBLIOGRAFÍA.....	50

INDICE DE COMPUESTOS.



ABREVIATURAS.

AcOAc	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
BnBr	Bromuro de bencilo
c	Señal cuádruple
CCF	Cromatografía en capa fina
d	Señal doble
DAG	Diacetona D-glucosa
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
h	Hora(s)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Señal múltiple
M	Metal
mCPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
Me	Metilo
mg	Miligramo
MHz	Megahertz
mL	Mililitro

OXONE®	Monopersulfato de potasio
pH	Potencial de hidrógeno
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Señal simple
SHOWO	Secuencia de hidrólisis-oxidación-olefinación de Wittig
t	Señal triple
t.a	Temperatura ambiente
TBAHS	Hidróxido de tetrabutilamonio
TEMPO	2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-oxil
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
μg	Microgramo
μM	Micromolar
u.s.	Ultrasonido
1,3-DPCA	1,3-Dipolar cicloadición

INTRODUCCIÓN

La naturaleza nos brinda un sin fin de moléculas bioactivas, entre las que encontramos a las Equinocandinas que han mostrado actividad fungicida contra la *Candida albicans* y *Pneumocystis carinii*¹, las Nostopeptinas A y B son inhibidores de la elastasa y han sido aislados de la cianobacteria *Nostoc minutum* (CNIES-26)². Y antibióticos como la Mucronina-D,³ entre otras; presentan una unidad estructural en común derivada de la L-Prolina (figura 1). Por otro lado, los orgánicos sintéticos han utilizado derivados de pirrolidinas enantioméricamente puras como la L-Prolina en la construcción de diversos compuestos con actividad biológica, la cual ha sido una de las principales estrategias sintéticas desde hace varias décadas.

En consecuencia la síntesis de pirrolidinas enantioméricamente puras es todo un reto para todo químico orgánico sintético, la planeación de la estrategia sintética es el primer paso fundamental y la elección de estrategia iónica o radicalaria es crucial. Sin embargo, la estrategia radicalaria provoca entusiasmo y pasión debido al comportamiento de un radical, por ejemplo, pueden formarse en disolvente son polares.

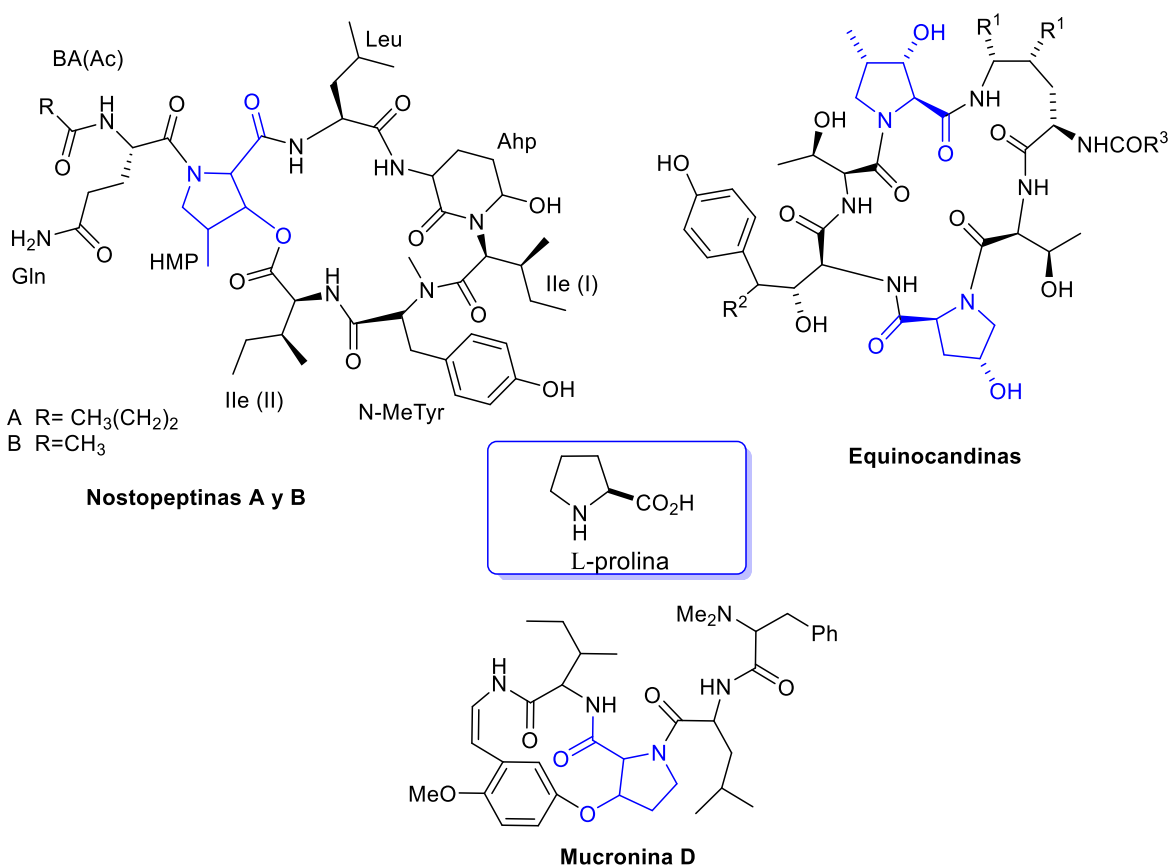


Figura 1. Derivados de L-Prolina con actividad biológica

Los radicales libres hoy en día forman uno de los capítulos más importantes en la química orgánica, su utilización en diferentes procesos sintéticos a enriquecido el compendio de estrategias sintéticas. La utilización de una estrategia radicalaria permite acceder a enlaces C-C o C-Heteroátomo que no se logra con reacciones iónicas, o no al menos de forma directa o en pocos pasos. Además de que se ha observado tolerancia (quimioselectividad) ante varios grupos funcionales potencialmente reactivos bajo condiciones iónicas.

CAPITULO UNO

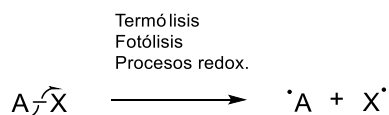
ANTECEDENTES

Radicales libres.

Desde principios del siglo XIX la existencia de radicales libres ya estaba siendo estudiada,⁴ pero no fue hasta 1900 que Moisés Gomberg presento pruebas convincentes sobre su existencia al comprobar la formación del radical trifenilmetilo.⁵ Este descubrimiento dio pie al estudio y desarrollo de metodologías selectivas, hasta los tiempos de hoy en día.

Un radical es una especie (atómica o molecular) que contiene uno electrón desapareado en su capa de valencia. La presencia de un electrón desapareado en un radical (especie paramagnética) incide drásticamente en su comportamiento y reactividad intrínseca.⁶

Los radicales libres se generan principalmente tras la disociación o ruptura homolítica de un enlace covalente altamente energético. Los métodos más utilizados son por medio de: Termólisis, Fotólisis, y Procesos redox (esquema 1).



Esquema 1. Generación de una especie radicalaria

La estabilidad de los radicales se debe principalmente a efectos de conjugación, hiperconjugación. Tanto los grupos funcionales receptores como los donantes de electrones

estabilizan los radicales. Por tanto, cualquier efecto (inductivo, resonancia) que estabilice un anión o un catión estabilizará un radical. Los radicales que tienen una vida útil prolongada y son resistentes a la dimerización u otras rutas de desproporción, se denominan radicales libres estables. Cuando los radicales no son estables, pueden sufrir dimerización o desproporcionarse (figura 2).⁷

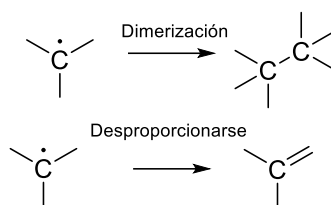


Figura 2. Reacciones típicas de radicales no estabilizados

Consideremos los calores estándar de disociación de enlace ΔH° , es decir, la entalpía de disociación (ED) de enlace C-H. Refleja, por un lado, la fuerza de este enlace C-H y, por otro lado, la estabilidad del radical $\text{R}\cdot$ producido (Figura 3).⁸

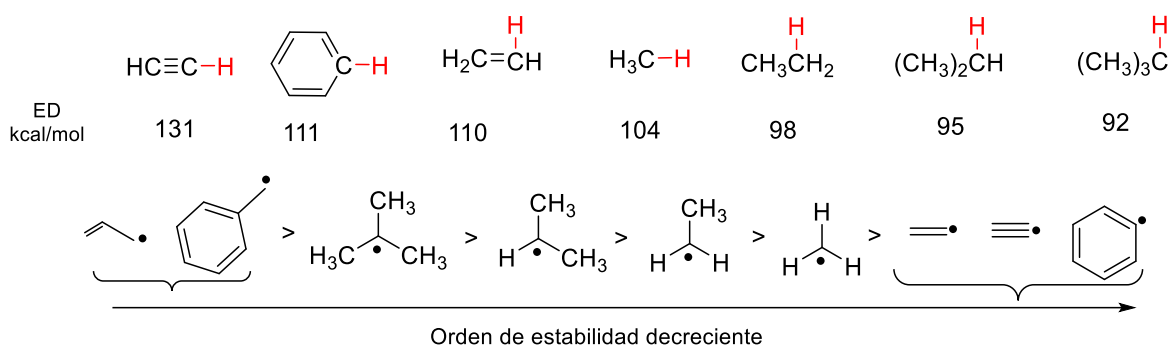


Figura 3. Entalpías de disociación y tendencias de estabilidad radicalaria.

Los radicales se ven afectado por (i) la naturaleza del átomo que es el centro del radical, (ii) las propiedades electrónicas de los grupos unidos al radical.

Hay dos estructuras posibles para radicales alquilo, estructuras planas con el electrón desapareado en un orbital p (un radical π), como el radical metilo, los radicales alifáticos y alicíclicos, los radicales más simples pertenecen al tipo π ; estructura piramidal con el electrón desapareado en un orbital sp^3 o un orbital híbrido con cierto carácter s (un radical σ) como ciclopropilo, cabeza de puente, los radicales sustituidos con elementos electronegativos que

tienden a adquirir un carácter s como los radicales vinílicos y aromáticos. Debido a su carácter s parcial, los radicales σ tienden a ser más electrofílicos en general que los radicales π (figura 4).⁸

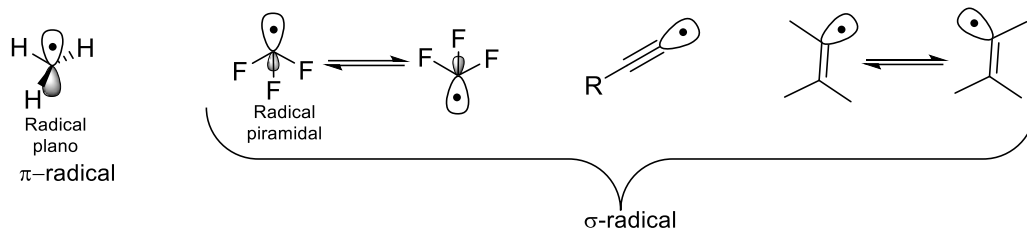


Figura 4. Geometrías principales de radicales centrados en C.

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

- Iniciación
- Propagación
- Terminación

Las principales reacciones que se incluyen dentro de esta clasificación son fragmentaciones, adiciones, reareglos, sustituciones y transferencia de átomo (Hidrógeno o Halógeno).^{8,9}

La reacción que se aplicará en este trabajo son las adiciones radicalarias a sistemas insaturados como alquenos, carbonilos, iminas. Siendo el principal objetivo de estas las adiciones intramoleculares obteniendo la formación de ciclos de 5 miembros, las cuales se rigen por las reglas de Baldwin.

Reglas de Baldwin

Las reglas de Baldwin¹⁰ se basan en las reacciones de ciclación, nombrándolas de acuerdo con: la cantidad de miembros del nuevo ciclo (No. de átomos)-el tipo de cierre del anillo (*exo/endo*)-hibridación del átomo del sitio reactante.

Hay dos tipos de ciclación, la forma *exo* y la forma *endo*, que depende de la posición del enlace roto durante el cierre del anillo, si este se encuentra adentro (*endo*) o afuera (*exo*) del

anillo que se forma. Hay tres tipos de hibridación del átomo en el sitio reactante: sp^3 (tetraédrico, *tet*), sp^2 (trigonal, *trig*) y sp (diagonal, *dig*), (figura 5).

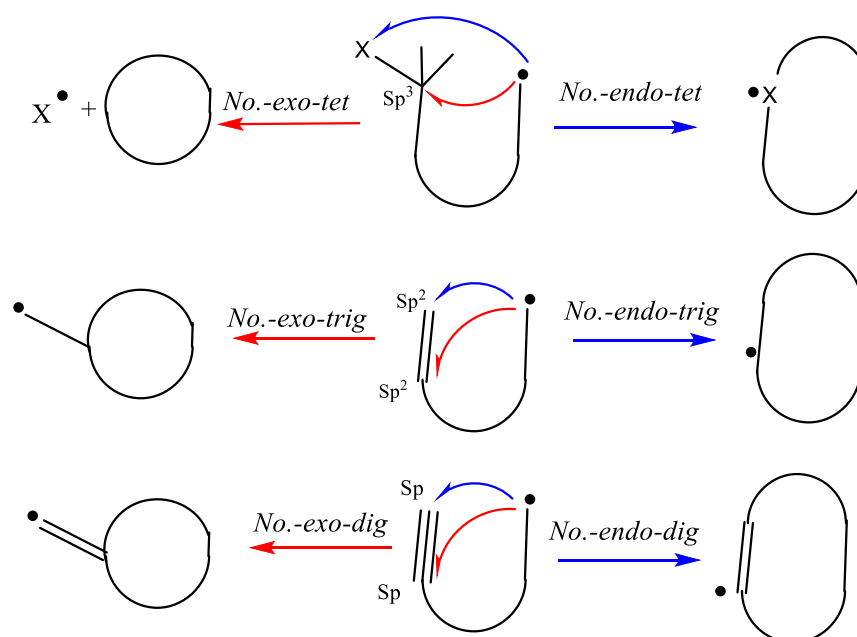
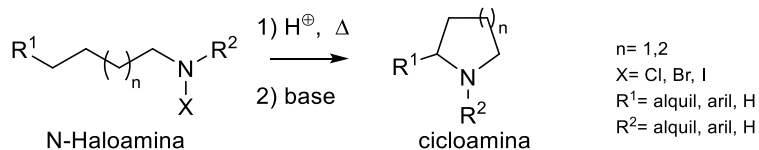


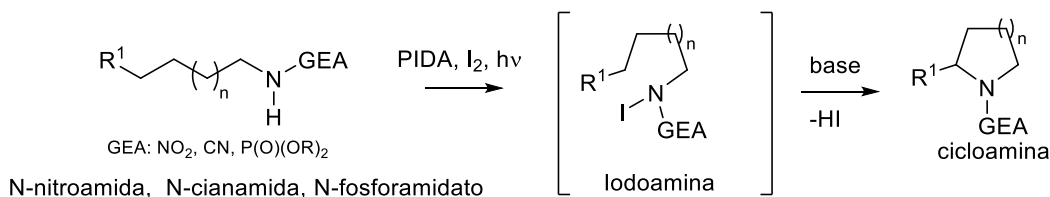
Figura 5. Reglas de Baldwin.

Aplicaciones en síntesis orgánica

Una de las metodologías más utilizadas es la reacción de Hofmann–Löffler–Freitag que obtiene cicloaminas de cinco miembros, a través de una ruptura homolítica del enlace nitrógeno-halógeno centra un radical en N, posteriormente una transferencia intramolecular de átomos de hidrógeno (1-5, 1-6 HAT). El radical alquilo resultante se halógena en la posición 5 (o 6), lo que origina una amina cuaternaria, con el tratamiento con la base se lleva a cabo la sustitución nucleofílica del halógeno y formación del anillo.^{11,12} De las variantes más importantes se encuentra la modificación de Suarez la cual utiliza *N*-nitroamidas, *N*-cianamidas, *N*-fosforamidatos (esquema 2).^{13,14}



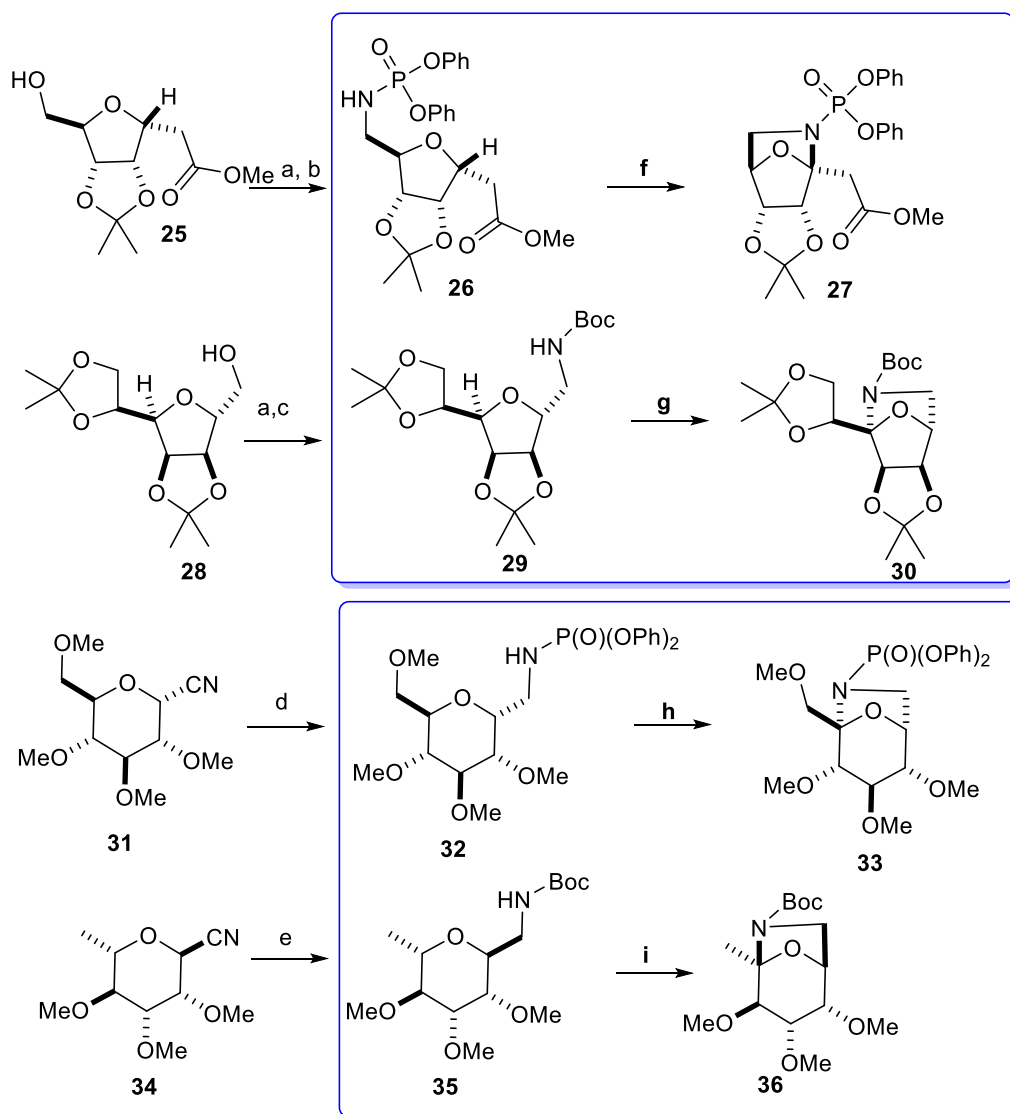
Reacción de Hofmann-Löffler-Freytag



Modificación de Suárez

Esquema 2. *Reacción Hofmann-Löffler-Freytag y Modificación de Suarez.*

E. Suárez y colaboradores en 2003 prepararon sistemas de anillos quirales de 7-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]heptano (**27**, **30**) y 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano (**33**, **36**) derivados de carbohidratos a través de una reacción de transferencia de hidrógeno 1,5 intramolecular promovida por radicales centrados en N. Los radicales centrados en N se obtuvieron a partir de amidofosfatos de fenilo (**26**, **32**), carbamatos de alquilo (**29**, **35**) y bencilo, derivados de aminoalditales por tratamiento con PIDA/I₂ o PhIO/I₂. La transferencia de hidrógeno 1,5 generó un radical alquilo, que se oxida al ion oxocarbenio. Por lo que en reacción general se puede considerar como una reacción de N-glicosilación intramolecular (esquema 3).

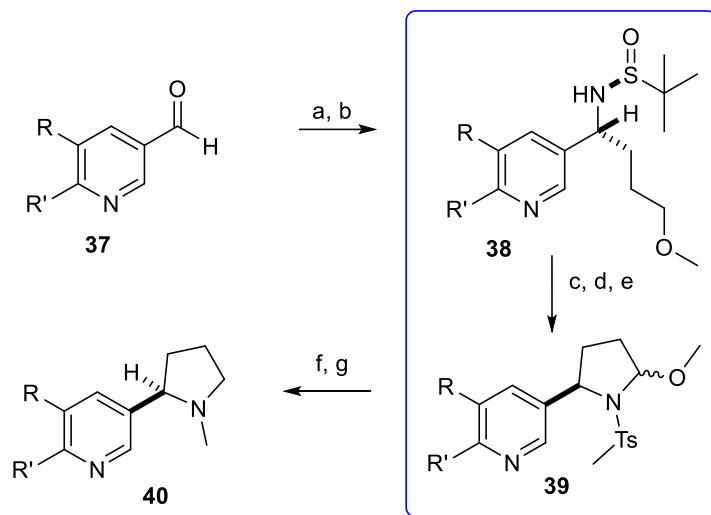


Condiciones de reacción: a) $\text{ZnN}_{6,2}\text{Py}$, Ph_3P , DIAD, MePh, t.a.; b) (i) H_2 , Pd/C (5%), EtOAc, t.a.; (ii) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, TEA, CH_2Cl_2 , t.a.; c) H_2 , Pd/C (5%), dicarbonato de di-tert-butilo, EtOAc, t.a. 5 h. d) (i) LAH, THF, t.a., (ii) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{Cl}$, TEA, CHCl_3 , t.a.; e) (i) LAH, THF, t.a., 1 h, (ii) dicarbonato de di-tert-butilo, DMF, t.a., 1.5 h. f) PhIO, I_2 , hv, CH_2Cl_2 -ciclohexano, t.a. g) PhIO, I_2 , NaCO_3 , CH_2Cl_2 , reflujo. h) PhIO, I_2 , CH_2Cl_2 , reflujo i) DIB, I_2 , CH_2Cl_2 , reflujo.

Esquema 3. Síntesis de anillos quirales de 7-oxa-2 azabicyclo[2.2.1]heptano (**27**, **30**) y 8-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octano (**33**, **36**).

En la literatura se describen metodologías que permiten llevar a cabo síntesis enantioselectivas a partir de compuestos sin quiralidad como la piridina 3-carboxaldehído (**37**), materia prima que en 2019 Kilian Muñiz, y Estefanía Del Castillo utilizaron para sintetizar enantioselectivamente la nicotina, así como algunos derivados (**40**). Esta enantioselectividad fue otorgada por las sulfinilamidas de Ellman's (auxiliar quiral). Además

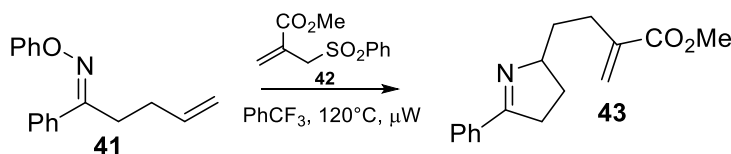
de que el anillo de piridina podría tener función de coordinar el reactivo de yodo, inhibiéndolo.¹⁵ Utilizando tanto la reacción de Hofmann–Löffler–Freitag y la reacción modificada de Suárez (esquema 4).



Condiciones de reacción: a) Sulfinilamida de Ellman's, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, $(\text{CHCl}_2)_2$, 80°C ; b) Bromuro de 3-metoxipropil magnesio, THF, -78 a t.a.; c) HCl, MeOH luego NaOH d) TsCl, Et_3N , CHCl_2 ; e) I_2 , $\text{PhI}(\text{O}_2\text{CAr})_2$, CH_2Cl_2 , t.a.; f) H_2SO_4 , 80°C Despues NaBH_4 , EtOH, 0°C ; g) HCO_2H , CH_2O , 80°C .

Esquema 4. Síntesis enantioselectiva de la nicotina.

Otra de las metodologías que resulta interesante es la utilización de microondas por la generación de radicales libres. En 2021 el equipo de Steven L. L. Castle utilizó esta técnica donde hay quimioselectividad por el enlace O-N que mostro una alta susceptibilidad a la ruptura homolítica, generando radicales aminilo por medio de microondas, los que posteriormente fueron capturados por un doble enlace terminal (olefina con deficiencia electrónica, **42**), logrando una ciclación 5-exotrig (esquema 5).¹⁶



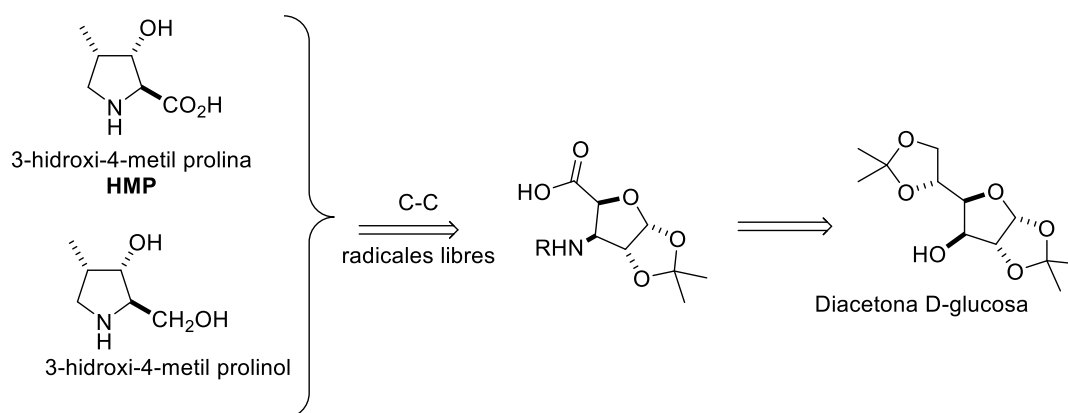
Esquema 5. Generaron radicales aminilo.

Reconociendo la utilización de radicales libres en la obtención de anillos de pirrolidina enantiomericamente puras; para nuestro grupo de investigación surge la propuesta donde la

utilización de una plantilla molecular como la DAG es sumamente atractiva, debido a cada centro quiral presente en este carbohidrato está completamente definido y comparten estereoquímica con nuestras moléculas objetivo.

OBJETIVOS

Desarrollar una nueva ruta sintética para obtener 3-hidroxi-4-metil prolinas y 3-hidroxi-4-metil-2-prolinoles basándonos en la química de radicales libres (esquema 6).

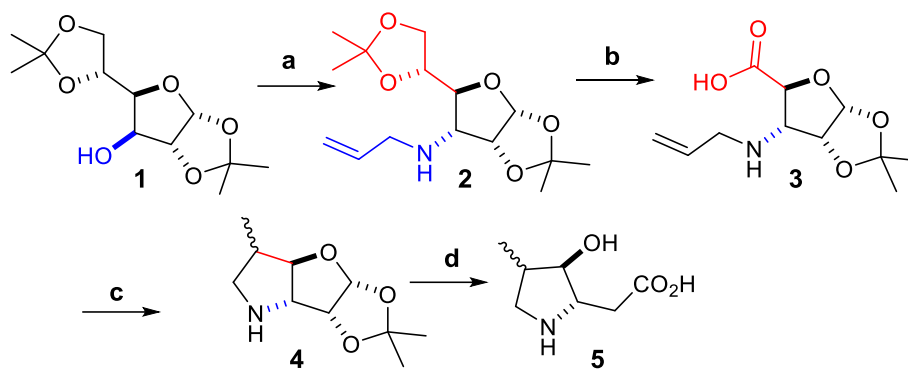


Esquema 6. Análisis retrosintético para la obtención de derivados de L-prolina

METODOLOGÍA

De acuerdo con nuestro análisis proponemos la siguiente ruta sintética la cual se divide en cuatro etapas fundamentales (esquema 8):

- Obtención de la 3-alilamina (**2**): El cual comprende las reacciones de oxidación del hidroxilo en C-3, formación de imina, reducción de la imina.
- Obtención del ácido carboxílico (**3**): Hidrólisis, dos oxidaciones.
- Reacción radicalaria (**4**): Ciclación *5-exo-trig*.
- Obtención de la 3-hidroxi-4-metil prolinas (**5**).

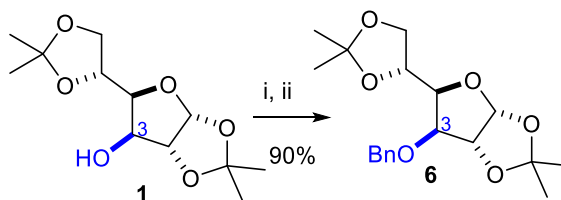


Reacciones: a) Oxidación, formación de imina, reducción b) Acetólisis, oxidación, oxidación. c) Reacción via radical d) Acetólisis, oxidación.

Esquema 8. Metodología radicalaria para obtener pirrolidina 5

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

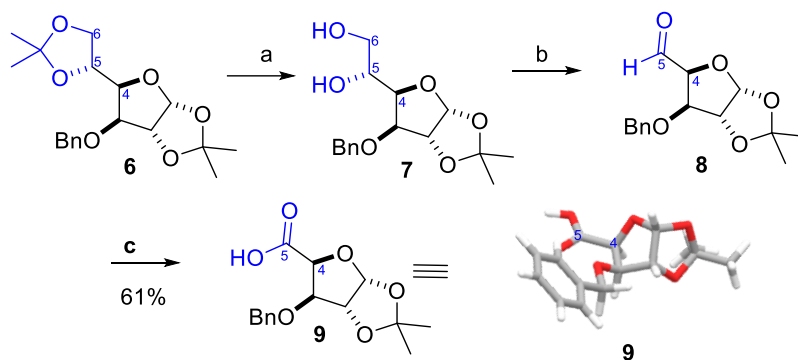
Con esta síntesis en mente, inicialmente nosotros realizamos la protección del hidroxilo en C-3 de nuestra materia prima, para evitar una posible oxidación de éste al obtener el ácido carboxílico **9** (esquema 9).



Condiciones de reacción: i) NaH, THF, 0°C, 15 min. ii) BrBn, reflujo 2 h.

Esquema 9. Protección del hidroxilo en C-3.

La acetólisis para liberar los grupos hidroxilo en los carbonos 5 y 6, se realizó en medio ácido obteniendo a **7**. Por medio de una reacción concertada llevamos a cabo la primera oxidación con peryodato de sodio en un medio acuoso con pH aproximadamente de 7, para obtener el aldehído **8**. A partir del aldehído **8**, se continua con la segunda oxidación utilizando dimetildioxirano, el cual es generado in situ,¹⁷ bajo condiciones básicas (pH = 8-10). Obteniendo así el compuesto **9**, como un sólido cristalino por lo que se determinó su estructura por difracción de rayos X (esquema 10).

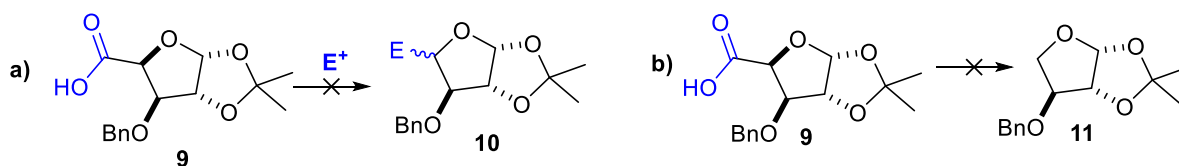


Condiciones de reacción: a) EtOH:H₂O:H₂SO₄ (70:29:1), t.a. 24 h.; b) NaHCO₃, NaIO₄, t.a. 30 min. c) OXONE, H₂O:CH₃CN:Acetona (1:2:3), Solucion de NaHCO₃, t.a., 4h.

Esquema 10. *Formación del aldehído, obtención del ácido carboxílico y rayos X del ácido carboxílico 9.*

Teniendo el ácido **9** iniciamos la búsqueda del mejor método para generar los radicales en C-4 de **9**, por lo que en primera instancia aplicamos las condiciones de la reacción de Minisci.¹⁸ La reacción de Minisci procede por medio de la transferencia del H del ácido por la Ag(II) (catalizador) la cual fue generada por la transferencia de un electrón al persulfato (oxidante) presente en el medio de reacción (proceso oxidativo de la Ag(I)). La transferencia de H deja un radical centrado en el oxígeno (radical carboxilo), desencadenando la descarboxilación radicalaria obteniendo un radical alquilo resultante (en C-4 de **9**). Y por ultimo el radical alquilo sería atrapado por una olefina electrofílica.

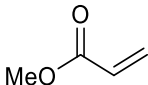
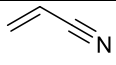
Sin embargo, no se logró observar producto, la trampa de radicales se recupera inalterada Ensayos 1, 2, 4 y 5 (esquema 11a y tabla 1), con la finalidad de asegurar que los radicales se estaban formando hicimos modificaciones a las condiciones Minisci^{18c} y probamos la reacción sin trampa de radicales, ensayos 3 y 6, con la finalidad de obtener el producto de descarboxilación **11** (esquema 11b, ensayo 7), sin embargo, se recuperó la materia prima, esto probaba que no había formación de radicales libres.



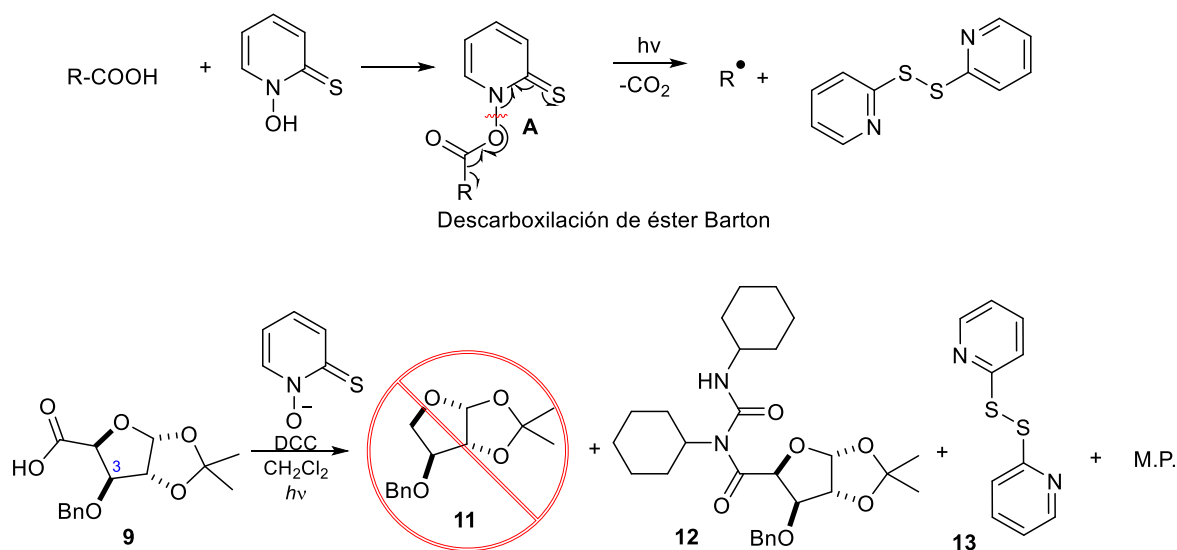
Condiciones de reacción: a) AgNO₃[cat]/(NH₄)₂S₂O₈, THF:H₂O. b) K₂CO₃/(NH₄)₂S₂O₈, DCE:H₂O reflujo.

Esquema 11. *Primeras pruebas realizadas utilizando las condiciones tipo Minisci.*

Tabla 1. Condiciones de reacción del esquema 11

Ensayo	Disolvente (relación)	Tiempo	Temperatura	E ⁺	Obtención
1	H ₂ O/THF (4:1)	24h	T.a		M.p.
2	H ₂ O/DCE (2:1)	<6h	50°C		M.p.
3	H ₂ O/DCE (2:1)	<6h	50°C	-	M.p.
4	H ₂ O/THF (4:1)	24h	T.a.		M.p.
5	H ₂ O/DCE (2:1)	<6h	50°C		M.p.
6	H ₂ O/DCE (2:1)	<6h	50°C	-	M.p.
7	DCE:H2O	<6h	reflujo	-	Mp.

Se optó por cambiar el método de generación de radicales utilizando la descarboxilación de un éster de Barton¹⁹ con el cual se generan los radicales a partir de ácidos carboxílicos por fotólisis. La descarboxilación procede por la ruptura homolítica (fotoestimulado) del enlace N-O del éster thiohidroxámico (A) correspondiente, obteniendo un radical carboxílico que desemboca en un radical alquilo R[•] que con una trampa de radicales como olefinas electrofílicas sería atrapado o un donador de H y obtener el producto de descarboxilación. (esquema 12, tabla 2).



Esquema 12. Reacción de descarboxilación del éster de Barton.

El método Barton se observó el consumo de la materia prima, sin embargo, el producto obtenido fue **12** una amido-urea un sólido cristalino del que pudimos obtener su estructura por difracción de rayos X, en todos los ensayos realizados siempre obtuvimos **12** y recuperamos materia prima. Por ejemplo, variamos las concentraciones tanto de la 2-mercaptopiridina-N-óxido como de DCC. La formación de **12** se justifica debido a que una vez que el ácido **9** se adiciona a la DCC el producto de adición queda conformacionalmente restringido, el libre movimiento del enlace O-C del grupo bencilo (en C-3), el volumen y la estructura altamente electrónica impide el acercamiento de la 2-mercaptopiridina-N-óxido. Quedando como única opción la adición del grupo amino recién generado (en DCC) al carbonilo del éster promoviendo la sustitución (figura 6). El resto de M.P. se recupera inalterada, no se observa el éster thiohidroxámico correspondiente (éster de Barton).

Tabla 2. Condiciones probadas de la descarboxilación del éster de Barton.

Ensayo	Equivalentes		11	12
	2-mercaptopiridina-N-óxido	DCC		
1	1	1	-	<20%
2	1.5	1	-	<20%
3	1	1.5	-	<20%

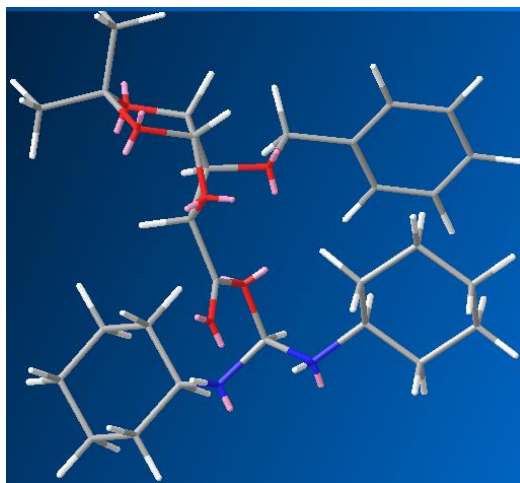
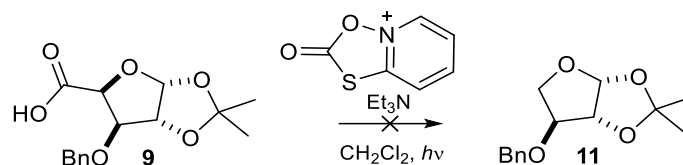


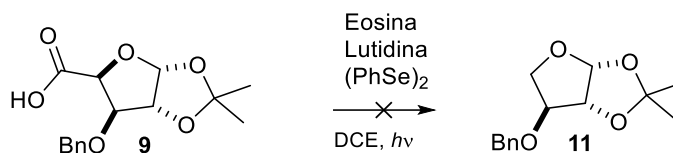
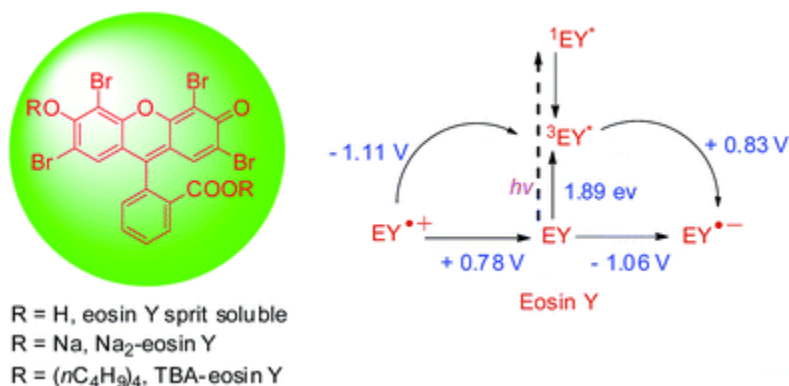
Figura 6. Observación del libre movimiento del enlace O-C del grupo bencilo.

Se decidió formar el éster de Barton bajo otras condiciones evitando el uso de la DCC, sin embargo, el éster Barton no se forma solo se recupera la materia prima (esquema 13).



Esquema 13. Condiciones probadas para la reacción de descarboxilación del éster de Barton

En la bibliografía encontramos una metodología que utiliza a la eosina Y como generador de radicales libres utilizando luz visible para la descarboxilación-alquilación,²⁰ por lo que se propuso que al ser la eosina Y un reactivo muy económico y accesible hacerlo reaccionar con **9** (esquema 14).

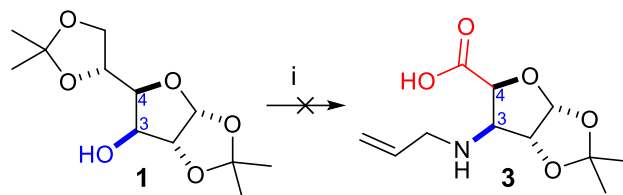


Esquema 14. Eosina Y como generador de radicales.

Esperando que la fotoexcitación de eosina permitiera la formación del radical que desestabilizara el enlace Se-Se, y así lograr la extracción de H y posteriormente la descarboxilación radicalaria. Sin embargo se recuperó la materia prima.

Decidimos abordar el problema de otra manera, se comenzó a construir la molécula **3** por lo que se empezó con la oxidación del grupo hidroxilo en C-3 de la DAG, para que posteriormente formáramos la imina al hacer reaccionar el carbonilo de la cetona en C-3 con

alilamina seguida de la reducción con $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$ la cual no hemos obtenido hasta el momento (esquema 15).



Condiciones de Reacción: i: a) TEMPO, TBASH, sol. de NaClO (13%); **b)** Alilamina, $(\text{CH}_3\text{CO}_2)_3\text{BHNH}_2$; **c)** 1) $\text{HCl}:\text{H}_2\text{O}:\text{EtOH}$, 2) $\text{NaIO}_4/\text{EtOH}$, 3) $\text{DMDO} \text{ CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$

Esquema 15. *Inicios para la obtención de 3.*

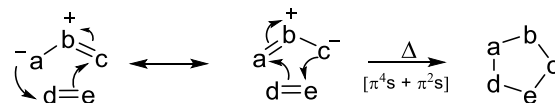
Debido a la gran versatilidad que tienen los carbohidratos como la DAG y derivados como la lactona 7,3-LXF, se planteo otra metodología sintetica, aprovechando la química del grupo azida para obtener heterociclos por medio de cicloadición 1,3-dipolar.²¹

CAPITULO DOS

ANTECEDENTES

Cicloadiciones 1,3-dipolar (1,3-DPCA)

Las cicloadiciones 1,3-dipolares son reacciones periciclicas concertadas, involucran un sistema π de cuatro electrones del 1,3-dipolo y dos del dipolarófilo [$\pi^4\text{s} - \pi^2\text{s}$] permitidas térmicamente de acuerdo con las reglas de simetría de Woodward y Hoffmann. Debido a la interacción entre las combinaciones complementarias de HOMO-LUMO y dependiendo de la combinación dipolo-diparófilo, cualquiera de los reactivos puede ser el componente electrofílico o nucleófilo. Estas reacciones proporcionan una ruta muy común y versátil para la síntesis de compuestos cíclicos de cinco miembros (esquema 16).²²

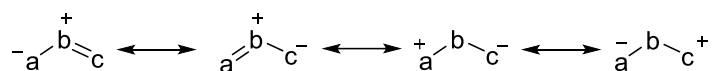


Esquema 16. *Generalidades de 1,3-DPCA.*

Dipolarofilo y 1,3-Dipolo

El componente 2π en un 1,3-DPCA se conoce comúnmente como dipolarófilo. Los alquenos y alquinos sustituidos son dipolarófilos típicos, sin embargo, también actúan otros sistemas que contienen un enlace π como carbonilo (C=O), imina (C=N), nitrilo (C \equiv N) y nitroso (N=O). como dipolarófilos. El enlace π puede estar aislado, conjugado o formar parte de un sistema cumulenno.

Un sistema de cuatro electrones π deslocalizados sobre tres átomos donde al menos uno es un heteroátomo, se denomina 1,3-dipolo. Normalmente, una estructura de este tipo se puede representar mediante una estructura híbrida de resonancia en la que la carga positiva se encuentra en el átomo central (b) y la carga negativa se distribuye entre los dos átomos terminales (a y c). La otra forma de representar tales estructuras es hacer que el átomo central (b) tenga dos de los cuatro electrones (esquema 17).



Esquema 17. Híbridos de resonancia de 1,3-dipolos.

Clasificación de 1,3-dipolos

El tipo de dipolos que se encuentran en los 1,3-DPCA son isoelectrónicos con un sistema de anión alilo o propargilo. Tienen un sistema de electrones π que consta de dos orbitales p llenos y uno vacío, y ambos extremos del dipolo tienen propiedades nucleofílicas y electrofílicas. Los 1,3-dipolos del tipo de anión alilo están doblados ya que el sistema tiene cuatro electrones en tres orbitales p_z paralelos, perpendiculares al plano del dipolo. Por otro lado, la presencia de un doble enlace ortogonal al sistema π deslocalizado en el tipo de anión propargilo/alenilo provoca linealidad en el dipolo (figura 7).



Figura 7. Clasificación de dipolos.

Reactividad, regioselectividad y tipos de 1,3-dipolos en cicloadiciones

Dado que las reacciones de 1,3-DPCA son cicloadición $[\pi^4s + \pi^2s]$ permitida por simetría que se asemeja a la reacción de DielsAlder.²³ Existe una interacción HOMO-LUMO en la que cualquiera de los reactivos puede ser el componente electrofílico o nucleofílico.

En 1974 Reine Sustman clasifica las 1,3-DPCA en tres tipos debido a que los estados de transición de los 1,3-DPCA están controlados por las interacciones de los orbitales moleculares fronterizos. Son los siguientes tipos: Tipo I, Tipo II y Tipo III.²⁴

Tipo I : hay una superposición del HOMO de alta energía del dipolo con el LUMO del dipolarófilo. Tal situación a menudo se denomina dipolo controlado por HOMO o dipolo nucleofílico e incluye muchos dipolos de uso común, como iluro de azometino, iluro de carbonilo, iluro de nitrilo, azometino imina, carbonil imina y diazoalcano. Hay una estrecha similitud de estas reacciones con una reacción de DielsAlder de demanda de electrones normal, que implica la superposición del dieno HOMO y LUMO del dienófilo.

El dipolo reacciona fácilmente con alquenos electrofílicos, por lo que grupos atractores de electrones en el dipolarófilo aceleran la velocidad de reacción al reducir la energía del LUMO, mientras que los grupos donantes de electrones desaceleran la reacción al aumentar la energía del HOMO (figura 8).

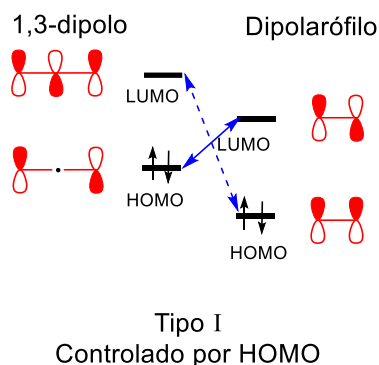


Figura 8. 1,3-dipolo en cicloadiciones, Tipo I

Tipo II: debido a la brecha de energía similar en cualquier dirección, el HOMO del dipolo puede interactuar con el LUMO del dipolarófilo o el HOMO del dipolarófilo puede interactuar con el LUMO del dipolo. La situación se denomina dipolo controlado por

HOMO-LUMO o dipolo ambifílico e incluye nitrilo imina, nitrona, óxido de carbonilo, óxido de nitrilo y azida.

Cualquier sustituyente en el dipolarófilo o el dipolo aceleraría la reacción al disminuir la brecha de energía entre los dos orbitales fronterizos que interactúan. Por ejemplo, las azidas reaccionan con varios dipolarófilos ricos o pobres en electrones con una tasa de reactividad similar (figura 9).

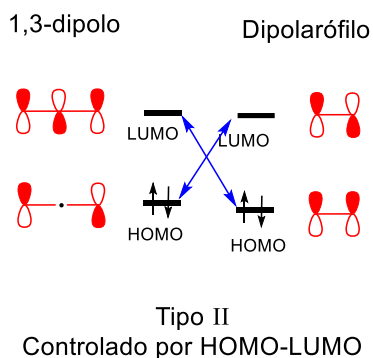


Figura 9. 1,3-dipolo en cicloadiciones, Tipo II

Tipo III: hay una superposición del LUMO del dipolo con el HOMO del dipolarófilo. Tal situación a menudo se denomina dipolo controlado por LUMO o dipolo electrofílico e incluye óxido nitroso y ozono. Existe una estrecha similitud de estas reacciones con una reacción de Diels Alder de demanda de electrones inversa, que implica la superposición del dieno LUMO y HOMO del dienófilo.

La presencia de grupos electroattractores en el dipolarófilo es responsable de la disminución de la velocidad de reacción, mientras que los grupos electrodonadores aceleran la reacción (figura10).

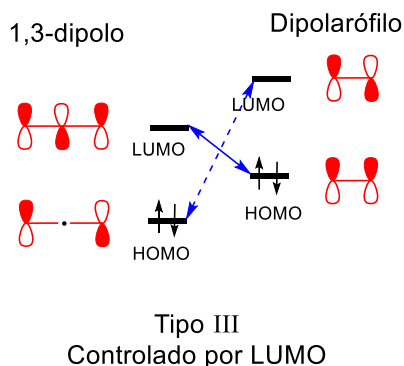
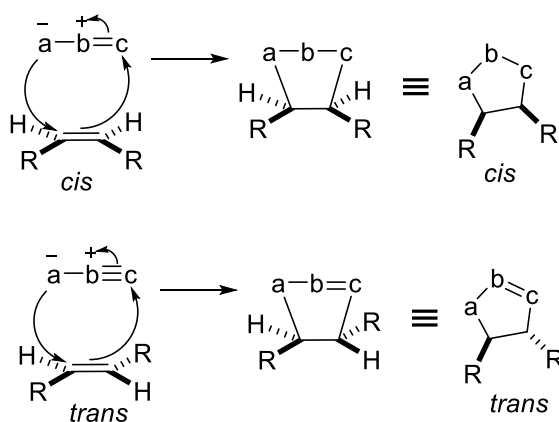


Figura 10. 1,3-dipolo en cicloadiciones, Tipo III.

Estereoquímica de cicloadiciones 1,3-dipolares

Las cicloadiciones 1,3-dipolares suelen tener lugar de forma estereoespecífica y suprafacial, lo que da como resultado la retención de la configuración con respecto al 1,3-dipolo y a los dipolarófilos.

En las reacciones de 1,3-DPCA, los sustituyentes *cis* en el alqueno dipolarófilo permanecen *cis* y los sustituyentes *trans* permanecen *trans* en el compuesto cíclico de cinco miembros resultante (esquema 18).^{22a}

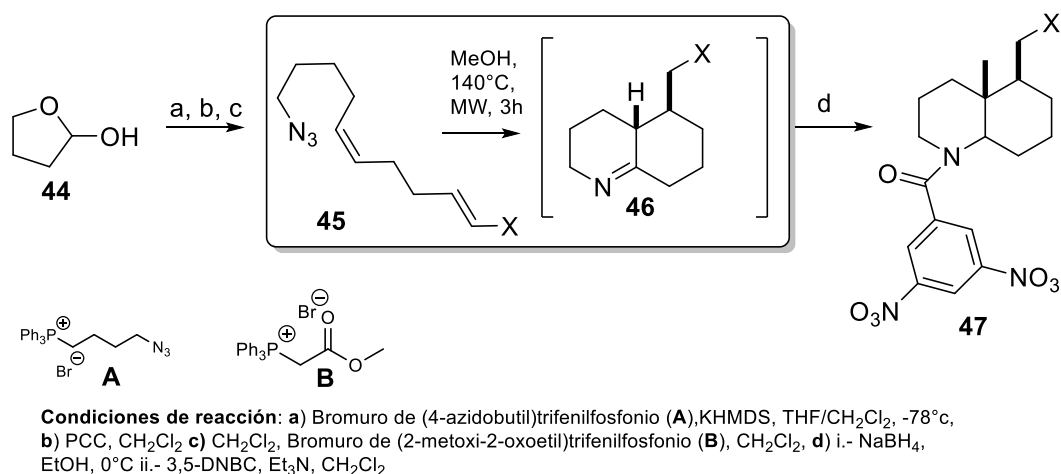


Esquema 18. Estereoquímica de cicloadiciones 1,3-dipolares.

Aplicación sintética

En 2016 Bernardo y Enrique junto con su equipo de investigación realizaron estudios sintéticos sobre la aplicación de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de azida-alqueno (**45**) en la construcción de alcaloides complejos (**47**).²⁵

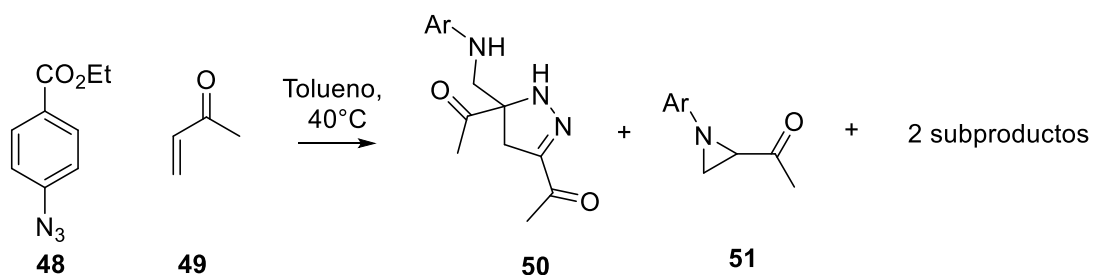
Comenzaron a partir del lactol **44** hasta la obtención de azido-dienos (**45**), que presentan diferentes aceptores de Michael en sus estructuras. La reacción de cicloadición 1,3-dipolar se llevó a cabo en MeOH, a 140°C en MW (esquema 19).



Esquema 19. Cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de azida-alqueno.

En 2020 Silvia Díez-González y su equipo de investigación realizaron reacciones de cicloadición de azidas con alquenos deficientes en electrones (**49**) en disolventes eutécticos profundos, obteniendo pirazolinas (**50**), aziridinas (**51**) y otros subproductos.²⁶

El experimento resulta robusto ya que experimenta con diferentes disolventes, dipolarófilos y dipolos. De todos los experimentos donde obtiene mayor cantidad de aziridina es en tolueno como disolvente (entre otros) y utilizando el dipolo de azida **48** (entre otros). Si bien esta aziridina no es el producto mayoritario si da pie a la formación de estos mono heterociclos (esquema 20).



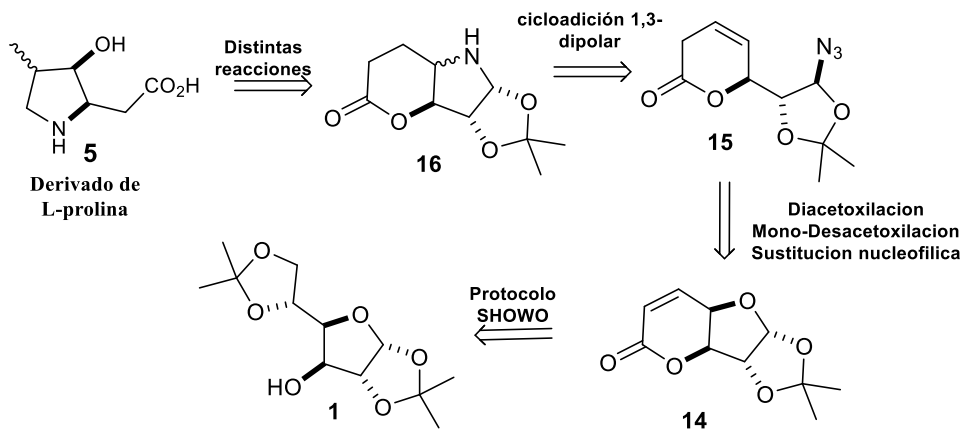
Esquema 20. Cicloadición de azidas con alquenos deficientes en electrones.

METODOLOGÍA

De acuerdo con el análisis retro sintético, la ruta sintética se dividirá en cuatro etapas fundamentales (esquema 21):

- Aplicación de protocolo SHOWO y una ciclación intramolecular para obtener a **14**.

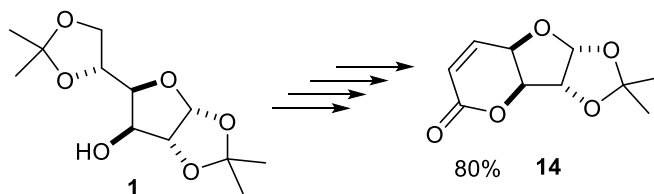
- Obtención del derivado de azida (**15**): diacetoxilación, mono-desacetoxilación, sustitución nucleofílica.
- Cicloadición 1,3-dipolar para obtener a **16**.
- Obtención de la 3-hidroxi-4-metil prolinas (**5**).



Esquema 21. Segunda propuesta Metodológica para obtener derivados de la L-prolina.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se inició con la obtención de nuestra lactona 7,3-LXF (**14**), bajo nuestras condiciones ya establecidas del laboratorio, primero la acetólisis para liberar los grupos hidroxilo en los carbonos 5 y 6, se realizó en medio ácido obteniendo el correspondiente diol. Por medio de una reacción concertada llevamos a cabo la primera oxidación con peryodato de sodio, para obtener el aldehído. A partir del aldehído y el iluro de fósforo **B** se realiza una reacción de Wittig obteniendo el correspondiente éster terminal, se acidifica el medio liberando el ácido carboxílico listo para una ciclación intramolecular con DCC. Obtenemos la lactona **14**, en un 80% de rendimiento (esquema 22).

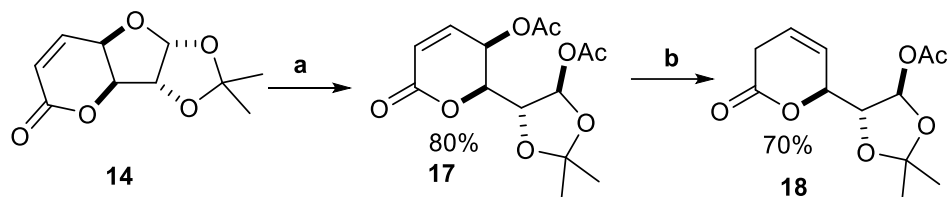


Condiciones de reacción: a) EtOH, H₂O, HCl, 70:29:1, t.a., 24 h.; b) NaIO₄, t.a., 30 min.; c) i.Br⁺[PPh₃CH₂CO₂CH₂CH₃] (**B**), EtOH:H₂O (40:60), KOH, t.a., 24 h; ii) solución de HCl pH=3, t.a., 10 min. , **Ciclación intramolecular:** d) DCC, CH₂Cl₂, t.a., 5 h.

Esquema 22. Síntesis de la lactona **14**.

Una vez obtenida la lactona **14** continuamos con la apertura selectiva del anillo de furano, obteniendo el compuesto diacetilado **17**, en un 80% de rendimiento. Utilizando anhídrido acético, ácido acético, 1 gota de ácido sulfúrico por 0.42 mmol de materia prima.

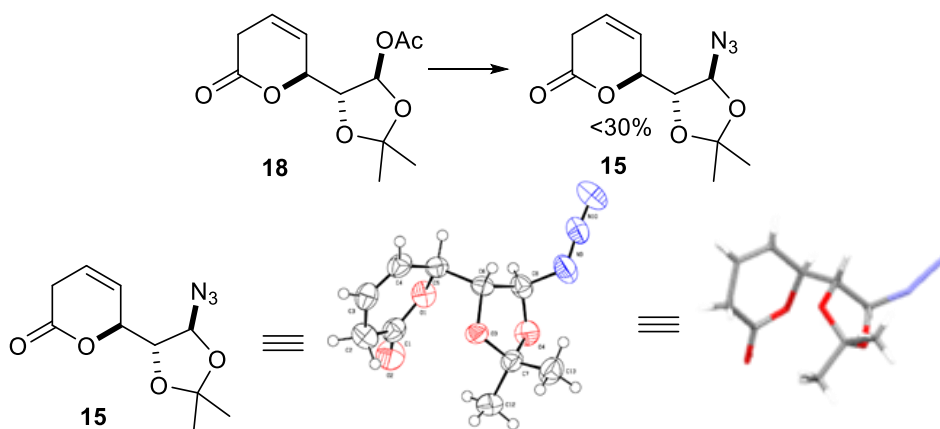
La reacción de mono-desacetoxilación fue llevada a cabo utilizando zinc en polvo, sol. NH₄Cl en THF-H₂O, obteniendo **18** (esquema 23).



Condiciones de reaccion: a) AcOAc, AcOH, H₂SO₄, -15°C, 2.5 h. b) Zn, sol. sat. NH₄Cl, THF, t.a., 3.5 h.

Esquema 23. Síntesis de la lactona **18**.

Teniendo a **18**, iniciamos la síntesis del compuesto azido **15**, sometiendo a **18** con BF₃OEt₂ un ácido de Lewis que desencadena la formación del ion oxocabenio y posteriormente un ataque nucleofílico por parte de TMSN₃, la adición se lleva a cabo estereoselectivamente por la cara *Re*, la cual es la menos impedida. Obtenemos **15** como un solo diastereoisomero con un rendimiento menor al 30%, pero se recupera **18** y hay compuestos de degradación que se quedan retenidos en el medio acuoso al momento de extraer la reacción. El compuesto azido **15** es un sólido cristalino por lo que se obtuvo su estructura por difracción de rayos X, donde se confirma que la adición por la cara *Re* reteniendo la configuración (esquema 24).



Condiciones de reaccion: TMSN₃, BF₃OEt₂, CH₂Cl₂ (anhidro), -40°C a 0°C por mas de 8h.

Esquema 24. Síntesis de la lactona-azida **15**.

A partir de este momento continuamos optimizando las condiciones de reacción para poder mejorar el rendimiento, se aumentaron los equivalentes de la fuente del nucleófilo, se modificaron los equivalentes del ácido de Lewis, pero los resultados no mejoraron (ensayos de 1 a 5, tabla 3).

Cambiamos la fuente de nucleófilo por NaN₃, así como el ácido de Lewis ensayos 6, 7 y 8, recuperando la materia prima.

De esta manera determinamos que TMSN₃ es la mejor fuente de nucleófilo azida, y se utilizó TMSOTf como ácido de Lewis en diclorometano y observándose un aumento del rendimiento, sin embargo, no era suficiente para continuar con las pruebas (ensayo 9). Con la finalidad de tener condiciones más suaves llevamos a cabo la reacción en THF utilizando Zn(OTf)₂ como ácido de Lewis, como primer ensayo a temperatura ambiente se recuperó la materia prima inalterada, pero cuando lo sometimos a reflujo hubo un cambio importante, se logró obtener el compuesto azido con un rendimiento del 80% (ensayo 11, tabla 3).

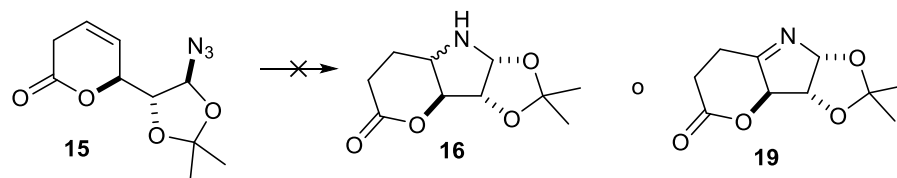
Ensayo	Fuente Nucleofílica (eq)	Ácido de Lewis (eq)	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
1	TMSN ₃ (1.1)	BF ₃ OEt ₂ (1)	CH ₂ Cl ₂	-60°C	24 h	<30%
2	TMSN ₃ (1.1)	BF ₃ OEt ₂ (2.2)	CH ₂ Cl ₂	-40 a 0°C	6 h	<30%
3	TMSN ₃ (2.2)	BF ₃ OEt ₂ (2.2)	CH ₂ Cl ₂	-40 a 0°C	6 h	<30%
4	TMSN ₃ (3)	BF ₃ OEt ₂ (2.2)	CH ₂ Cl ₂	-40 a 0°C	6 h	<30%
5	TMSN ₃ (1.5)	BF ₃ OEt ₂ (1.1)	CH ₂ Cl ₂	-40 a 0°C	6 h	<30%
6	N ₃ Na	Sol. NH ₄ Cl	THF	t.a.	30 h	-
7	N ₃ Na (2)	IMg (1.5)	THF	t.a.	48h	-
8	N ₃ Na (2)	ZnCl ₂ (1.5)	THF	t.a.	48h	-
9	TMSN ₃ (3)	TMSOTf (1.2)	CH ₂ Cl ₂	-60°C	6 h	<50%
10	TMSN ₃ (3)	Zn(OTf) ₂ (1)	THF *	t.a.	24h	-
11	TMSN ₃ (3)	Zn(OTf) ₂ (1)	THF *	Reflujo	6 h	80%
12	N ₃ Na (2)	Zn(OTf) ₂ (1)	THF *	t.a.	24h	-

*Presecado con CaH₂

Tabla 3. Condiciones de reacciones ensayadas para obtener a **15**.

Contando con **15** como materia prima, hemos intentado llevar a cabo la cicloadición 1,3-dipolar de la siguiente manera: en el ensayo 1 de la tabla 4 se colocó a **15**, en metanol fue sometido a una radiación de microondas a una temperatura de 140°C alcanzando el equipo unos 45-50 W, Obteniendo solo compuestos de degradación. Se bajó la temperatura, pero la materia prima se descompone.

En otro ensayo por calentamiento directo, se ha colocado **15** en tolueno en un tubo sellado y se ha calentado a 80°C por 7h, sin embargo, por CCF se observan varios productos, pero nada que pueda caracterizarse, la muestra se destruye por calentamiento (esquema 25).²⁷

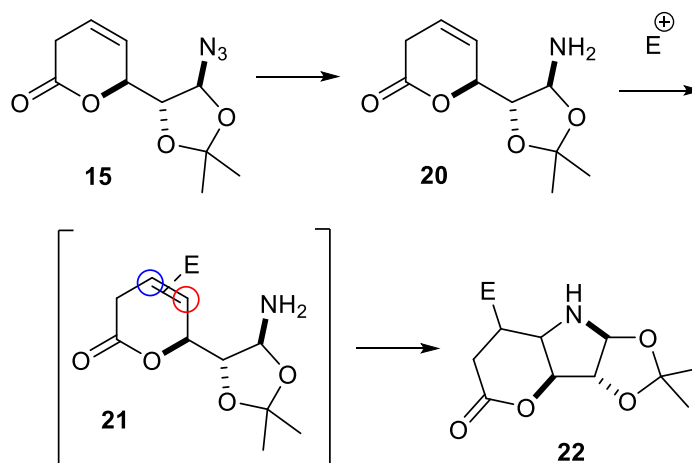


Esquema 25. 1,3 cicloadición esperada.

Tabla 4. Ensayos realizados para obtener la cicloadición 1,3-dipolar

Ensayo	Condiciones	16	19
1	MeOH, 140°C, MW (50-55W)	-	-
2	MeOH, 100°C, MW (18-22W)	-	-
3	MeOH, 70°C, MW (4-7 W)	-	-
4	Tolueno, 80°C	-	-

Al no encontrar las condiciones adecuadas para obtener el producto de cicloadición 1,3-dipolar se propuso reducir el grupo azido, obtener la amina **20** y después mediante un electrófilo propiciar una cicloadición 5-exotrig, obteniendo a **22**. Esquema 26



Esquema 26. Cicloadición 5-exotrig.

Nuestro reto ahora era llevar a cabo la reducción del compuesto azido **15** para obtener **20**. Se utilizó Zn en polvo, sol. NH₄Cl saturada y como disolvente THF, en donde la materia prima se transformó en distintos productos, sin embargo, no fue la suficiente cantidad de producto crudo (5 mg) para que se pudiera observar el compuesto mayoritario por RMN (tabla 5, ensayo 1).²⁸

Se realizó otro ensayo (número dos) utilizando la reacción de Staudinger, utilizando Ph₃P, en un sistema THF:H₂O (9:1) a temperatura ambiente. Una vez que se observó la desaparición de la MP en la placa cromatográfica se agregó PhSeSePh como electrófilo (**E**, en esquema 26) para poder formar el ion selenonio, estimulando la cicloadición 5-exotrig obteniendo así a **22** sin embargo, en la cromatografía no se logró aislar ningún compuesto de interés sintético.

Tabla 5. *Ensayos realizados para obtener la amina 20.*

Ensayo	Reactivos	Disolvente	Electrófilo	Temperatura
1	Zn (polvo, 2eq), NH ₄ Cl	THF		t.a.
2	Ph ₃ P (1.2 eq)	THF:H ₂ O (9:1)	PhSeSePh	t.a.

Considerando el tiempo que nos restaba para concluir el trabajo, tomamos la decisión de probar la adición de diferentes nucleófilos en el C-2' de **18** bajo las condiciones del ensayo 11 tabla 3. Utilizando como ácido de Lewis el triflato de zinc en THF a reflujo (tabla 6).

Tabla 6. *Utilización de distintos nucleófilos.*

Ensayo	Nucleófilo	Tiempo	Compuesto
1	BuZnBr	24 h	mp
2	TMSCN	2 h	23 y 24
3	ATMS	24 h	mp

En el ensayo 1 utilizando bromuro de butilzinc no hubo reacción, recuperamos la materia prima. El ensayo numero 2 utilizamos TMSCN por lo que esperábamos el producto de sustitución compuesto **23**, sin embargo, obtuvimos una mezcla de productos que incluían a **23** y los diastereoisómeros **24** los cuales fueron inesperados. Y por último se utilizó a ATMS (ensayo numero 3) como nucleófilo, recuperándose la materia prima (esquema 27).

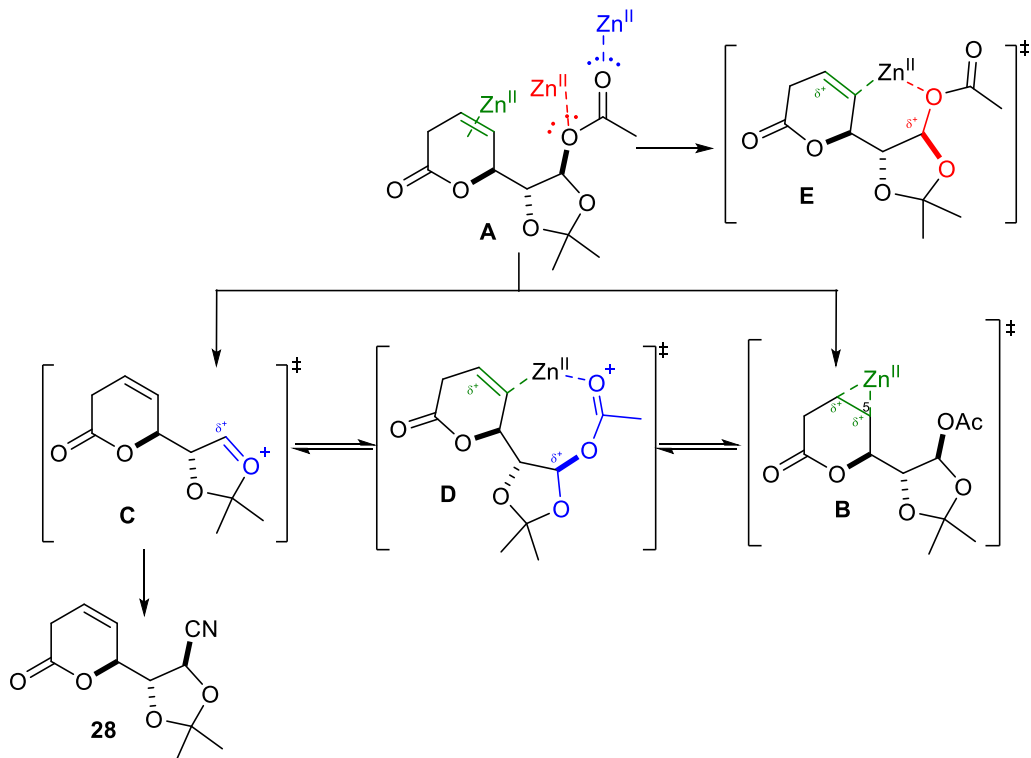


Esquema 27. *Compuestos observados por RMN.*

De acuerdo con la literatura las sales de Zinc (II), participan como ácidos de Lewis en diferentes grupos funcionales ricos en electrones como lo son alquinos,²⁹ alcoholes³⁰, carbonilos,³¹ iminas³⁴, entre otros. En la mayoría de las veces son utilizados en concentraciones catalíticas ya que se regenera el estado de oxidación 2+ del Zinc e incluso puede variar el número de interacciones presentes en estas sales al formar enlaces de coordinación.³²

En nuestro caso podemos observar que el compuesto **A** tiene distintas zonas con las que potencialmente puede tener interacciones con la sal de Zn(II), siendo todos los pares de electrones no enlazantes de los oxígenos y los electrones de dobles enlaces presentes en la molécula. De las cuales solo tres zonas son las más importantes una es el doble enlace presente en el anillo de la lactona dando como resultado el estado de transición **B**, el otro es la interacción con el oxígeno del carbonilo del acetoxilo dando el estado de transición **C** que es la formación del ion oxocarbenio y la tercera es, aunque menos probable la interacción con el oxígeno del éster debido a la formación del estado de transición **E**, un ciclo de seis miembros (esquema 28).

Una vez que en el estado de transición **C** se forma se obtiene el compuesto **23**, la sal de Zn(II) aún presente en el medio de reacción, sigue actuando permitiendo la formación del estado de transición **B** (esquema 28) donde posteriormente el acetoxi resultante en la formación de **23**, se introduce en la posición 5 de la lactona. Se prevé todo un ciclo catalítico donde oxidaciones y reducciones están presentes, al parecer el zinc se comporta como un metal de transición ampliando su esfera de coordinación, hasta el momento no tenemos evidencia, pero será para nosotros todo un reto elucidar el mecanismo de reacción.



Esquema 28. Propuesta de estados de transición.

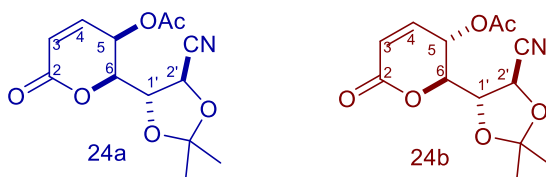
Se ha realizado tres cambios en las condiciones de reacción donde en el ensayo 2 de la tabla 7 se obtiene una mayor concentración del compuesto **23** por lo que el tiempo de reacción influye directamente en la formación de los diastereoisómeros de **24**.

Tabla 7. Ensayos realizados con las condiciones de reacción para obtener **23**.

Ensayo	Temperatura	Tiempo	Relación (23/24)
1	Reflujo	2 h	1/1.5
2	Reflujo	1 h	3/1
3	t. a.	48 h	-
Condiciones	TMSCN (5eq), Zn(OTf) ₂ (1.1 eq.)		

De acuerdo con la literatura³³ se puede asignar la configuración relativa de C5 que para el compuesto **24a** es (*cis*) por su constante de acoplamiento entre H5 y H6 que es de $J = 5.2$ Hz

y para el compuesto **24b** es (*trans*) cuya constante de acoplamiento entre H5 y H6 es de $J=8.2$ Hz (esquema 28 y tabla 8).



Esquema 28 Diastereoismeros de 24

Tabla 8	
Desplazamientos y constantes de acoplamiento	
24a ($\delta = 4.73$ ppm)	24b ($\delta = 4.86$ ppm)
<p>$J_{H5-H4} = 3.2$ Hz, $J_{H5-H6} = 5.2$ Hz</p>	<p>$J_{H5-H4} = 2.6$ Hz, $J_{H5-H6} = 8.2$ Hz</p>

CONCLUSIÓN.

Podemos concluir que hemos realizado la síntesis del ácido **9** a partir de DAG, **9** es susceptible a sufrir reacciones de radicales libres. Detectamos la interferencia del grupo OBn en C-3 que no permite la formación del éster Barton y en consecuencia la formación de los radicales libres.

Se obtuvo el compuesto azido (**15**), materia prima para las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular.

Se funcionalizó el C2' utilizando triflato de zinc como ácido de Lewis con muy buenos rendimientos logrando sustituir el OAc por N₃ y CN.

Además, obtuvimos un compuesto derivado de una adición oxidativa al doble enlace β-γ del anillo de la lactona de **23**, la elucidación del mecanismo de reacción se presenta como un reto en un trabajo posterior.

SECCION EXPERIMENTAL.

Generalidades.

La mayoría de las reacciones se llevaron a cabo bajo campanas de extracción, bajo atmósfera inerte, gas de nitrógeno o argón. Los disolventes secados mediante procedimientos estándares.

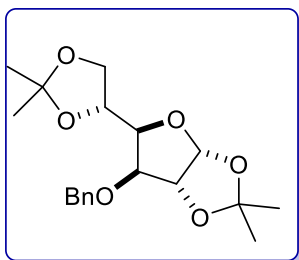
Las reacciones fueron monitoreadas utilizando la técnica de cromatografía en capa fina (C.C.F.) por medio de cromatoplasmas de sílice gel con indicador de fluorescencia (TLC Silicagel 60G F₂₅₄, marca MERCK). Como reveladores se utilizaron, solución de molibdato de amonio, solución de p-anisaldehído, yodo, solución de ninhidrina y luz ultravioleta.

Se purificaron los compuestos mediante la técnica de cromatografía en columna utilizando gel de sílice, grado técnico, con un tamaño de poro de 60 Å y un tamaño de partícula de 40-63 μm.

Los experimentos de ¹H RMN fueron realizados en cloroformo deuterado utilizando TMS como referencia interna, en un equipo BRUKER-500 (500 Mhz). Los desplazamientos químicos se indican como δ en partes por millón (ppm) respecto del tetrametilsilano (TMS). Las constantes de acoplamiento (*J*) están expresadas en Hertz (Hz). Las multiplicidades se han designado como: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (q), múltiple (m), doble de dobles (dd).

Los espectros de ¹³C RMN fueron medidos en un equipo y BRUKER -500 (125 Mhz), utilizando CDCl₃. Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón (ppm).

Síntesis del compuesto bencilado (6)



En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 100 ml se colocaron 2 eq. (7.6 mmol) g de NaH, se introdujo una barra de agitación magnética y se equipó con un refrigerante para reflujo; Se llevó a un baño de hielo pasado cinco minutos se agregaron 5 ml de THF anhidro. Posteriormente se agregaron 1 g. (3.8 mmol)

de Diacetona D-glucosa (**1**), disuelto en 10 ml de THF anhidro.

A los cinco minutos de agitación se sacó del baño de hielo y se llevó a reflujo por treinta minutos, la reacción paso de turbia con partículas en agitación a un color amarillo turbio.

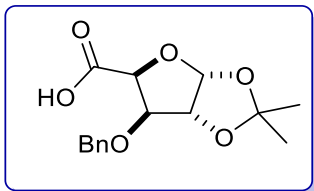
Terminando los treinta minutos se detuvo el reflujo y se agregaron 2.5 eq (9.6 mmol) de BrBn. La reacción se mantuvo bajo estas condiciones y se monitoreo por CCF, hasta observar la desaparición de **1** (3 h).

Una vez que la reacción concluyó, se agregaron 10 ml de agua destilada y se extrajo con AcOEt (10 ml x 4); se recolectó cada fase orgánica sobre un vaso de precipitados de 50 mL; se agregó Na₂SO₄ para secar, se filtró y se concentró bajo presión reducida, el crudo se purificó en cromatografía en columna empacada con sílice (fase estacionaria), con un sistema de disolventes 9:1 Hexano:AcOEt (como fase móvil), obteniendo 1.2 g del compuesto **6**, líquido viscoso en un rendimiento del 90%.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) δ 1.30 (3H, s), 1.37 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.49 (3H, s), 4.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 4.13 – 4.10 (m, 1H), 4.15 (1H, dd, *J* = 7.72, 2.75 Hz), 4.37 (1H, td, *J* = 13.2, 6.7 Hz), 4.58 (1H, d, *J* = 3.55 Hz), 4.66 (2H, dd, *J* = 11.8 Hz), 5.90 (1H, d, *J* = 3.6 Hz), 7.3 (5H, m).

RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 137.67, 128.43, 127.86, 127.67, 111.81, 109.00, 105.32, 82.68, 81.71, 81.34, 72.54, 72.39, 67.42, 26.86, 26.80, 26.26, 25.46.

Síntesis de Ácido 9



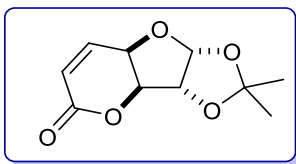
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocaron 2.7 g. (7.7 mmol) de compuesto bencilado **6**, se introdujo una barra de agitación magnética y se disolvió en una solución acida compuesta de 70 ml de EtOH, 29 ml de H₂O y 1 ml de HCl concentrado, se dejó agitando toda la noche. La reacción tiene un color ligeramente amarillo translucido.

Después de 24 se neutralizo la mezcla de reacción con una solución saturada de NaHCO₃, llegando a un pH \approx 7, posteriormente se agregaron 4.9 g (1.2 eq, 22 mmol) de NaIO₄ y se dejó agitando por 30 minutos más. La solución se filtra para retirar los sólidos y la fase líquida se evapora bajo presión reducida para eliminar el EtOH de la reacción, se le hicieron posteriormente 4 extracciones con AcOEt (30 ml cada una); la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró en bajo presión reducida, obteniendo 1.72 g del aldehído correspondiente. La correspondiente obtención del ácido carboxílico se consiguió al colocar en un matraz de fondo redondo de 50 ml, 1.72 g. (6.18 mmol) de aldehído correspondiente, se disolvió en una mezcla 1:1:2 de H₂O:CH₃COCH₃:CH₃CN, se agregaron 3.5eq. de OXONE® y se dejó en agitación, después se agregó solución saturada de NaHCO₃, manteniendo un burbujeo continuo.

La reacción se monitoreo por CCF hasta observar la desaparición de la materia prima (2 h), se filtraron las sales presentes y la fase líquida se extrajo con AcOEt, las fases orgánicas fueron recolectadas en un vaso de precipitados de 100 ml; se agregó Na₂SO₄ se secó, se filtró, se concentró en bajo presión reducida y el crudo fue purificado en cromatografía en columna empacada con sílice con un sistema 70:30 hexano:AcOEt, obteniendo 1 g de ácido **9**, como un sólido cristalino, con un rendimiento del 60%. $[\alpha]_D^{25} = -43.2^\circ$ (c 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) δ : 1.32 (3H, s), 1.48 (3H, s), 4.33 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 4.65-4.56 (2H, m), 4.62 (1H, s), 4.87 (1H, d, $J = 3.45$ Hz), 6.09 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.29 (5H, m). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ : 26.37, 27.04, 72.81, 79.80, 82.03, 82.31, 105.94, 113.07, 127.89, 128.23, 128.59, 136.57 (Carbonilo no se visualiza por efecto de resonancia).

Síntesis de 7,3-lactona-D-xilofuranosa 14



En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocaron 5 g (19.21 mmol) de Diaceton D-glucosa (**1**), se introdujo una barra de agitación magnética y se disolvió en una solución acida compuesta de 70 ml de EtOH, 29 ml de H₂O y 1 ml de HCl concentrado, se dejó agitando toda la noche. La reacción tiene un color ligeramente amarillo translucido.

Después de 24 de reacción, el crudo de reacción se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃, llegando a un pH \approx 7, posteriormente se agregaron 4.9 g (1.2 eq, 22 mmol) de NaIO₄ y se dejó agitando por 30 minutos más. La solución se filtra para retirar los sólidos y la fase líquida se evapora bajo presión reducida para eliminar el EtOH de la reacción, se hicieron posteriormente 4 extracciones con AcOEt (30 ml cada una); la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró en bajo presión reducida, obteniendo 3.42 g (94.4%) del aldehído correspondiente.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml contenía el aldehído correspondiente, se disolvió con 100 ml de un sistema compuesto por EtOH:H₂O (3:7), en seguida se agregaron 9.035 g (21 mmol, 1.2 eq) de Br⁻ [PPh₃CH₂CO₂CH₃], previamente preparado con PPh₃ y BrCH₂CO₂CH₃; se dejó en agitación para su solvatación. Una vez que se ha disuelto la sal, se agregaron escamas de KOH hasta alcanzar un pH \approx 14 y se dejó en agitación toda la noche. La reacción tiene un aspecto lechoso y la coloración puede variar de amarillo a anaranjado.

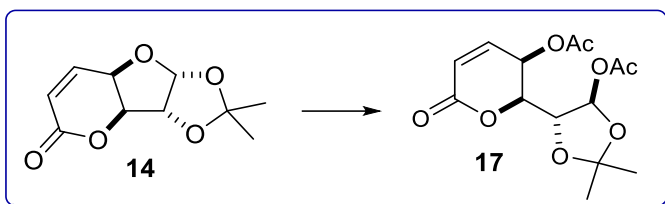
Al día siguiente hicimos una extracción con CH₂Cl₂ (40 ml x3), para poder eliminar el óxido de trifenilfosfina (Ph₃PO) formado, la fase acuosa se sometió nuevamente en agitación; se agregó una solución de HCl hasta alcanzar un pH \approx 3, se dejó en agitación aproximadamente 10 minutos más; al terminar el tiempo se extrajo con AcOEt (40 ml x 4). Se agregó Na₂SO₄ para secar, se filtró y se concentró bajo presión reducida obteniendo 3.52 g del ácido correspondiente, con un rendimiento del 76%.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, contenía 3.52g del ácido, se adicionaron 3.37g (16 mmol, 1.2 eq) de DCC, se disolvió con CH₂Cl₂ anhidro, se dejó en agitación por 4 h bajo atmósfera inerte. La reacción tiene un aspecto lechoso que va de blanquecino a amarillo muy tenue, también se puede ver algunos sólidos.

Terminado el tiempo de reacción se filtró sobre una cama de sílice para eliminar el derivado de urea generado por la DCC, se concentró en rotavapor a presión atmosférica y se purificó por cromatografía en columna empacada con sílice (fase estacionaria), en un sistema 85:15 hexano:AcOEt (como fase móvil), dando 2.7 g de lactona **14**, un líquido viscoso con un rendimiento del 86%. $[\alpha]_D^{25} = +15.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 400 MHz) δ : 1.35 (3H, s), 1.54 (3H, s), 4.63 (1H, dd, $J = 6.4, 3.6$ Hz), 4.38 (2H, m), 6.02 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 6.25 (1H, d, $J = 10$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 10.0, 6.0$ Hz). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ 26.0, 26.5, 67.4, 82.2, 83.7, 105.1, 112.4, 125.2, 138.6, 160.8.³⁴

Síntesis del compuesto diacetilado **17**.



En un matraz de fondo redondo de 25 mL contenía la 1g (4.7mmol) de **14**, se colocó una barra de agitación magnética. Posteriormente se agregaron 1.41 ml (14 mmol, 3eq). de AcOAc, se llevó a agitación 15 min. sobre un baño de hielo con sal, a continuación, se agregó 0.26 ml (4.7mmol, 1eq). de AcOH, seguidamente se agregaron 2.5 gotas de H₂SO₄ por mmol de materia prima. La mezcla se dejó agitando por 2.5 h. en baño de hielo.

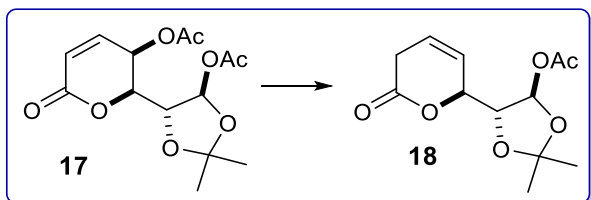
La reacción se mantuvo bajo estas condiciones y se monitoreo por CCF, hasta observar la desaparición de **14**. Una vez que la reacción concluyó, se neutralizo con solución saturada de NaHCO₃; se extrajo con AcOEt (10 ml x 4); se recolectó cada fase orgánica sobre un vaso de precipitados de 50 mL; se agregó Na₂SO₄ para secar, se filtró y se concentró bajo presión reducida, el crudo se purificó en cromatografía en columna empacada con sílice (fase estacionaria), con un sistema de disolventes 4:1 hexano:AcOEt (como fase móvil), obteniendo 1.2 g del compuesto diacetilado **17**, líquido viscoso en un rendimiento del 85%.

$[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ$ (c 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) δ : 1.46 (3H, s), 1.50 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.12 (3H, s), 4.54 (1H, dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz), 4.75 (1H, dd, $J = 5.5, 3.0$ Hz), 5.50 (1H, dd, $J = 5.5, 2.5$ Hz), 6.24 (1H, d, $J = 10$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 3$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz). **RMN ¹³C**

(126 MHz, CDCl₃) δ 20.5, 20.6, 25.8, 26.2, 61.0, 76.2, 80.1, 95.9, 113.5, 124.9, 139.9, 161.6, 169.8, 170.1.

Síntesis del compuesto desacetoxilado **18**.



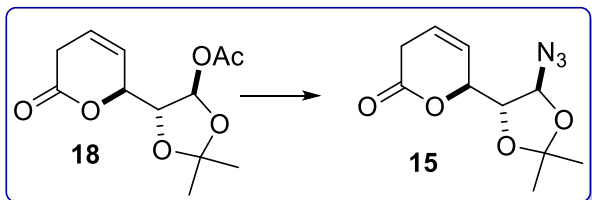
En un matraz de fondo redondo de 50 mL que contenía 1.64 g del compuesto **17**, se introdujo una barra de agitación y se disolvió con 20 ml de THF, se colocó en agitación a temperatura ambiente, se

agregaron 0.678 g (10.3 mmol, 2 eq) de Zn en polvo y posteriormente se fue agregando una solución saturada de NH₄Cl hasta observar que el zinc formara un precipitado en la mezcla.

Se monitoreó la reacción por CCF, hasta observar un cambio de color en la placa cromatográfica al utilizar *p*-anisaldehído como revelador entre el producto y la materia prima, ya que ambas presentan el mismo rf. Después de 3 h la reacción termina, se filtró el exceso de zinc y el líquido filtrado se extrajo. Con AcOEt, las fases orgánicas fueron depositadas en un vaso de precipitados con capacidad de 100 ml; se agregó Na₂SO₄ para secar, se filtró y se concentró en bajo presión reducida, el crudo se purificó en cromatografía en columna empacada con sílice, (fase estacionaria) con un sistema de disolventes 4:1 hexano: AcOEt y (como fase móvil), obteniendo 1.07 g del compuesto desacetoxilado **18**, líquido viscoso en un rendimiento del 81%. $[\alpha]_D^{20} = -13.3^\circ$ (c 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 300 MHz) δ: 1.48 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.10 (3H, s), 3.12 (2H, m), 4.30 (1H, dd, *J* = 2.7, 2.1 Hz), 5.25 (1H, m), 6.04 (1H, ddd, *J* = 9.7, 1.0, 1.8, 1.2 Hz), 6.34 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 6.91 (1H, m). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) δ 21.18, 25.1, 26.7, 26.8, 75.3, 82.7, 96.6, 121.2, 143.5, 144.5, 163.0, 170.3.

Síntesis del compuesto azido **15**.



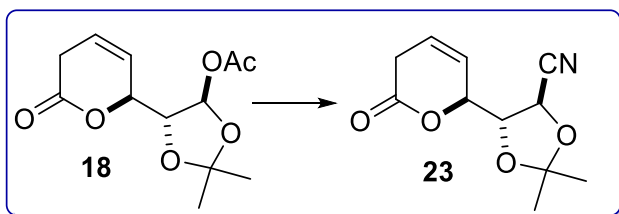
En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml, contenía 0.194 g del compuesto acetilado **18**, se agregaron 0.300 g (1.1eq, 0.83 mmol) de Zn(OTf)₂, se colocó una barra de agitación magnética, se

equipó con un refrigerante y se cambió la Atmosfera con N₂; se disolvió con 5 ml de THF pre-secado. Se agregaron 0.3 ml (3 mmol, 4eq.) de TMSN₃ y se llevó a reflujo.

Se monitoreo la reacción por CCF, hasta observar un cambio de color en la placa cromatográfica. Después de 6 h la reacción termina, se agregaron 5ml de H₂O el líquido se extrajo. Con AcOEt (4 x 20 ml), las fases orgánicas fueron depositadas en un vaso de precipitados con capacidad de 100 ml; se agregó Na₂SO₄ para secar, se filtró y se concentró en bajo presión reducida, el crudo se purificó en cromatografía en columna empacada con sílice, (fase estacionaria) con un sistema de disolventes 9:1 hexano: AcOEt y (como fase móvil), obteniendo 126 mg del compuesto azido **15**, Solido cristalino 81% de rendimiento.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) δ: 1.45 (3H, s), 1.5 (3H, s) 3.1 (2H, m), 4.0 (1H, dd, *J* = 1.8, 4.1 Hz), 5.05 (1H, s), 5.63 (1H, d, *J* = 4.15 Hz), 5.86 (1H, m), 6.01 (1H, m). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ 25.91, 26.48, 30.45, 76.84, 83.09, 89.79, 112.88, 121.88, 124.63, 168.28.

Síntesis del compuesto ciano, **23**.



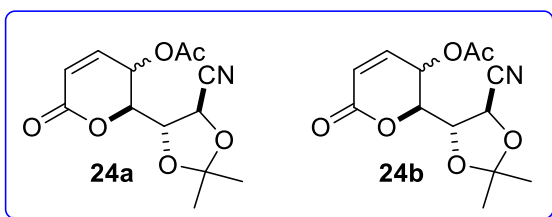
En un matraz de fondo redondo de dos bocas de 25 ml, contenía 0.1 g del compuesto acetilado **18**, se agregaron 0.156 g (1.1eq, 0.43 mmol) de Zn(OTf)₂, se colocó una barra de agitación

magnética, se equipó con un refrigerante y se cambió la Atmosfera con N₂; se disolvió con 5 ml de THF pre-secado. Se agregaron 0.3 ml (1.9 mmol, 5eq.) de TMSCN y se llevó a reflujo.

Se monitoreo la reacción por CCF, hasta observar un cambio de color en la placa cromatográfica. Después de 1 h la reacción aparentemente termina, se agregó solución de

NaHCO₃ para neutralizar, el líquido se extrajo. Con AcOEt (4 x 10 ml), las fases orgánicas fueron depositadas en un vaso de precipitados con capacidad de 100 ml; se agregó Na₂SO₄ para secar, se filtró y se concentró en bajo presión reducida, el crudo se purificó en cromatografía en columna empacada con sílice, (fase estacionaria) con un sistema de disolventes 9:1 hexano: AcOEt y (como fase móvil), obteniendo 41 mg del compuesto ciano **23**, Solido cristalino 27% de rendimiento. [α]_D²⁰ = -56.3 (c 1.0, CHCl₃).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) δ : 1.44 (3H, s), 1.52 (3H, s) 3.14 (2H, m), 4.55 (1H, dd, $J = 1.7, 6.3$ Hz), 4.88 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 5.09 (1H, m), 5.90 (1H, ddt, $J = 1.7, 3.55, 10$ Hz), 6.06 (1H, dddd, $J = 1.4, 3.65, 9.55, 10$ Hz), 6.01 (1H, m). **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ 24.90, 25.92, 30.43, 63.81, 75.95, 81.10, 113.94, 117.59, 121.21, 125.25, 167.91.



La mezcla de diastereoisomeros **24** se obtienen después de 2 h, la reacción aparentemente termina, se agregó solución de NaHCO₃ para neutralizar, el líquido de reacción se extrae con AcOEt (4 x 10 ml), las

fases orgánicas fueron depositadas en un vaso de precipitados con capacidad de 100 ml; se agregó Na₂SO₄ para secar, se filtró y se concentró en bajo presión reducida, el crudo se purificó en cromatografía en columna empacada con sílice, (fase estacionaria) con un sistema de disolventes 9:1 hexano: AcOEt y (como fase móvil), obteniendo 10 mg del compuesto ciano **24**, Solido cristalino con 20% de rendimiento. De 46 mg de **18**.

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) δ : 1.45 (3H, s), 1.47 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.63 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.14 (3H, s), 4.48 (1H, dd, $J = 8.4, 5.2$ Hz), 4.73 (1H, dd, $J = 5.2, 3.2$ Hz), 4.79 (1H, dd, $J = 5.65, 5.35$ Hz), 4.82 (1H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.86 (1H, dd, $J = 2.9 (2.6), 8.25$), 4.93 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.43 (1H, dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz), 5.47 (1H, dd, $J = 5.65, 3.2$ Hz), 6.25, (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.30 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 9.8, 5.6$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 9.7, 5.9$ Hz) **RMN ¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ 24.44, 24.91, 25.92, 26.05, 27.02, 61.25, 61.41, 64.10, 64.80, 75.5, 75.84, 77.90, 113.78, 114.23, 115.93, 117.73, 124.94, 125.31, 139.45, 139.84, 160.65, 160.98, 169.84.

ANEXOS

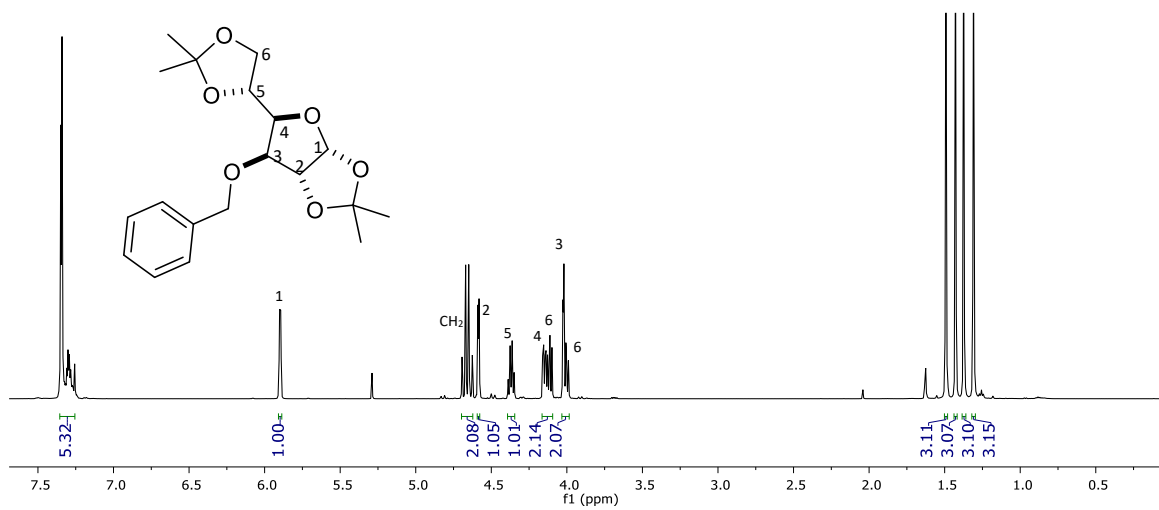


Figura 11a. Espectro RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 6

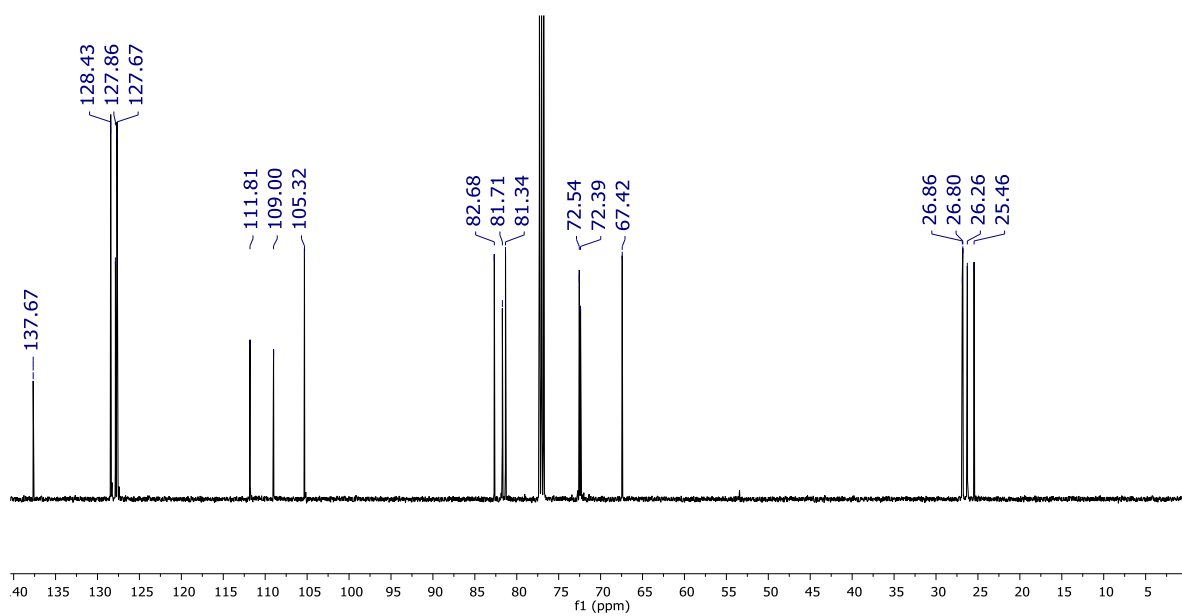


Figura 11b. Espectro RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 6

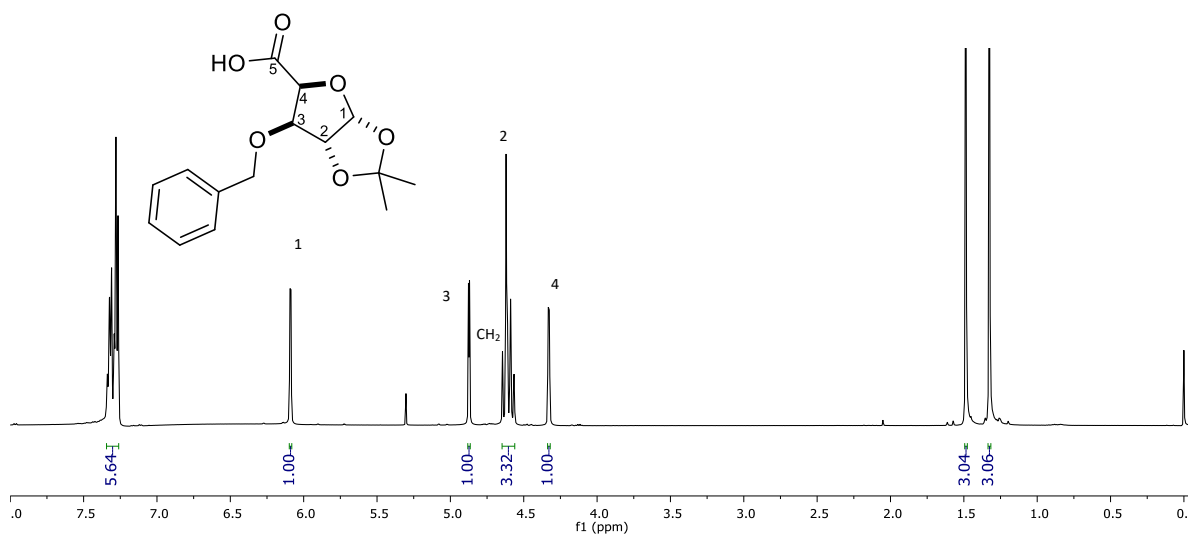


Figura 12a. Espectro RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 9

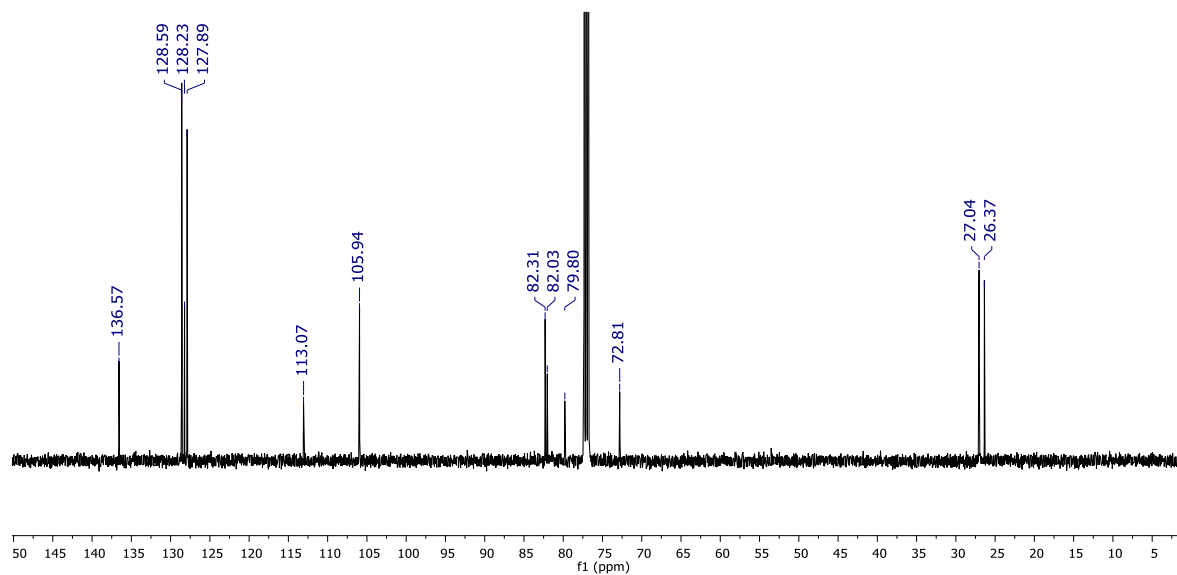


Figura 12b. Espectro RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 9

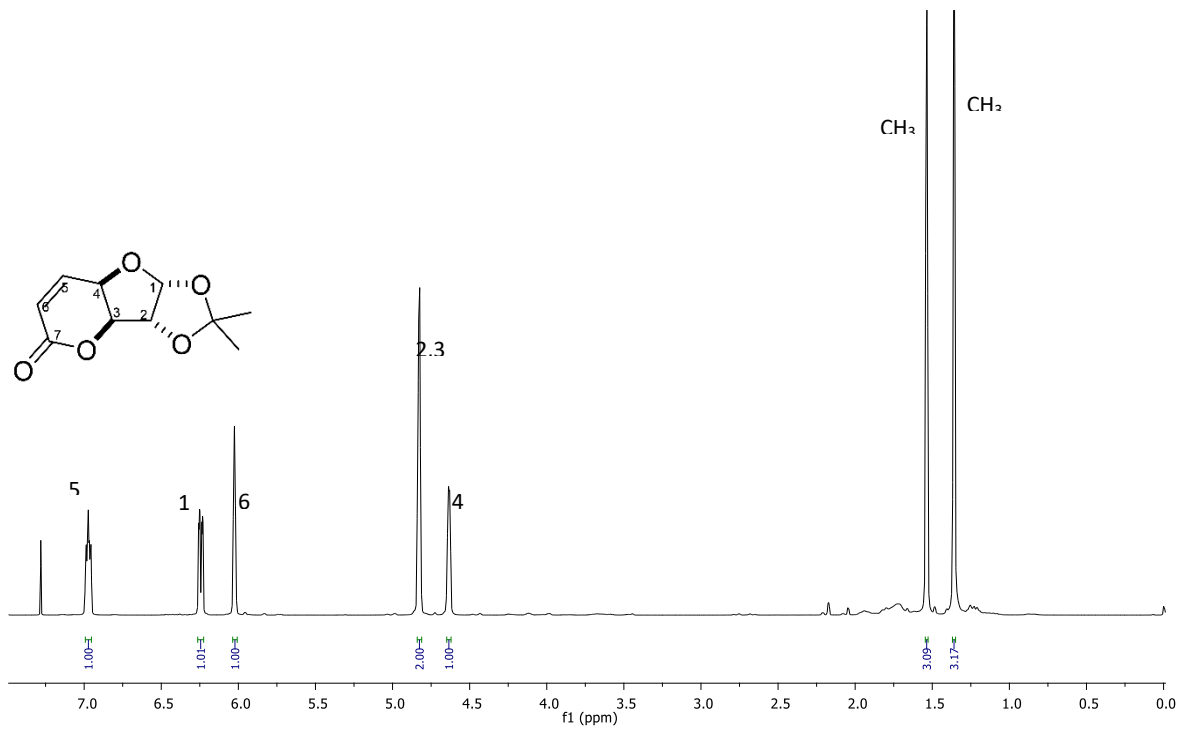


Figura 13a. Espectro RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 14

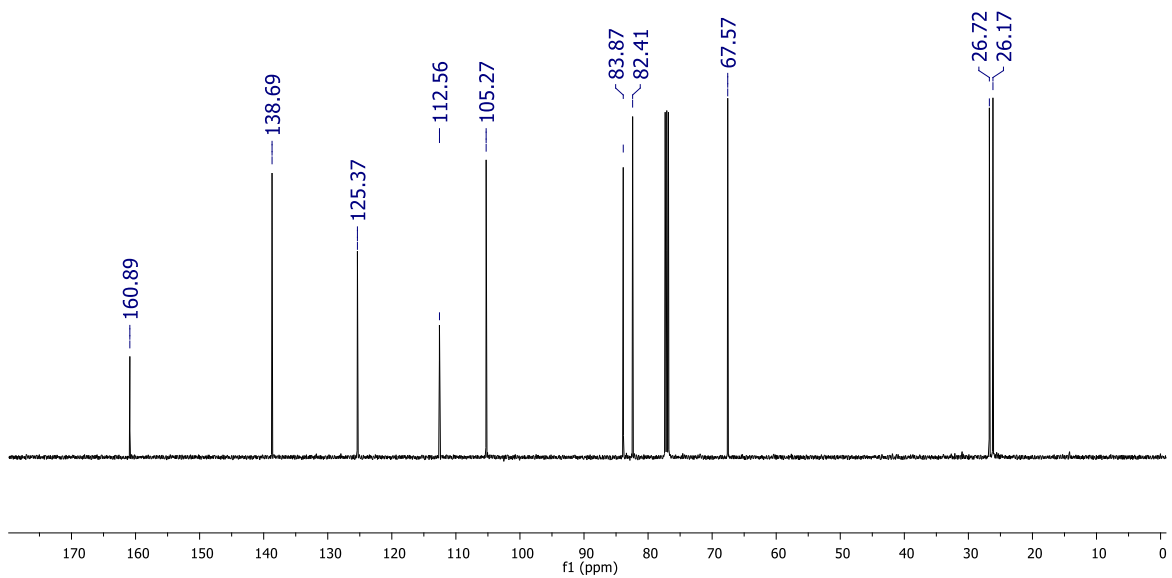


Figura 13b. Espectro RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 14

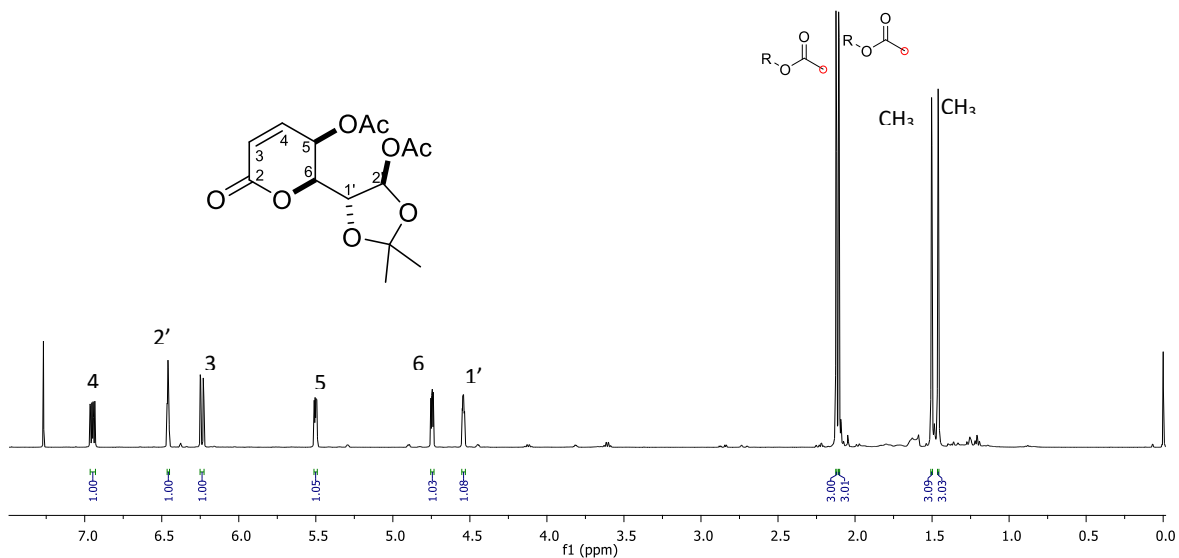


Figura 14a. Espectro RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto 17

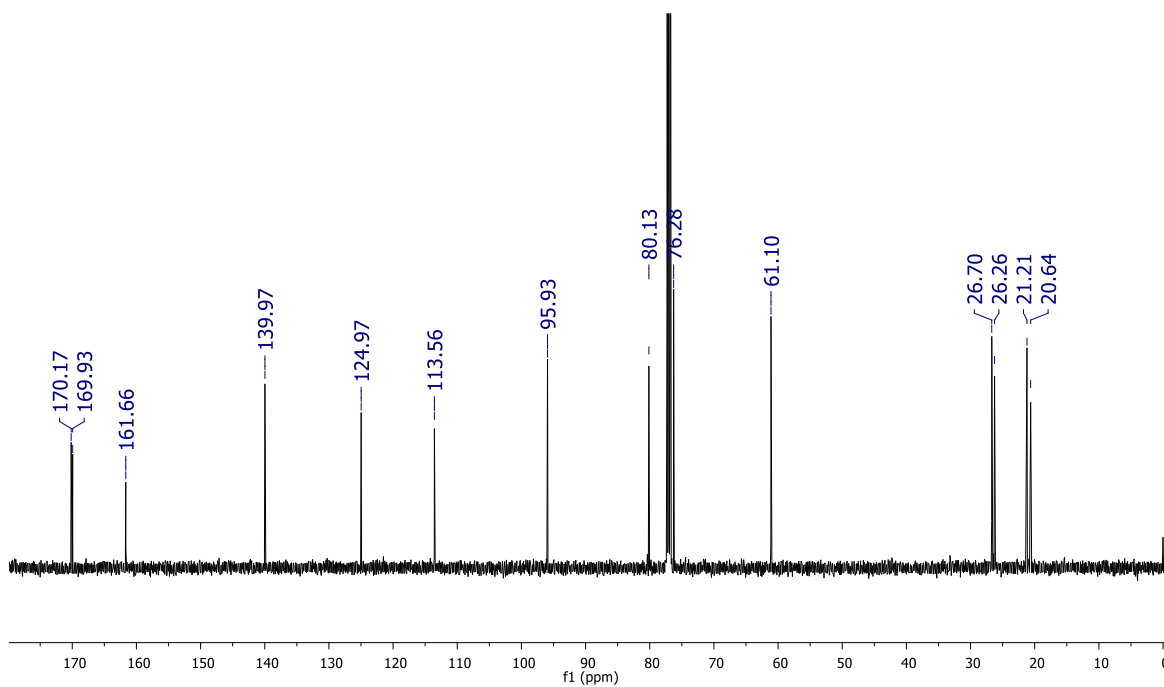


Figura 14b. Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3/TMS , 126 MHz) del compuesto 17

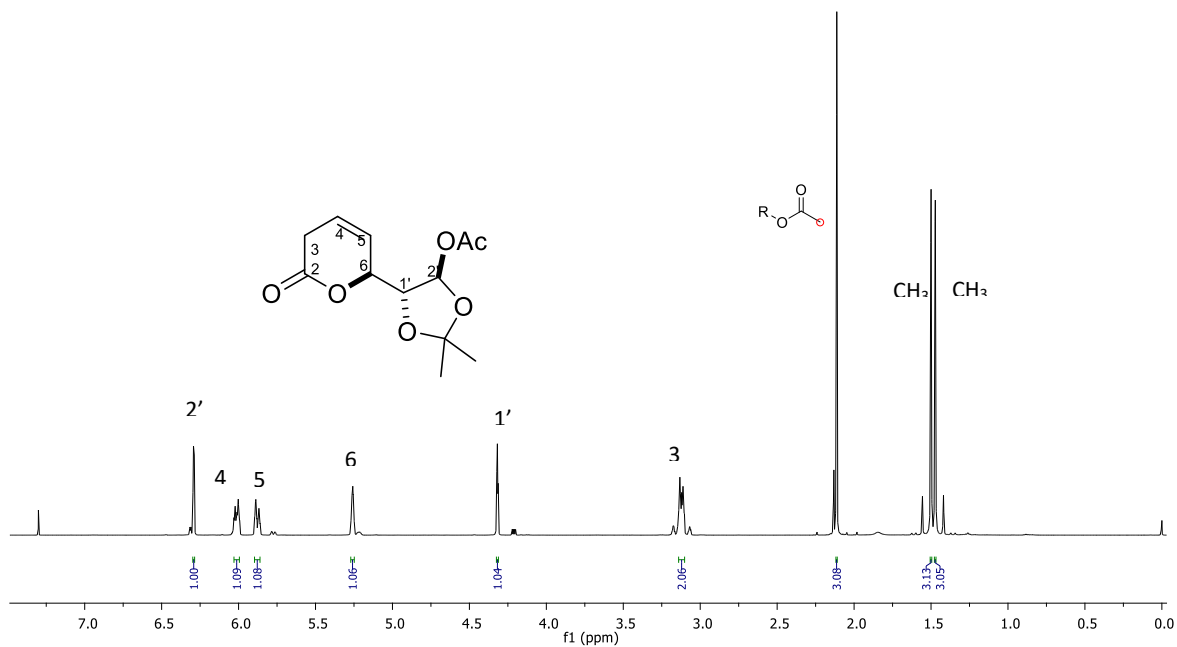


Figura 15a. Espectro RMN-¹H (CDCl₃/TMS, 500 MHz) del compuesto 18

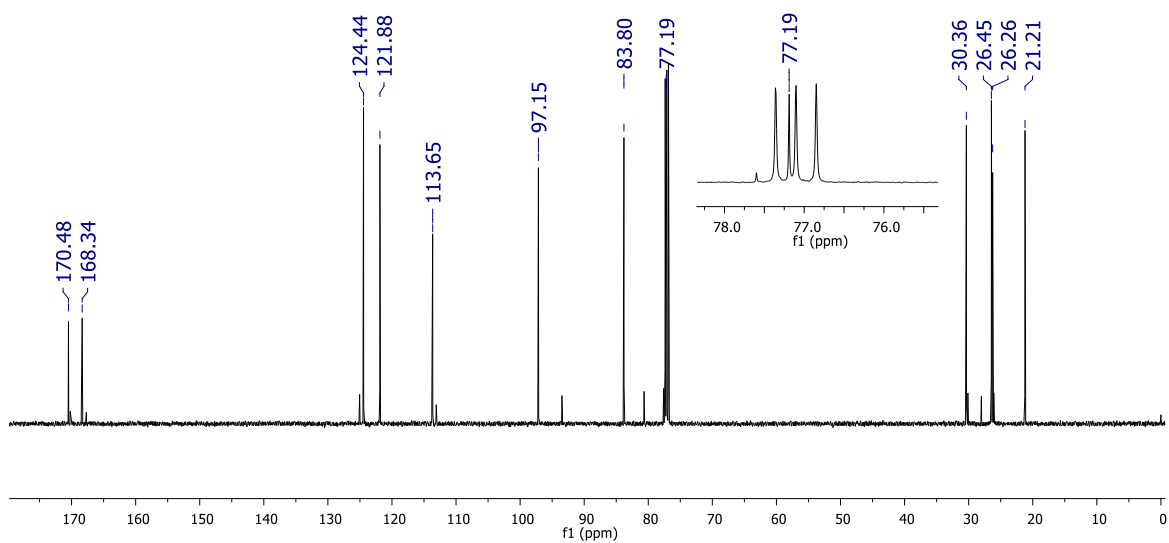


Figura 15b. Espectro RMN-¹³C (CDCl₃/TMS, 126 MHz) del compuesto 18

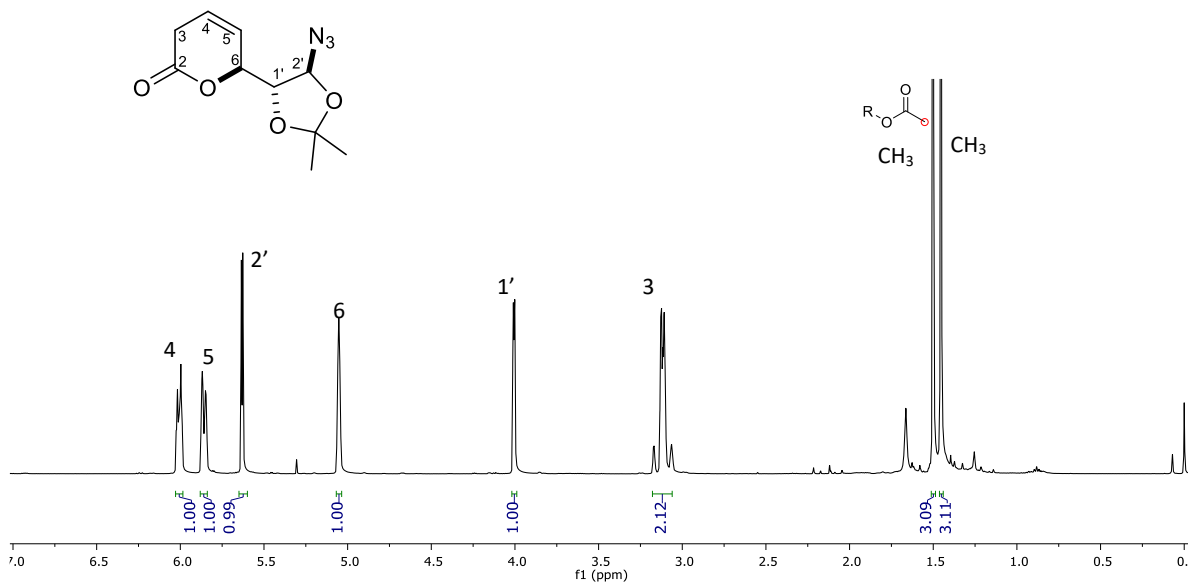


Figura 16a. Espectro $\text{RMN-}^1\text{H}$ (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto 15

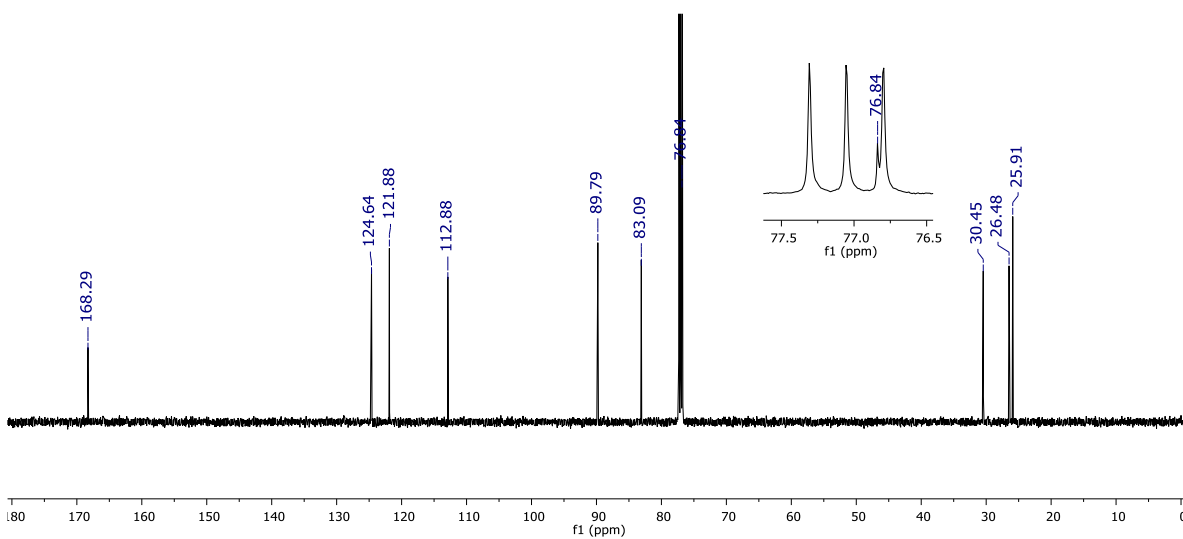


Figura 16b. Espectro $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ (CDCl_3/TMS , 126 MHz) del compuesto 15

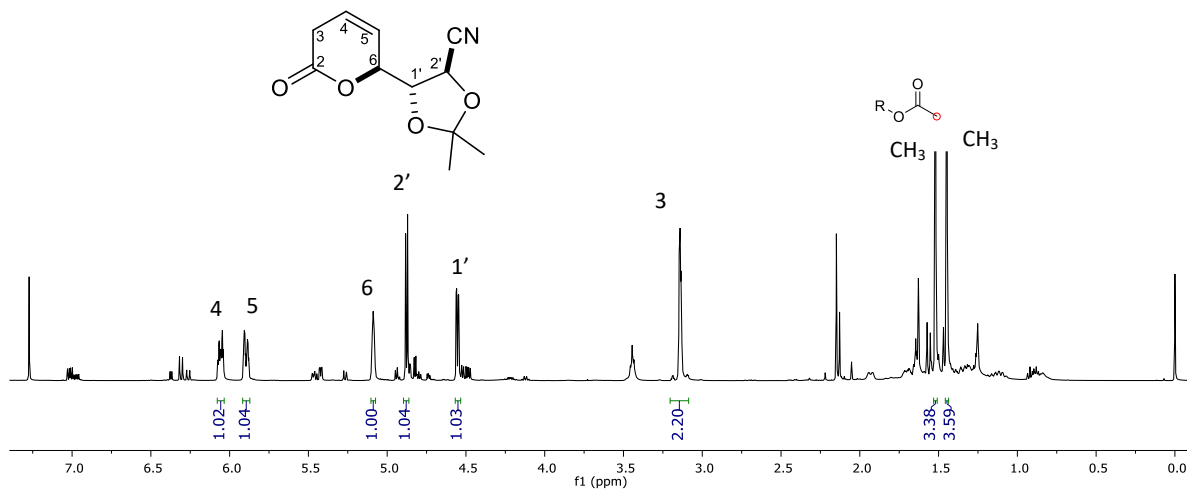


Figura 17a. Espectro RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto **23**

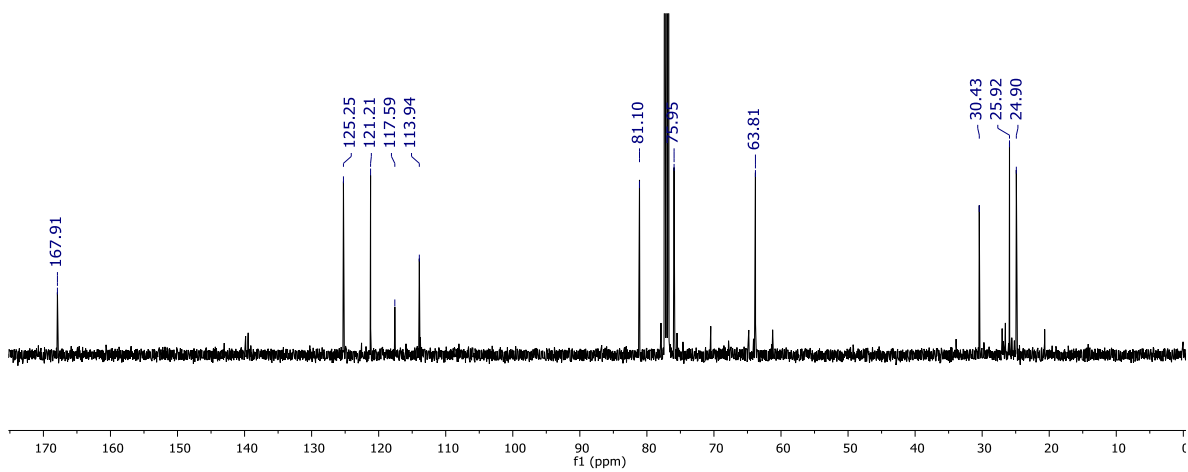


Figura 17b. Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3/TMS , 126 MHz) del compuesto **23**

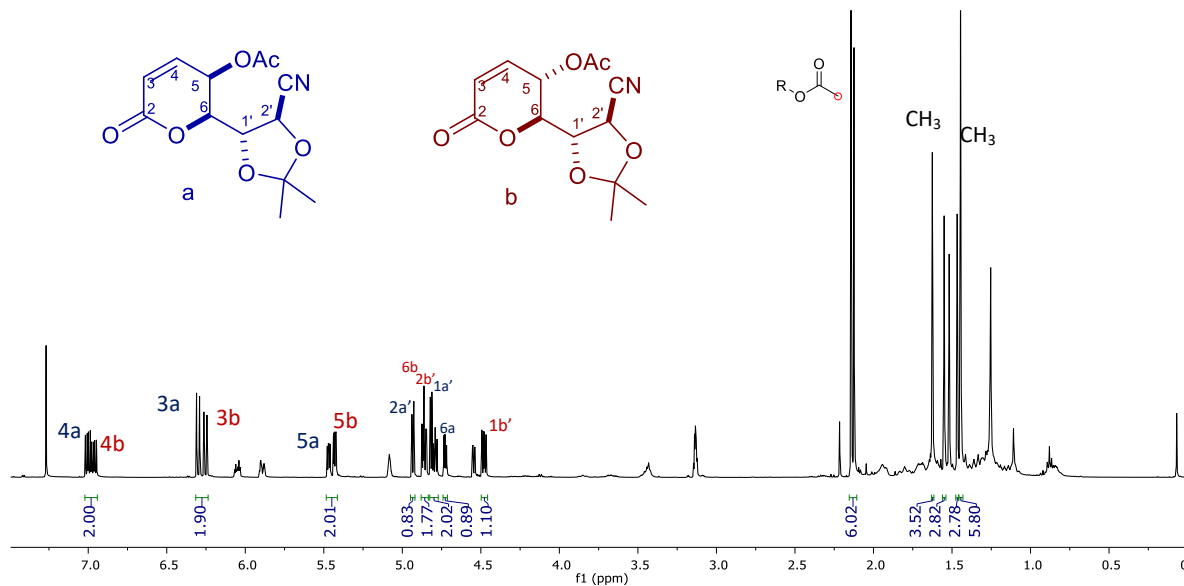


Figura 18a. Espectro RMN- ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) del compuesto 24

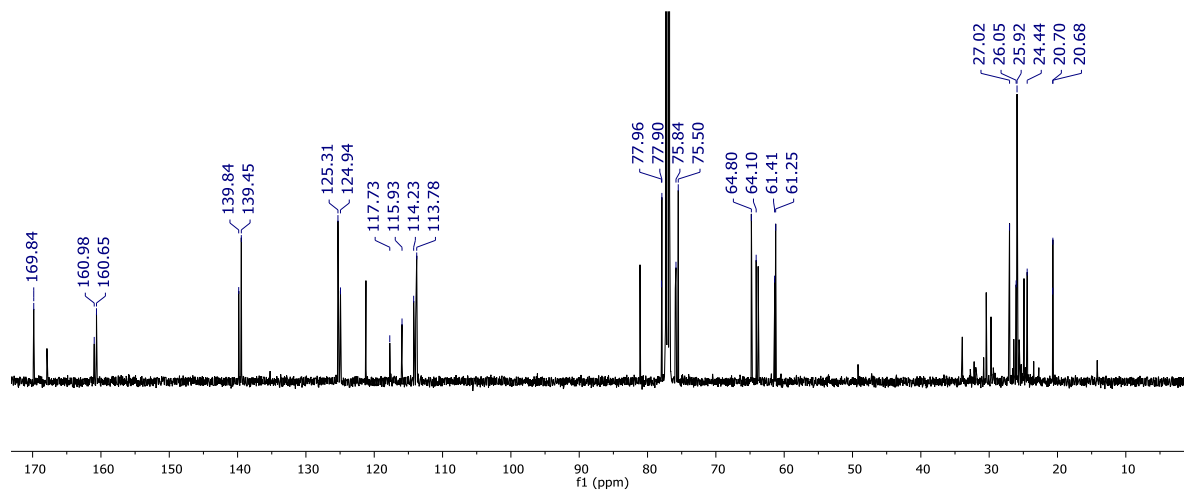


Figura 18b. Espectro RMN- ^{13}C (CDCl_3/TMS , 125 MHz) del compuesto 24

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ (a) Benz, F.; Knusel, F.; Nuesch, J.; Treichler, H.; Voser, W.; Nyfeler, R.; Keller-Schierlein, W. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2459-2477. (b) Traber, v. R.; Keller-Juslen, C.; Loosli, H.-R.; Kuhn, M.; v. Wartburg, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 1252-1267
- ² Okino, T.; Qi, S.; Matsuda, H.; Murakami, M.; Yamaguchi, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 158-161.
- ³ Tschesche, R.; Samuel, T.D.; Uhlendorf, J.; Fehlhaber, H.W. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 3106-3114.
- ⁴ Tidwell T. T. *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials* **2012**, 1-35.
- ⁵ (a) Gomberg M., *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757-771. (b) Gomberg M., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 3150-3163.
- ⁶ Orchin, M.; Macomber, R. S.; Pinhas, A. R.; Marshall, R. W. *The vocabulary and Concepts of Organic Chemistry*. John Wiley & Sons, New Jersey **2005**, capítulo 13, pp. 505-534.
- ⁷ Shankar S. M. *Reactive Intermediates in Organic Chemistry*, John Wiley & Sons, Weinheim, Germany **2014**. capítulo 4, pp 101-151.
- ⁸ Brückner R. *Advanced Organic Chemistry*. Elsevier **2002**, capítulo 1, pp.1-42.
- ⁹ Neff R. K.; Su Y.-L.; Liu S.; Rosado M.; Zhang X.; Doyle M. P. *Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16643-16650.
- ¹⁰ (a) Alabugin I. V.; Gilmore K. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 11246-11250. (b) Alabugin I. V.; Gilmore K.; Manoharan M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12608-12623.
- ¹¹ Löffler, K., Freytag, C. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3427-3431.
- ¹² Wolff, M. E. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 55-64.
- ¹³ De Armas P.; Francisco C.G.; Hernández R.; Salazar J.A.; Suárez, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **1988**, *1*, 3255-3265.
- ¹⁴ (a) Francisco C. G.; Herrera A. J.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1012-1017. (b) Francisco C. G.; Herrera A. J.; Suarez, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11* 3879-3882.
- ¹⁵ Castillo E.; Muñoz K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 705-708.
- ¹⁶ Singh J, Nickel G. A., Cai Y., Jones D. D., Nelson T. J., Small J. E., Castle S L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3970-3974.
- ¹⁷ Murray, R. W.; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.
- ¹⁸ (a) Fontana F.; Minisci, F.; Nogueira B. M. C.; Vismara E. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2866-2869 (b) Rupert S. J. Robert J. Phipps, *Journal of the Gesellschaft Deutscher Chemiker* **2019**, *58*, 13666-13699. (c) Schulz G., Andreas Kirschning A. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 273-278.
- ¹⁹ (a) Barton D.H. R., Crich D., Motherwell W.B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939-941. (b) Saraiva M.F. et al, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3563-3572. (c) Barton, D. H. R; Crich D.; Motherwell, W.B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901 - 3924.
- ²⁰ (a) Yan J.; Tang H.; Rong Kuek E. J.; Shi X.; Liu C.; Zhang M.; Piper J.L.; Duan S.; Wu J. *NATURE COMMUNICATIONS* **2021**, *12*, 1-10. (b) Yan J.; Cheo H. W.; Teo W. K.; Shi X.; Wu H.; Idres S.; Deng L. W.; Wu J. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *26*, 11357-11362. (c) Tambe S D.; Rohokale R. S.; Kshirsagar U. A.; *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *18*, 2117-2121.
- ²¹ (a) Sebest F., Casarrubios L., Rzepa H. S., White A. J. P., Díez-G. S. *Green Chem.* **2018**, *20*, 4023-4035. (b) Sebest F., Lachhani K., Pimpasri C., Casarrubios L., Rzepa H. S., White A. J. P., Díez-G. S. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1877- 1886. (c) Hemming K., Chambers C. S., Jamshaid F., O’Gorman P. A. *Molecules* **2014**, *19*, 16737-16756. (d) Irene de M., Velado M, Herradon B., Mann E. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4617-4625.
- ²² (a) Kumar S.; Kumar V.; Singh S.P.; *Pericyclic Reactions, A Mechanistic and Problem-Solving Approach* **2016**, capítulo 5, 244-282., (b) Carey F. A.; Sundberg R. J.; *Advanced Organic Chemistry* **2007**, capítulo 10, 883-951.
- ²³ Huisgen R., *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1963**, *2*, 565-569.
- ²⁴ Sustmann R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569-593.
- ²⁵ De Miguel I.; Velado M.; Herradon B.; Mann E. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4617-4625.
- ²⁶ Sebest F.; Lachhani K.; Pimpasri C.; Casarrubios L.; White A. J. P.; Rzepa H. S.; González S. D.; *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1877- 1886.
- ²⁷ Hemming K.; Chambers C. S.; Jamshaid F.; O’Gorman P. A. *Molecules* **2014**, *19*, 16737-16756.
- ²⁸ Lin W., Zhang X., He Z., Jin Y, Gong L, Mi A. *SYNTHETIC COMMUNICATIONS* **2002**. *32*, 3279-3284.
- ²⁹ (a) Jana S.; Dey A.; Singsardar M.; Bagdi A. K.; Hajra A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9489-9493. (b) Yorimoto S.; Tsubouchi A.; Mizoguchi H.; Oikawa H.; Tsunekawa Y.; Ichino T.; Maeda S.; Oguri H. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5686-

5698. (c) Khan D. M.; Hua R. *Catalysts* **2020**, *10*, 683. d) Chen Z.; Nie X.-D.; Sun J.-T.; Yang A.-M.; Wei B. G. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 2492-2501.

³⁰ (a) Iwata A.; Inuki S.; Oishi S.; Fujii N.; Ohno H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5506–5512. (b) Lagishetti C.; Banne S.; You H.; Tang M.; Guo J.; Qi N.; He Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5301–5304.

³¹ (a) Li Y.; Zou H.; Gong J.; Xiang J.; Luo T.; Quan J.; Wang G.; Yang Z. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4057-4060. (b) Mamidi N.; Manna D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2386–2396. (c) Shan C.; Chen F.; Pan J.; Gao Y.; Xu P.; Zhao Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11659-11666.

³² Zhao J.-Q.; Wu Z.-J.; Zhou M.-Q.; Xu X.-Y., Zhang X.-M.; Yuan W.-C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5020–5023.

³³ (a) Murayama T.; Sugiyama T.; Yamashita K. *Agric. Bioi. Chern.* **1987**, *51*, 2055-2060. (b) (Supporting Information) Grau M. F.; Entwistle R.; Chiang Y. M.; Ahuja M.; Oakley C. E.; Akashi T.; Wang C. C. C.; Todd R. B.; Oakley B. R. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 3193–3205. (c) García Á. D. 2021, Síntesis enantioselectiva de la (-)-tetradenolida truncada a partir de la lactona 7,3-LXF y avances en la síntesis del (-)-pestalotin. (Tesis de doctorado), Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México.

³⁴ Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178-2180.