



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas
Posgrado en Ciencias Químicas
Instituto de Ciencias (ICUAP)
Laboratorio de Investigación en Síntesis Orgánica

**“Síntesis total de la cephalosporolide E vía una
aproximación fotoredox”**

TESIS

Para obtener el título de:

Maestría en Ciencias Químicas

Presenta:

Leonardo Xochicale Santana

Director:

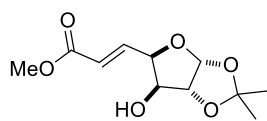
Dr. Fernando Sartillo Piscil

Puebla, Pue. Noviembre 30, 2018

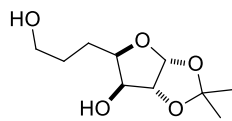
El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil y contando con el apoyo económico de Conacyt a través de la beca número **605169**.

Agradezco a la Vicerrectoría de Investigación y Estudios de Posgrado por el apoyo otorgado para conclusión de esta tesis en el marco del Programa II. Investigación y Posgrado Aseguramiento de la calidad en el Posgrado Indicador establecido en el plan de desarrollo institucional 2013-2017.

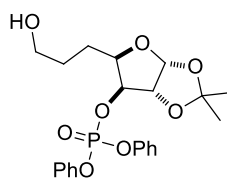
Índice de compuestos capítulo 1



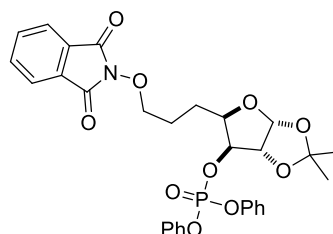
99



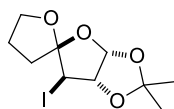
100



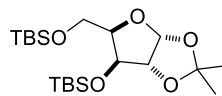
105



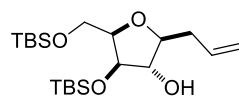
102



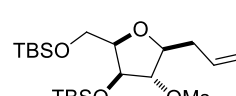
109/110



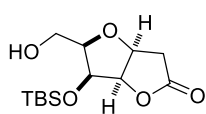
123



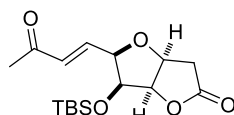
124



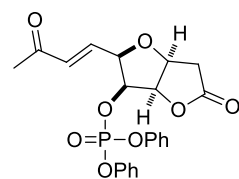
128



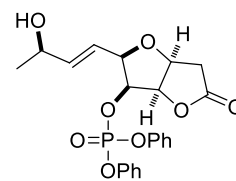
130



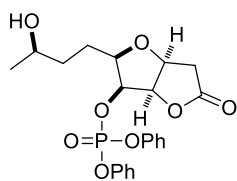
132



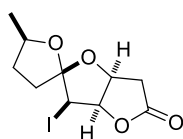
135



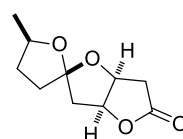
136



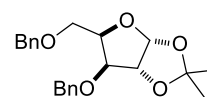
116



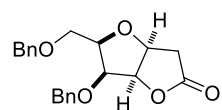
139/140



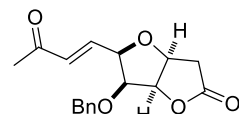
Cephalosporide E/F



147

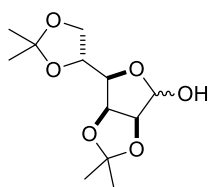


149

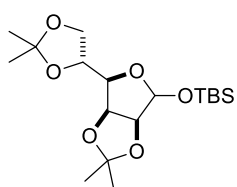


151

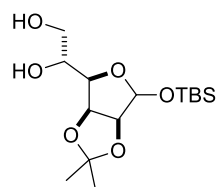
Índice de compuestos capítulo 2



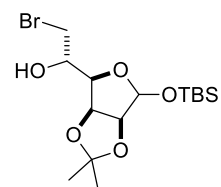
37



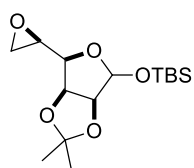
38



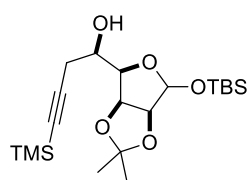
39



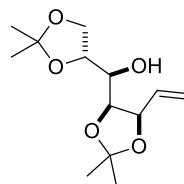
41



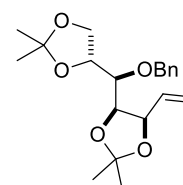
42



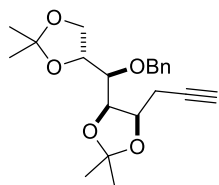
44



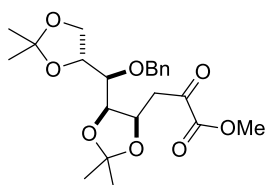
49



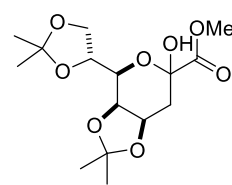
45



46



47



48

Índice de abreviaturas

1D	Una dimensión
2D	Dos dimensiones
a	Señal ancha
ATMS	Aliltrimetilsilano
CDCl₃	Cloroformo deuterado
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
hν	Luz
HAT	Transferencia de átomo de hidrogeno (<i>H</i> ydrogen- <i>A</i> tom <i>T</i> ransfer)
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
m	Múltiple
Ms	Mesilato
MsCl	Cloruro de mesilo
mL	Mililitro
MHz	Mega Hertz
NSAP	Sustitución nucleofílica sobre la posición anomérica (<i>N</i> ucleophilic <i>S</i> ubstitution at the <i>A</i> nomeric <i>P</i> osition)
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenil
Ph₃P	Trifenilfosfina
PIDA	Diacetato yodobenceno
RMN ¹H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN ¹³C	Resonancia magnética nuclear de carbono
R	Radical alquilo
R	Configuración absoluta <i>R</i>
S	Configuración absoluta <i>S</i>
s	Simple

SOMO	Orbital molecular ocupado por un solo electrón (S ingle O ccupied O rbital M olecular)
S_N2	Sustitución nucleofílica bimolecular
t	Tiempo
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TBS	<i>t</i> -butil dimetilsilano
TBSCl	Cloruro de <i>t</i> -butil dimetilsilano

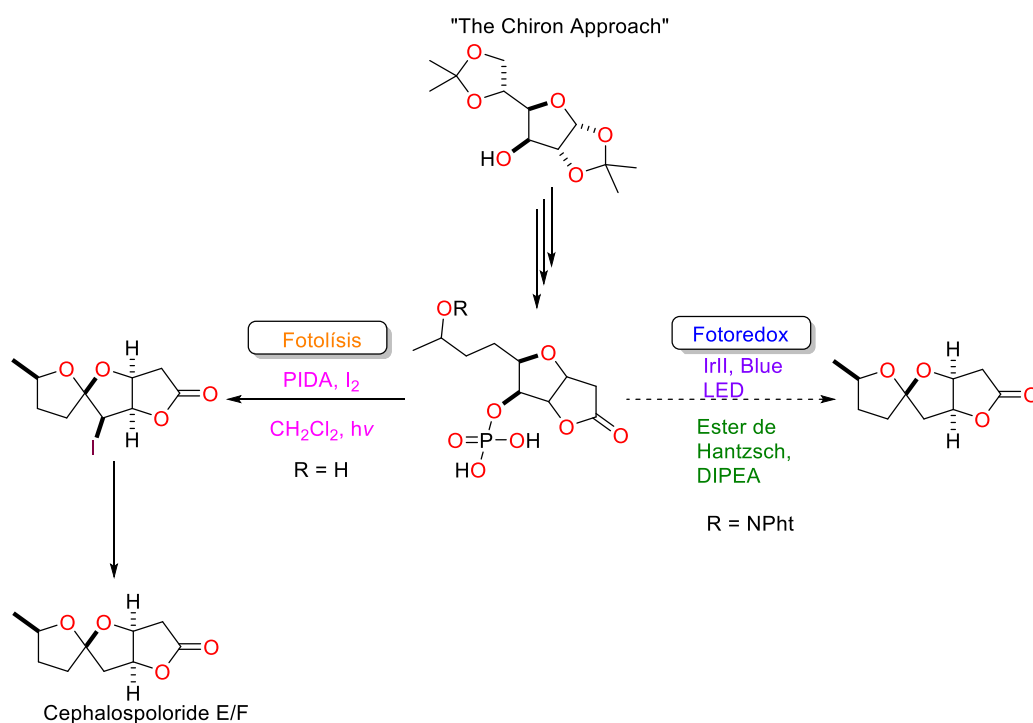
ÍNDICE

Resumen	1
Introducción	3
Capítulo 1	6
Síntesis total de la Cephalosporolide E vía una aproximación fotoredox	6
1.1 Introducción	6
1.2 Antecedentes	8
1.2.1 Determinación de la configuración absoluta de las Cephalosporolides E y F	8
1.2.3 Primera síntesis total de las Cephalosporolides E/F naturales	10
1.2.4 Síntesis de Brimble	12
1.2.5 Síntesis de las cephalosporolide E/F mediada por metales de transición	15
1.2.6 El uso de los radicales catiónicos en condiciones no oxidativas en la síntesis de la Cephalosporolide E	15
1.2.7 Radicales Catiónicos	18
1.3 Objetivos	28
1.3.1 Objetivos particulares	28
1.4 Discusión de resultados	29
1.4.1 Primera aproximación empleando PIDA	29
1.4 Conclusiones	46
1.5 Sección experimental	47
1.6 Bibliografía	60
Capítulo 2	63
Síntesis de la estructura propuesta de la Decurrenside D	63
2.1 Introducción	63
2.2 Antecedentes	63
2.2.1 Decurrenside D: aislamiento y estructura propuesta.	63
2.2.2 Síntesis de la estructura propuesta de la Decurrenside D	65
2.2.3 Propuesta estructural de Kutateladze	68
2.2.4 El “Chiron-Approach”	70
2.3 Objetivos	73
2.3.1 Objetivos particulares	73
2.4 Discusión de resultados	73

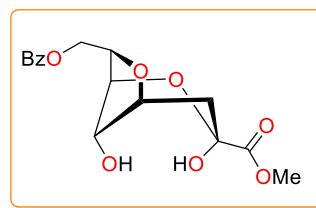
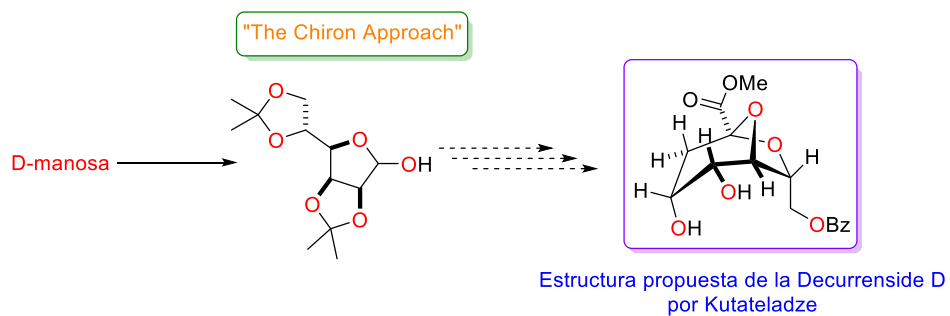
2.5 Conclusión	82
2.6 Sección experimental	83
2.7 Bibliografía	93

Resumen

En el Capítulo 1 se reporta una aproximación radicalaria no tóxica para la síntesis de las cephalosporolides E/F. El reporte sintético que presentamos involucra el uso del “Chiron Approach”. Las operaciones químicas estratégicas clave son (1) una reacción radicalaria iónica que emplea por primera vez la catálisis fotoredox para la construcción del espirociclo cetálico de la cephalosporolides E y F y (2) la construcción de la γ -lactona a través de la condensación del correspondiente diol con el ácido de Meldrum.



Interesados por el reciente reporte publicado por Kutateladze en el que propone una nueva estructura molecular del derivado del ácido 3-desoxi-D-mano-2-octulosónico (KDO), en el Capítulo 2 describimos los esfuerzos sintéticos dirigidos hacia la síntesis total de la decurrenside D. A través de la estrategia “The Chiron Approach”. Partiendo de la D-manosa como fuente de carbono y quiralidad accedimos a un intermediario avanzado de la estructura propuesta para la decurrenside D.



Introducción

La síntesis orgánica es la pieza esencial de la química orgánica que busca la innovación, eficacia y eficiencia de cualquier transformación química que se lleve a cabo para la construcción planificada de moléculas orgánicas. Además de ser una herramienta útil en el desarrollo de varias disciplinas, para muchos químicos es una manera de manifestar su creatividad artística, especialmente por la complejidad estructural que presentan algunas moléculas, las cuales son construidas en los laboratorios.

La síntesis de moléculas pequeñas o fragmentos moleculares que contienen 10 carbonos o menos pueden plantear también grandes desafíos científicos e intelectuales (Figura 1). Los esfuerzos, ya sean grandes o pequeños, revelan que la formación de los enlaces carbono-carbono en la construcción de un esqueleto carbonado requiere de una planeación estratégica detallada. De este modo, los químicos orgánicos emplean un gran número de reacciones químicas para una síntesis, donde usualmente se involucra la manipulación de diversos grupos funcionales para construir moléculas.

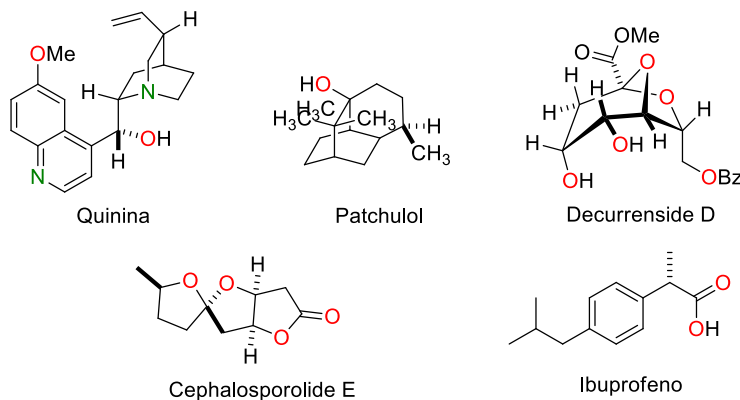


Figura 1. Moléculas representativas con un nivel de complejidad alta, moderada y baja.

En este sentido, la química de los carbohidratos ha sido una subdisciplina esencial en la química orgánica desde los estudios pioneros realizados por Hermann Emil Fischer (Premio Nobel, 1902).^{1,2} La estereoquímica, aspectos conformacionales y estereoelectrónicos dictan la naturaleza química y física de los carbohidratos. Históricamente los carbohidratos eran definidos como sustancias que respondían a la fórmula empírica $C_n(H_2O)_n$ (donde “n” es un

numero entero ≥ 3); por ejemplo, la glucosa y la fructosa ($n=6$) obedecen esta fórmula (Figura 2). Hoy en día la convención es considerar un carbohidrato como un polihidroxialdehido o polihidroxicetona con la fórmula general $C_nH_{2n}O_n$.

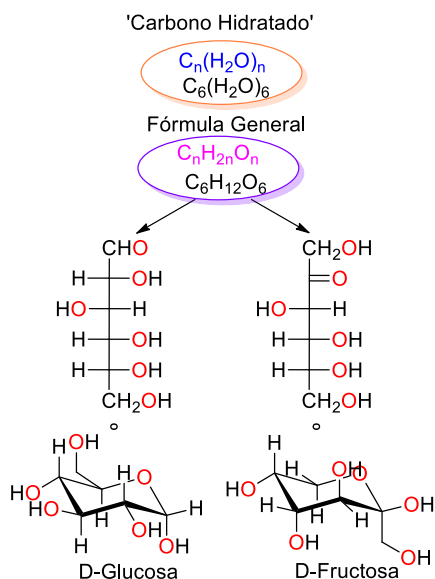
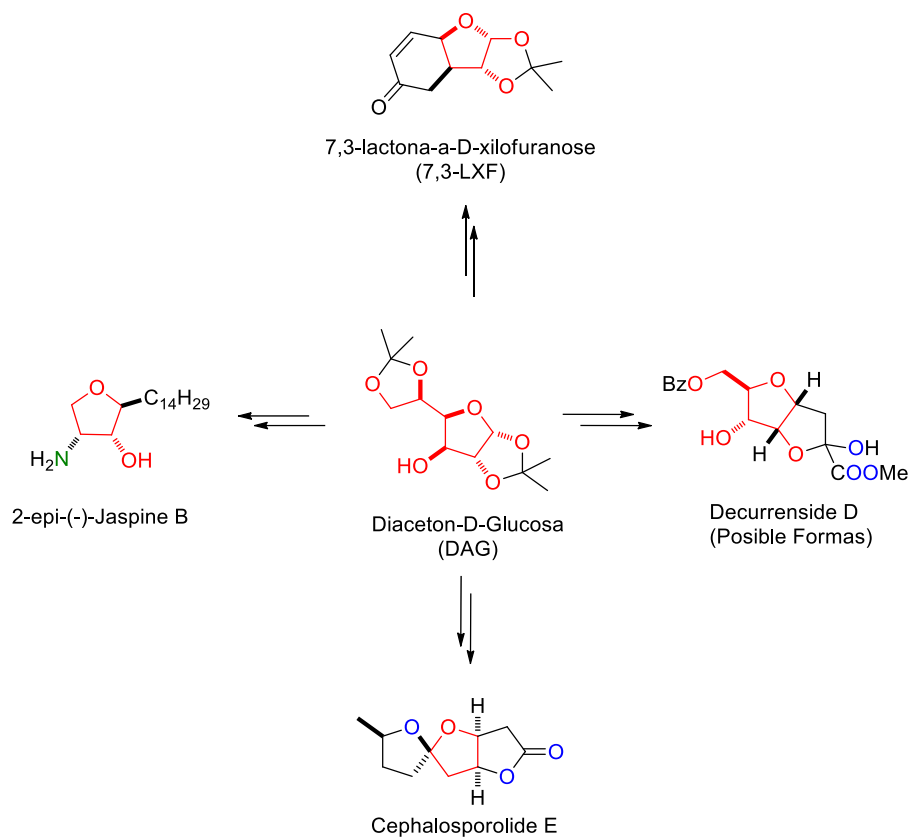


Figura 2. Fórmula y estructura molecular de la D-glucosa y la D-manosa.

Hace más de un siglo los carbohidratos eran vistos como moléculas simples y esenciales para la supervivencia de muchos organismos, Por ejemplo, la glucosa provee energía inmediata y también es considerada como fuente de almacenamiento de energía en forma de almidón, mientras que la celulosa es responsable de la estructura y fuerza de los tejidos de sostén de las plantas. En los últimos años, la importancia de los carbohidratos se ha incrementado, no solo en la química medicinal o en la biología, sino que también en síntesis orgánica dirigida hacia productos orgánicos bioactivos. Esto se debe a su estereoquímica bien definida y a que prefieren la conformación cíclica que la forma acíclica, lo que los convierte en plataformas sintéticas muy versátiles.

Los carbohidratos son probablemente los materiales de partida preferidos por químicos para sintetizar y determinar la configuración absoluta de compuestos biológicamente activos. Obviamente por cada beneficio hay un costo y, debido a su naturaleza altamente oxigenada, es muy complicado llevar a cabo reacciones químicas selectivas, por lo que es muy común

que algunos de sus grupos hidroxilo y carbonilo no sean necesarios y tienen que ser eliminados o protegidos convirtiendo a la síntesis en un proceso tedioso (Esquema 1).^{3,17}



Esquema 1. Síntesis total de compuestos con actividad biológica empleando “The chiron Approach” llevadas a cabo por nuestro grupo de investigación.

Capítulo 1

Síntesis total de la Cephalosporolide E vía una aproximación fotoredox

1.1 Introducción

En 1985, el grupo de investigación de Hanson aisló cinco metabolitos obtenidos a partir de la fermentación industrial del hongo *Cephalosporium aphidicola*.⁷ Tres de estos metabolitos son, estructuralmente, lactonas cíclicas de diez miembros sustituidos con un grupo metilo en C9 (cephalosporolides B-G). Junto con estos metabolitos también fueron aisladas las cephalosporolides E/F, productos de otra fermentación del mismo hongo cultivado en condiciones limitantes de azufre. Este grupo de investigación elucidó la estructura y la configuración relativa de este par de metabolitos mediante estudios de difracción de rayos-X: se trata de 1,6-dioxaspiro[4.4]nonanos en donde uno de los anillos de furano está fusionado con una γ -lactona (Figura 3).

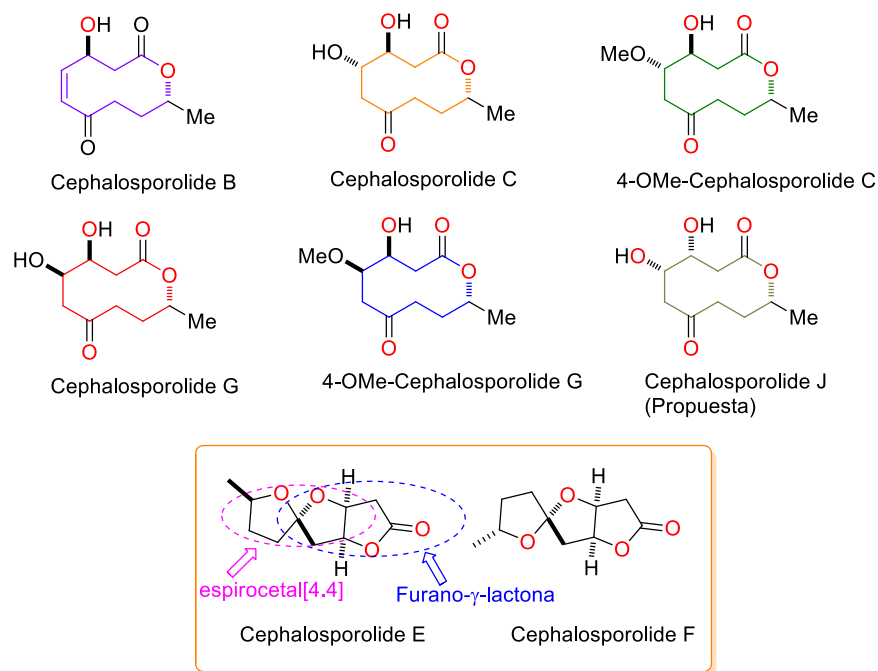
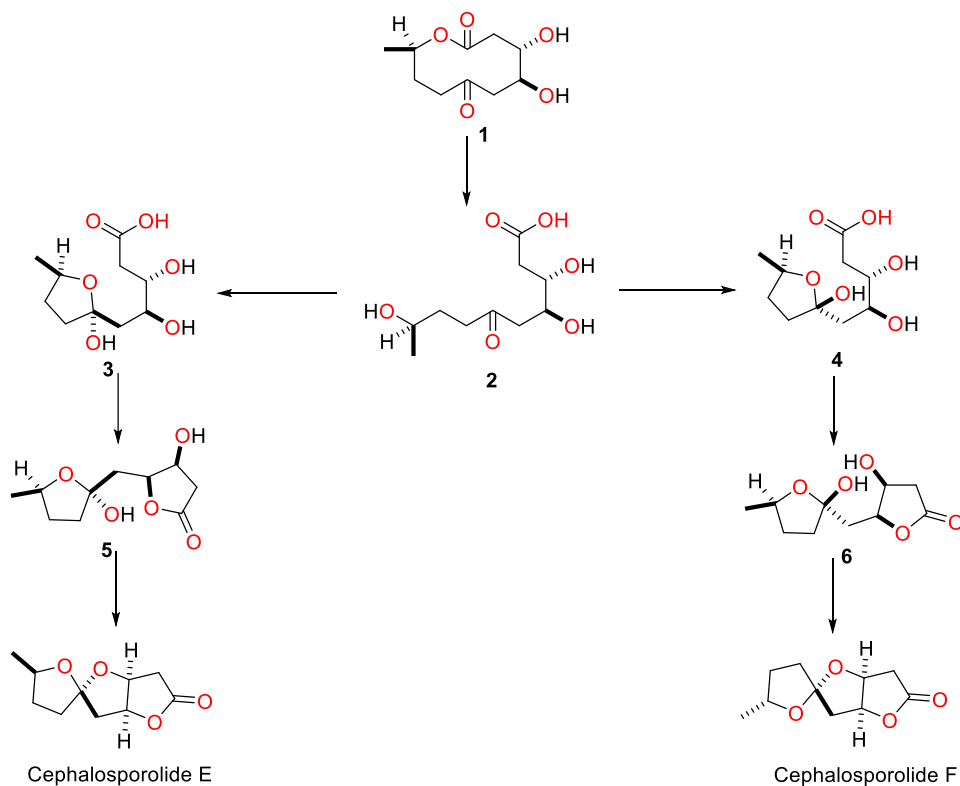


Figura 3. Cephalosporolides B-J.

Hanson sugirió que ambas cephalosporolides podrían provenir de la hidrólisis de la cephalosporolide C (1), seguida de una re-lactonización y de la formación del espirocetal.

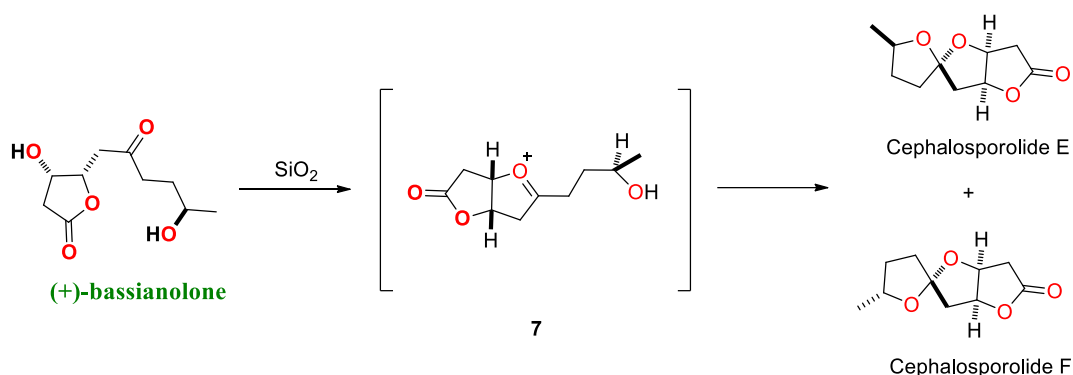
Sin embargo, todos los esfuerzos dedicados a realizar esta secuencia biomimética en el laboratorio fueron en vano y Hanson concluyó que, debido a que estos compuestos solo fueron aislados en una única ocasión, se trataba de artefactos provenientes del proceso de purificación (Esquema 2).



Esquema 2. Propuesta biomimética para la síntesis de las cephalosporolides E/F.

Las cephalosporolides E/F no volvieron a ser detectadas durante mucho tiempo, hasta que en 2004 dos grupos de investigación, de forma separada, aislaron de nuevo estas dos espirolactonas: por un lado Rukachaisirikul y colaboradores fueron capaces de aislar las cephalosporolides C, E y F a partir del hongo entomopatógeno *Cordyceps militaris* BCC 2816⁸ y; por el otro lado, el grupo de investigación de Oltra aisló a las cephalosporolides E y F, junto con un tercer metabolito al que nombraron (+)-bassionalona, compuestos excretados por el hongo *Beauveria bassiana*.⁹ Durante el proceso de purificación, este grupo de investigación observó que la (+)-bassionalona produjo la mezcla de cephalosporolides E y F a través de una espirociclización promovida por SiO₂ (Esquema 3) y concluyó que dicha

γ -lactona era el verdadero precursor químico de las cephalosporolidaes E y F, y que éstos eran artefactos del proceso de purificación.



Esquema 3. Espirociclación de la (+)-bassianolone promovida por SiO_2 .

1.2 Antecedentes

1.2.1 Determinación de la configuración absoluta de las Cephalosporolides E y F

El grupo de Ramana realizó los primeros esfuerzos sintéticos dirigidos hacia la elucidación de la configuración absoluta de las cephalosporolides E-F. Estos estudios estuvieron motivados por el aislamiento de nuevos productos naturales como los ascopirocetales A y B, la cephalosporolide H y las penisporolidas A y B, compuestos que comprobaban el *origen natural del arreglo tricíclico* característico de las cephalosporolides E y F (Figura 4).

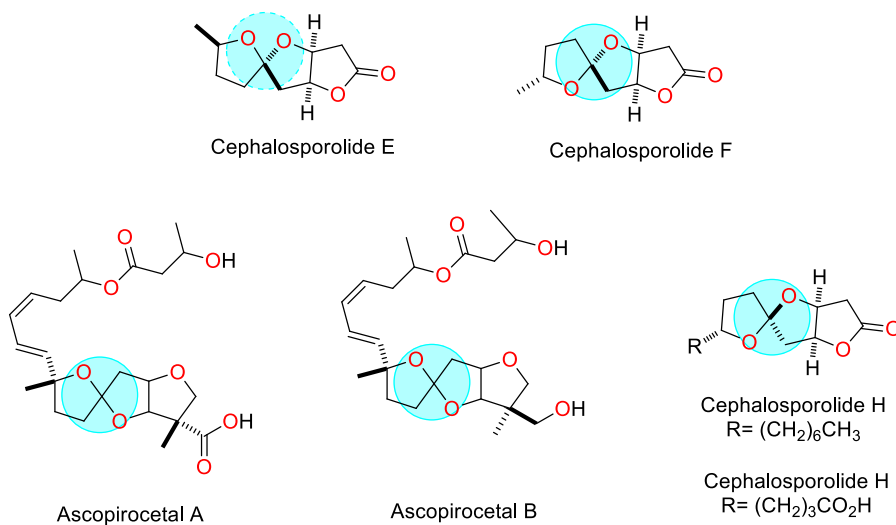
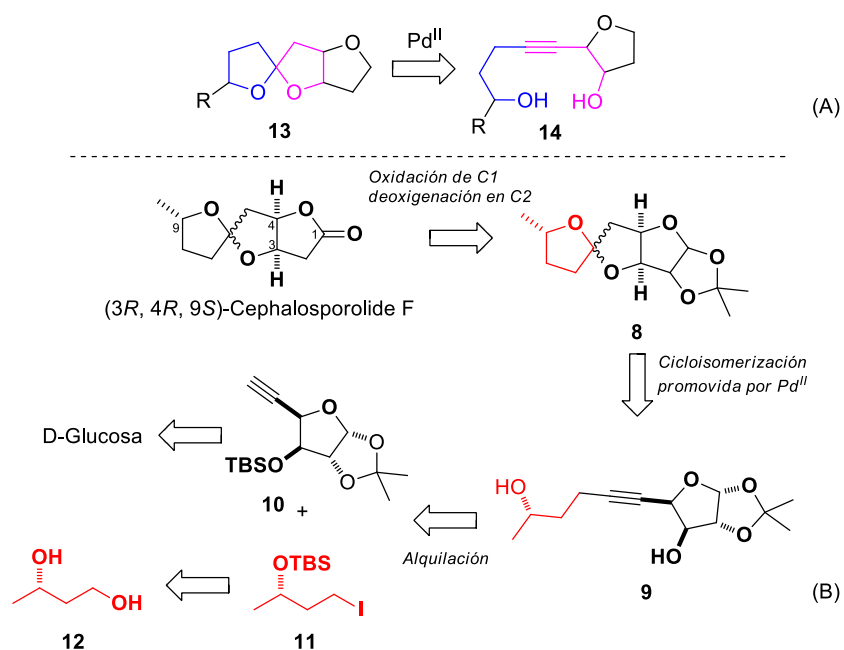


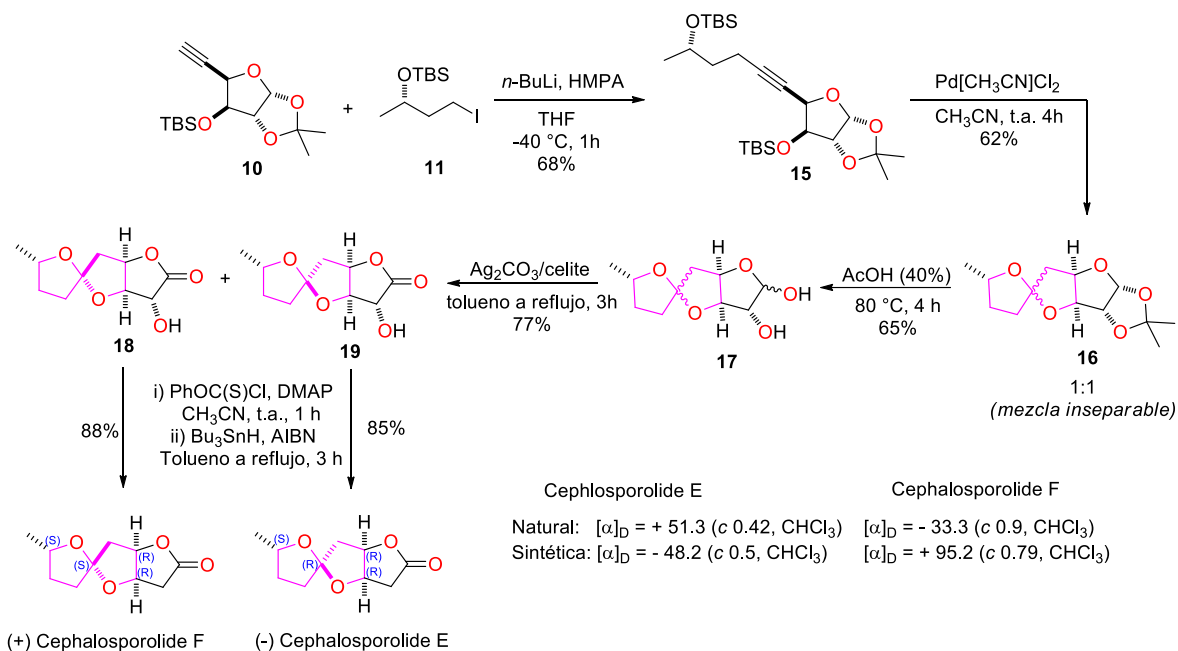
Figura 4. Productos naturales que contienen un triciclo espirocetálico presente en su estructura.

El plan sintético ideado por Ramana está basado en una reacción de cicloisomerización de un alquinodiol (**14**) promovida por Pd^{II}, para la construcción del espirocetal (Esquema 4-A). La γ -lactona sería preparada a través de la oxidación selectiva del lactol en C1 y una subsecuente desoxigenación del grupo hidroxilo que sostiene el C2. El sustrato **10**, proveniente de la D-glucosa, permitirá establecer las configuraciones absolutas en los carbonos C3 y C4, mientras que el sustrato **11** provendría del (3S)-butano-1,3-diol vía manipulaciones selectivas de sus grupos funcionales (Esquema 4-B)



Esquema 4. (A) Cicloisomerización promovida por Pd^{II} como estrategia sintética para la preparación de espirocetales. (B) Esquema retrosintético propuesto por Ramana para la síntesis de las Cephalosporolides E-F.

La alquilación del sustrato **10** con el halogenuro de alquilo **11** se llevó a cabo usando *n*-BuLi en una combinación de THF/HMPA, produciendo el alquinodiol di-TBS protegido **15** en un 68% de rendimiento. El siguiente paso consistió en la construcción del núcleo espirocétalico mediante una cicloisomerización del alquino **15** mediada por Pd^{II}, lo que dio lugar a la formación de la mezcla inseparable de ambos espirocetales **16** en una relación 1:1. Posteriormente, llevaron a cabo la hidrólisis en medio ácido para obtener al lactol **17**, que a su vez fue oxidado para la obtención de la lactona **18** y **19**, seguido de una desoxigenación en C2 para acceder de esta manera a las moléculas objetivo (Esquema 5).



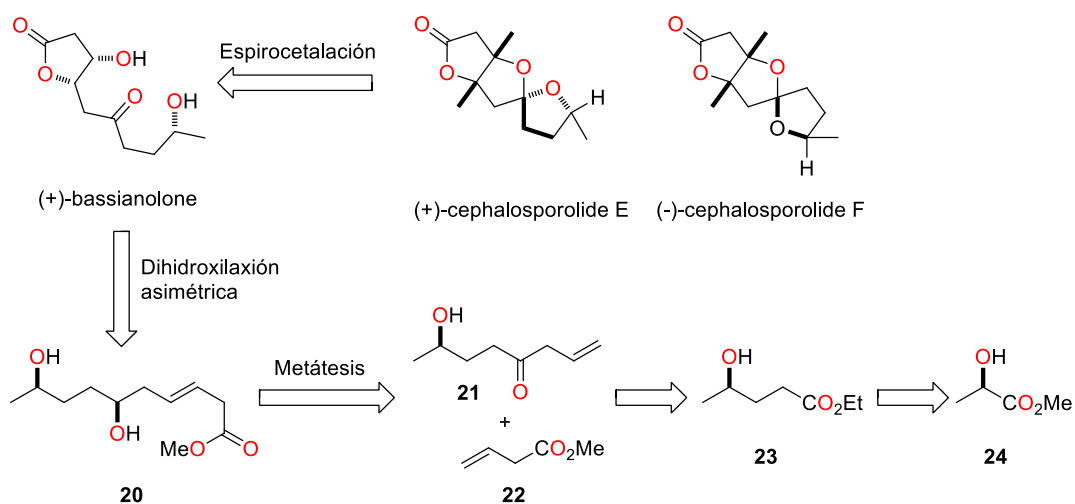
Esquema 5. Síntesis asimétrica para la obtención de la configuración relativa de las cephalosporolides E/F.

Los datos espectroscópicos de ambos productos de desoxigenación coincidieron con los reportados para las cephalosporolides naturales, pero el valor de la rotación óptica indicó que se trataban de los enantiómeros de los productos naturales. De esta forma, empleando la síntesis total como herramienta para la elucidación estructural de productos naturales, fue posible determinar que la configuración absoluta para las cephalosporolides E y F es (3*S*,4*S*,6*S*,9*R*) y (3*S*,4*S*,6*R*,9*R*), respectivamente.

1.2.2 Primera síntesis total de las Cephalosporolides E/F naturales

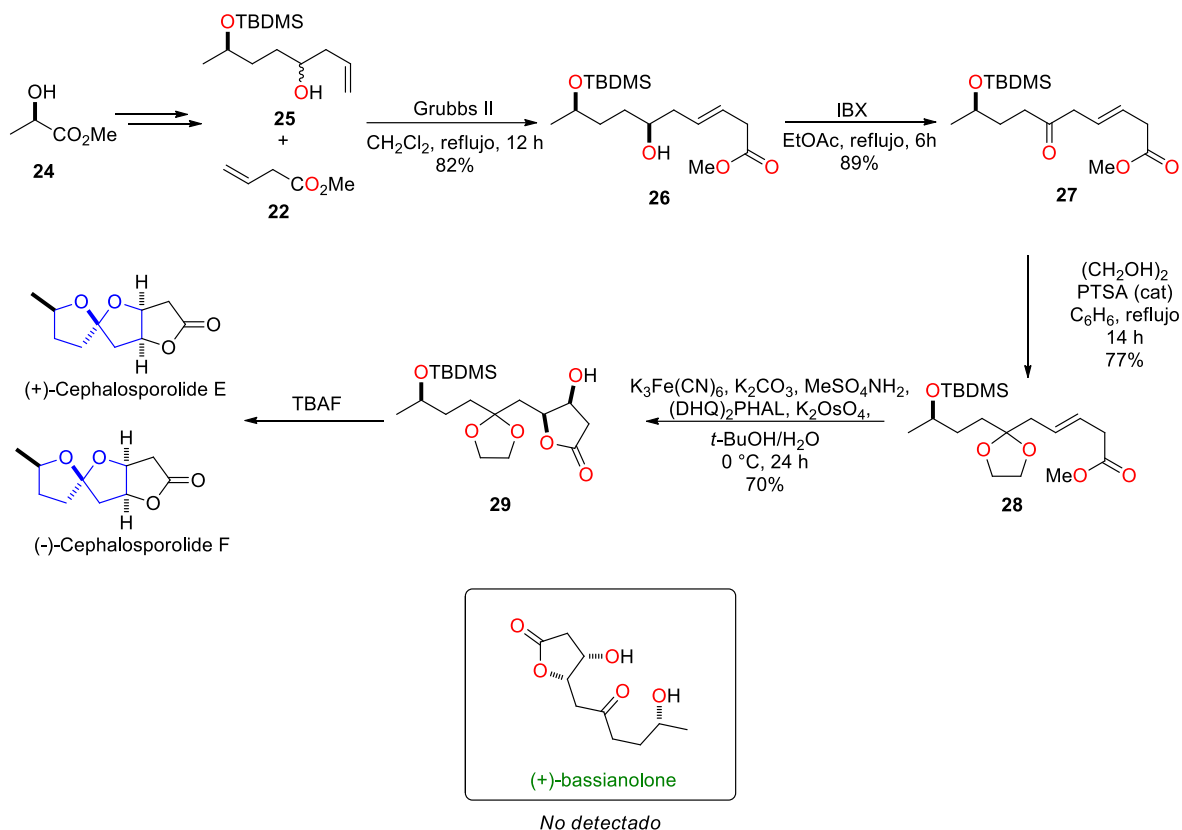
Rodney A. Fernandes y su grupo de investigación fueron los primeros en realizar la síntesis total de este producto natural.¹² Su estrategia sintética se basó en la espirocetalización espontánea que experimenta la (+)-bassianolone, un raro antimicrobiano, lo que da lugar a la formación de las cephalosporolides E/F. Otros pasos clave incluyen la preparación de la bassionolane via la dihidroxilación asimétrica del éster β,γ-insaturado **20** y su simultánea lactonización; y la reacción de metatesis cruzada de las olefinas **21** y **22** para preparar al éster

20. Con el objetivo de lograr que la configuración absoluta de C9 sea la misma que la del producto natural se usó el de lactato de metilo (*R*)-**24** como materia prima (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis asimétrica para la obtención de la configuración relativa de las cephalosporolides E/F.

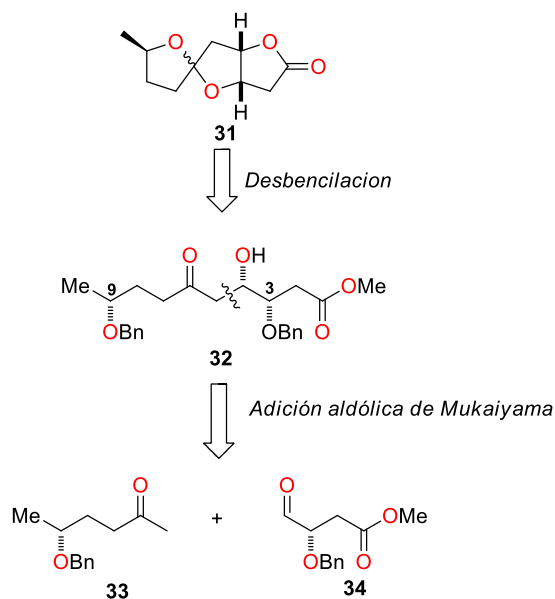
La reacción de metatesis cruzada tuvo lugar entre el alqueno **25** (preparado en tres etapas a partir del lactato de metilo (*R*)-**24**) y el éster β,γ -insaturado **22**, produciendo el alqueno **26** en un 82% de rendimiento y con una relación E/Z de 5:1. Cuando la reacción de metatesis cruzada se llevó a cabo con la cetona **21** la selectividad de la reacción fue menor (E/Z= 3:2). La posterior oxidación del grupo hidroxilo secundario **26** con IBX produjo la cetona **27**, la cual fue necesario proteger para llevar a cabo la dihidroxilación asimétrica/lactonización que produjo la lactona **29** como un solo diastereoisómero. Cuando al compuesto **29** se le trató con un exceso de TBAF, la desprotección del grupo cetal también se llevó a cabo dando la mezcla de cephalosporolides E/F (Esquema 7).¹²



Esquema 7. Primera síntesis total de las cephalosporolides E/F.

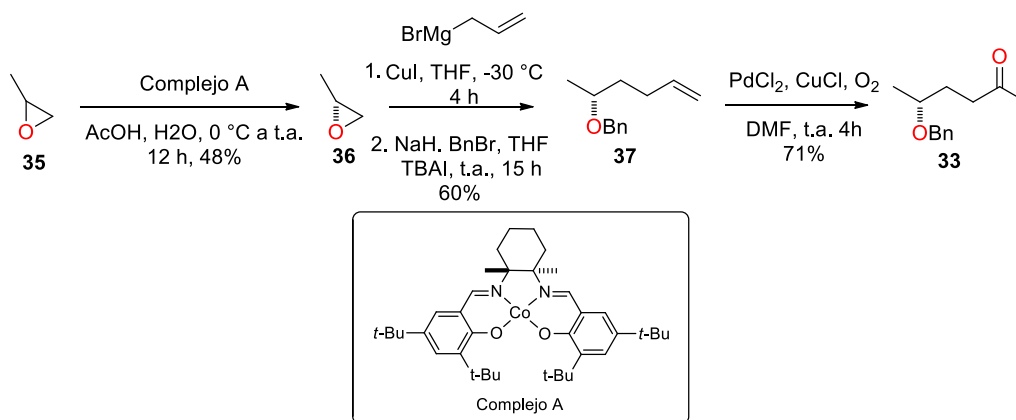
1.2.4 Síntesis de Brimble

En el 2010 Brimble y colaboradores reportaron una síntesis convergente de las cephalosporolides E y F. Brimble ideó que la lactona sería construida en las etapas finales y que los grupos hidroxilos protegidos en C3 y C9 podrían ser removidos en condiciones neutrales promoviendo así una espirociclación *in situ* de la β -hidroxicetona **32** con una estereoquímica 3,4-*syn* que sería instalada mediante una reacción de Mukaiyama controlada por la quelatación entre el silil enol éter derivado de la metilcetona **33** y el aldehído **34** (Esquema 8).



Esquema 8. Retrosíntesis propuesta por Brimble.

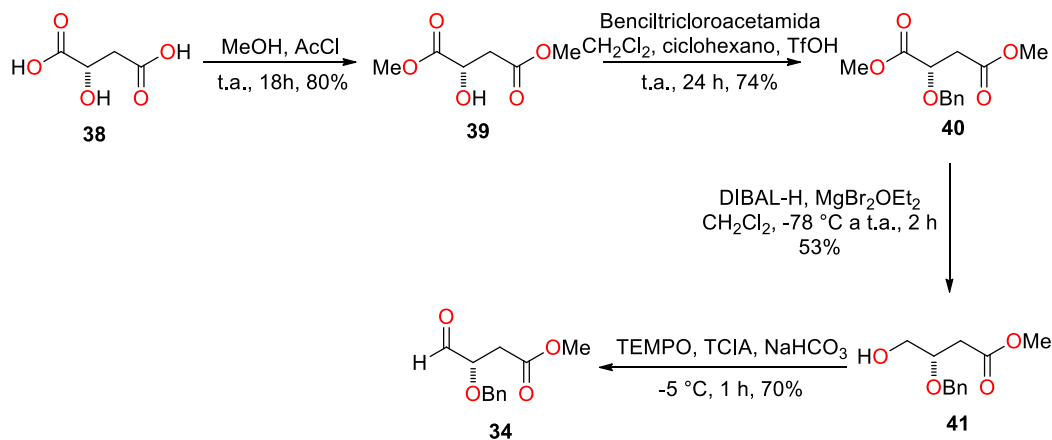
La síntesis comenzó con la preparación de la metilcetona **33** a partir del óxido de propileno enriqueciendo el enantiomero (*R*)-epóxido **37** con una sal de cobalto. Posteriormente, se llevó a cabo la apertura del epóxido **36** empleando alilcuprato, obteniendo el alcohol secundario **37** que finalmente fue tratado con NaH y BnBr para la obtención del bencil éter (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de la cetona 33.

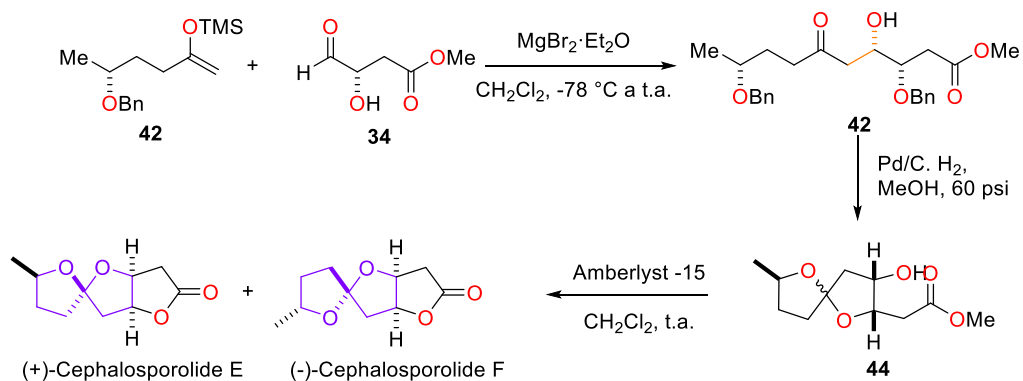
El aldehído **34** fue preparado en cuatro etapas a partir del (*S*)-ácido málico. La primera etapa consistió en la esterificación del diácido **38** seguido de la bencilación del alcohol secundario

39. La reducción selectiva del éster α al hidroxilo empleando DIBAL-H generó el alcohol primario **41** que fue oxidado con cantidades catalíticas de TEMPO obteniendo al aldehído **34** (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis del aldehído **34**.

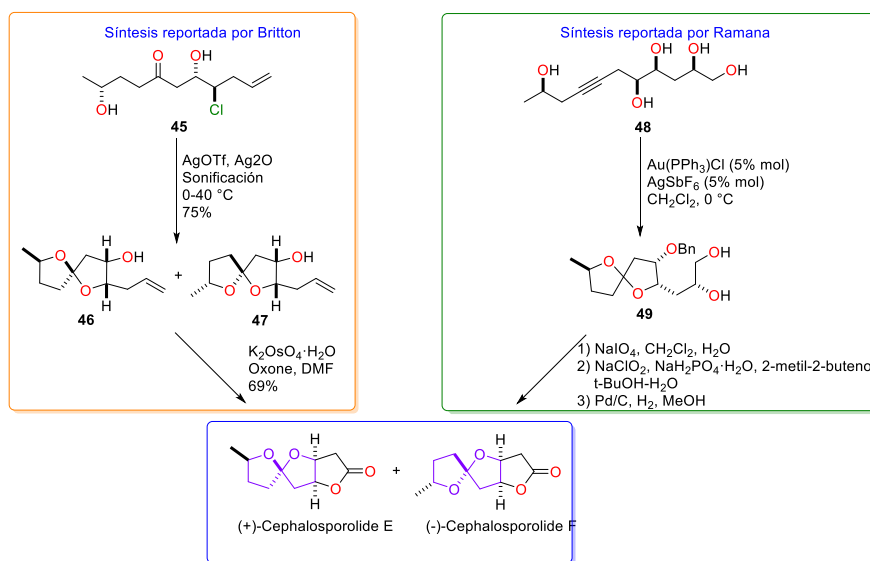
Se preparó el silil enol éter **42** derivado de la cetona **33** empleando TMSOTf en presencia de Et_3N . Posteriormente se procedió con la reacción de Mukaiyama de **42** con el aldehído **34** bajo el control de quelatación mediada por $\text{MgBr}_2\cdot\text{OEt}_2$ generando el alcohol **42** 3,4-*sin*. Posteriormente, la doble desbencilación de **42** promovió la espirociclación *in situ* produciendo la mezcla inseparable de espirocetales diastereoisoméricos **44**. Finalmente, la lactonización fue efectuada en condiciones ácidas obteniendo la mezcla de cephalosporolides E y F en una relación diastereoisomérica de 3:2 respectivamente (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis total de las cephalosporolides E/F aplicando la reacción de Mukaiyama.

1.2.5 Síntesis de las cephalosporolide E/F mediada por metales de transición

En la actualidad existe un gran número de reacciones para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo donde se ve involucrado un metal de transición (Pd, Pt, Ag, Au, etc.), esto ha transformado la visión de la síntesis orgánica a lo largo de las últimas décadas ya que el papel que juegan los metales de transición en síntesis es preponderante. Autores como Britton y Ramana lograron obtener la estructura de los espirociclos haciendo uso de metales de transición (Ag y Au respectivamente) promoviendo de esta manera una ciclación intramolecular o cicloisomerización (Esquema 12).^{15, 16}

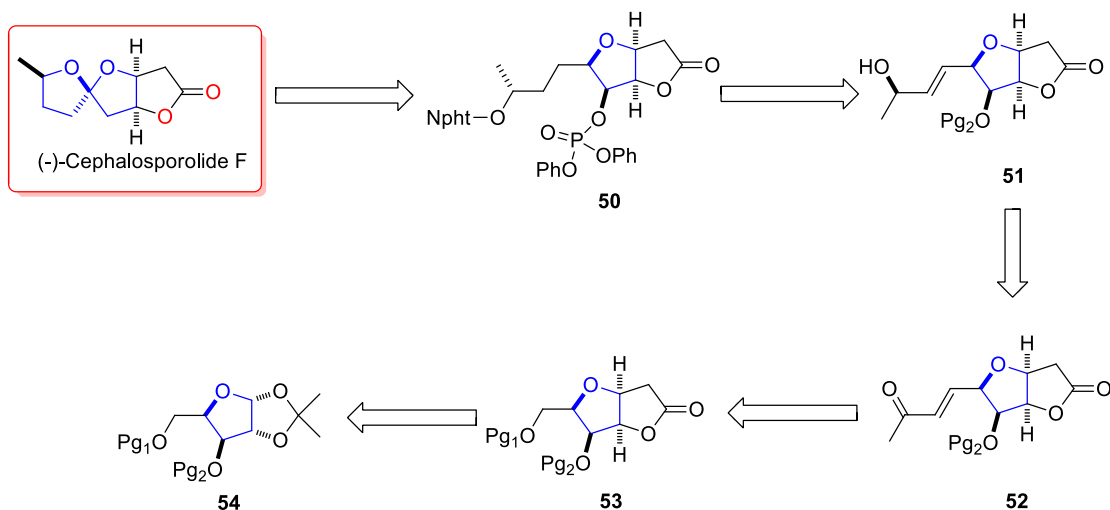


Esquema 12. Síntesis de la cephalosporolide E/F aplicando metales de transición.

1.2.6 El uso de los radicales catiónicos en condiciones no oxidativas en la síntesis de la Cephalosporolide E.

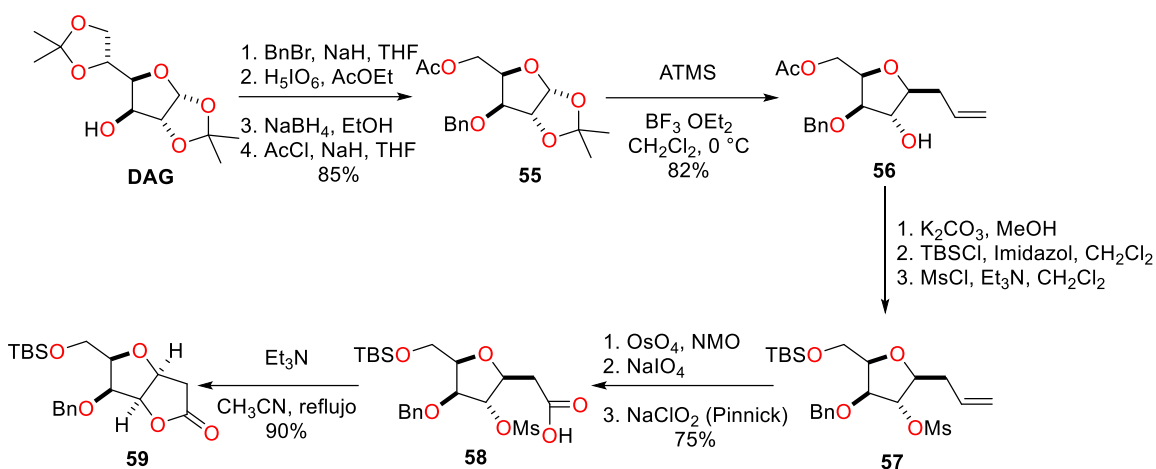
Aunque las metodologías anteriores han demostrado ser eficientes en la construcción del espirociclo cetálico presente en las cephalosporolides E/F, el stereocontrol ha representado un problema sin resolver, puesto que en cada una de estas síntesis se obtiene como resultado la mezcla diastereoisomérica de cephalosporolides E/F. No obstante, en 2015 nuestro grupo de investigación reportó la primera síntesis estereoselectiva de la cephalosporolide E, via el uso de radicales catiónicos en condiciones no oxidativas.

El plan retrosintético se enfocó en la construcción estereoselectiva del biciclo furano- γ -lactona **53** usando el derivado **54** xilofuranosa como materia prima, a través de un procedimiento secuencial que incluye la sustitución nucleofílica en la posición anomérica. La reducción estereoselectiva de **51** permitiría obtener el grupo hidroxilo con la estereoquímica correcta en la posición C9. Después de la introducción del grupo *N*-hidroxifitalimida y de la fosforilación en la posición C5, el precursor radicalario **50**, sería obtenido. Finalmente, después de la reacción de **50** con Ph_3SnH y AIBN se esperaría que la síntesis de la cephalosporolide F se complete de forma estereocontrolada (Esquema 13)



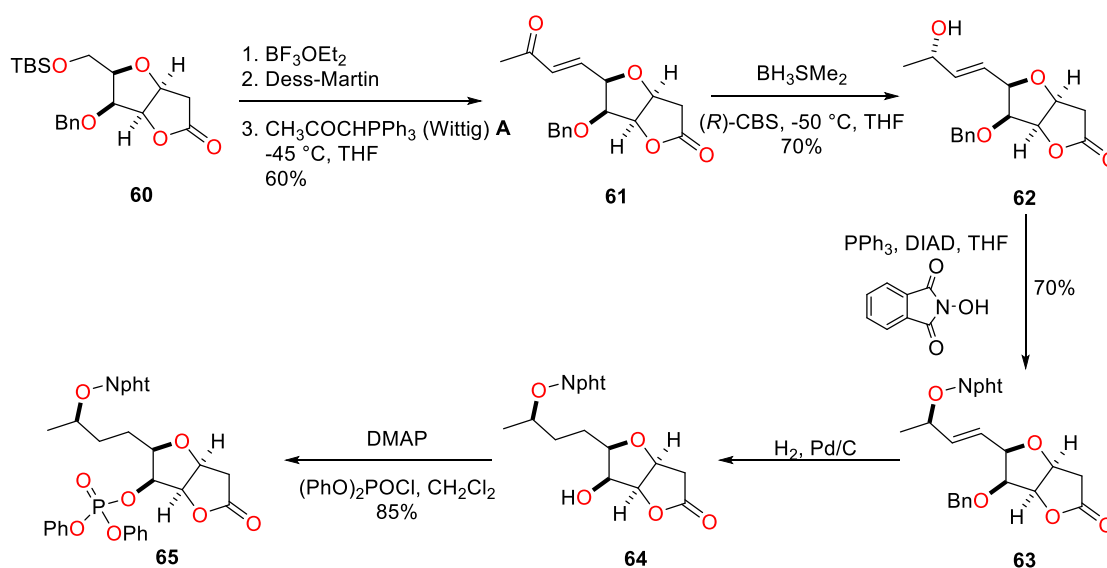
Esquema 13. Plan retrosintético propuesto por Sartillo-Piscil et al.

La síntesis total comenzó con la transformación del derivado **55** de la xilofuranosa en el producto alilado **56** mediante una reacción de sustitución nucleofílica en el carbono anomérico. La construcción de la γ -lactona *cis*-fusionada con el anillo de furano **59** se llevó a cabo mediante la transformación del doble enlace en el correspondiente ácido carboxílico en tres pasos secuenciales (que incluyen la dihidroxilación con OsO_4/NMO , la escisión oxidativa del diol resultante usando NaIO_4 que produjo el correspondiente aldehído, el cual fue oxidado al ácido carboxílico mediante una oxidación de Pinnick) seguida de una reacción de sustitución nucleofílica intramolecular promovida por Et_3N (Esquema 14).



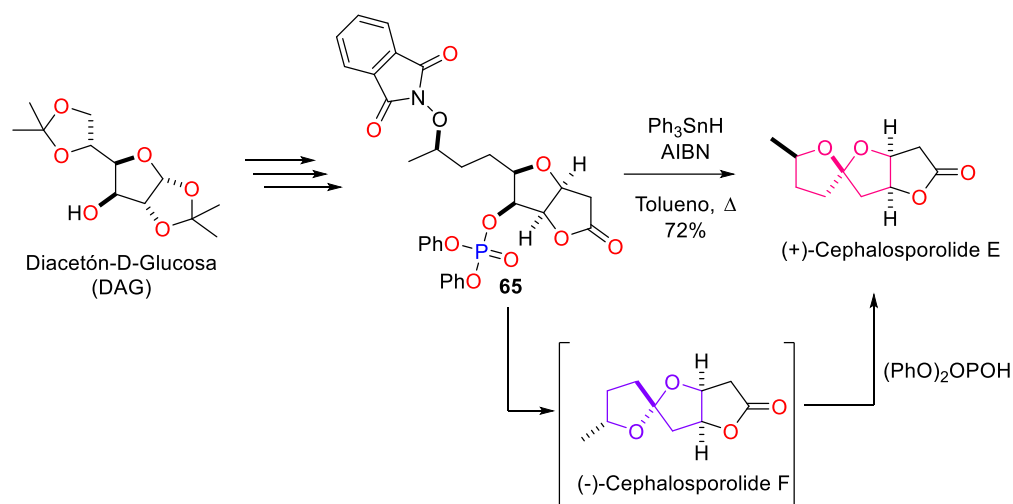
Esquema 14. Construcción de la γ -lactona **59**

El compuesto **59** fue transformado en la cetona α,β -insaturada **61** a través de la desprotección del grupo hidroxilo primario, la subsecuente oxidación con el reactivo de Dess-Martin, y finalmente la olefinación de Wittig con el iluro de fósforo **A**. La reducción estereoselectiva de esta cetona produjo el alcohol alílico **62** que fue sometido a una reacción de Mitsunobu para acoplar el fragmento Npht. La reducción del doble enlace y la remoción del grupo bencilo se llevó a cabo de forma simultánea mediante una hidrogenación catalítica usando Pd(OH)₂. Finalmente, la fosforilación de **64** con fosfato de fenildicloruro produjo el precursor de radicales libres **65** (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis del precursor de radicales libres **65**.

El precursor radicalario *N*-ftalimido **65** se sometió a las condiciones de reacción radicalaria/iónica para la obtención del núcleo 5,5-espirocetalico usando AIBN como iniciador, Ph₃SnH como propagador de radicales libres en tolueno a reflujo. En estas condiciones de reacción sólo se observó la formación de la cephalosporolide E, pero se presume que el intermediario clave para su obtención es la cephalosporolide F y que las condiciones ácidas del medio de reacción hizo posible una isomerización del núcleo cetálico dando como resultado que se obtenga sólo la cephalosporolide E (Esquema 16).¹⁷

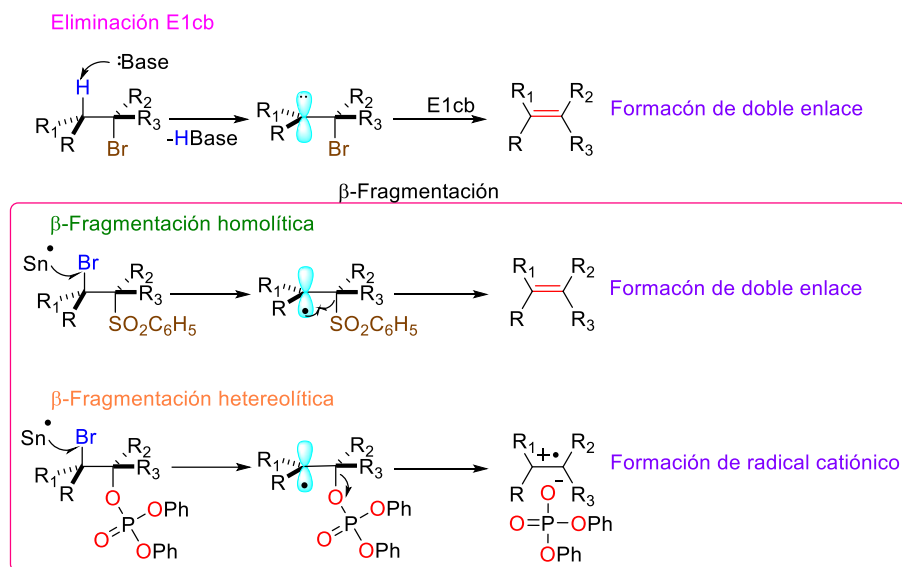


Esquema 16. Primera síntesis total de la cephalosporolide E

El gran número de pasos (19 pasos en total), y el uso de reactivos tóxicos como el OsO₄ y el Ph₃SnH, representan dos aspectos a mejorar en esta propuesta sintética, y constituyen dos de los objetivos de este trabajo de tesis, como se verá más adelante.

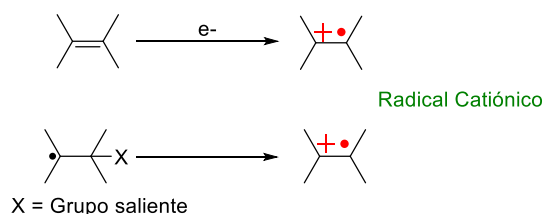
1.2.7 Radicales Catiónicos

La reacción de eliminación mediante la generación de un carbanión adyacente a un grupo saliente (como un halógeno) es muy bien conocida en la síntesis iónica tradicional. No obstante, existen análogos radicalarios con una reactividad semejante. La β -fragmentación de un radical es una reacción que escinde un enlace homolíticamente o heterolíticamente de los átomos adyacentes a un radical. Este tipo de reacción produce una especie insaturada y otras veces un *radical catiónico* (Esquema 17).²⁶



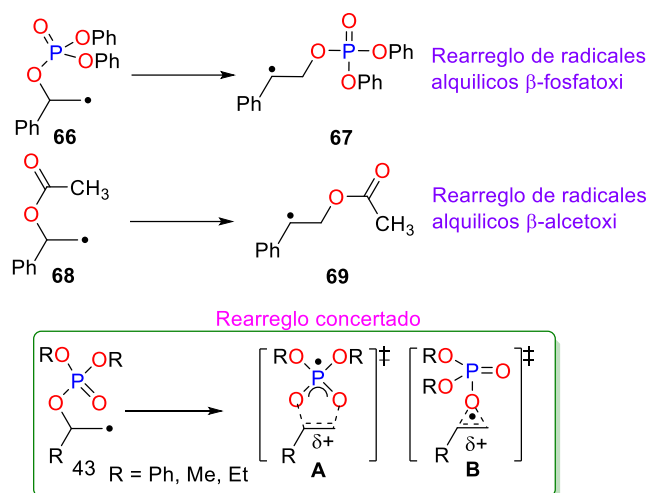
Esquema 17. La β-fragmentación.

Comúnmente los radicales catiónicos son formados a partir de la pérdida de un electrón sobre un enlace π . Un método alternativo para la generación de este tipo de radicales se basa en la remoción de un grupo saliente colocado en la posición β del radical como pueden ser los radicales β -fosfatoxi (Esquema 18).²⁷



Esquema 18. Formación común de un radical catiónico.

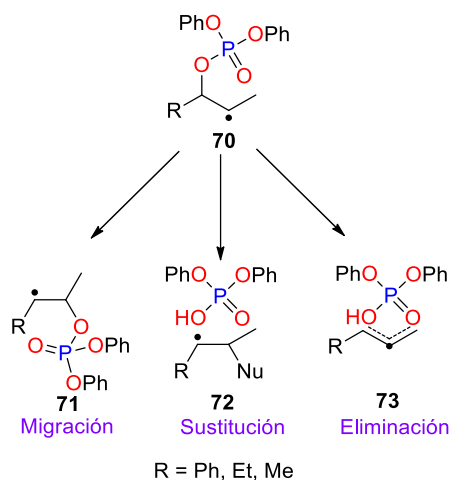
La química de los radicales libres alquílicos β -fosfatoxi nace en 1993 con los trabajos publicados por Crich y Giese. Estos trabajos describen una reacción de arreglo concertado del grupo fosfatoxi al igual que el arreglo que sufren los radicales libres alquilo β -acetoxi reportados por Beckwith e Ingold. Crich y colaboradores proponen dos posibilidades de un arreglo concertado de cinco miembros tipo pericíclico: el primero es un intermediario de 5 miembros donde intervienen 5 electrones (**A**), y el segundo, uno de 3 miembros donde participan 3 electrones (**B**) (Esquema 19).²⁸



Esquema 19. Intermediarios pericíclicos propuestos por Crich.

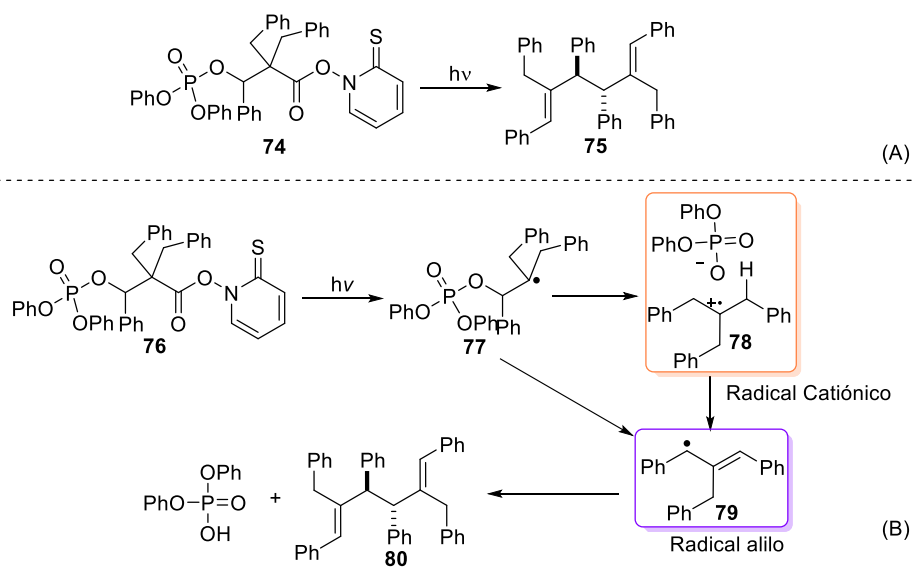
Al realizar estudios con precursores marcados isotópicamente con ^{17}O y ^2H , se demostró la presencia de ambos intermediarios, incluso en muchas ocasiones con relaciones equimolares y otras una ligera preferencia de alguno de ellos.

Newcomb y colaboradores demostraron las primeras evidencias de la ruptura heterolítica del grupo fosfato y formación de **radicales catiónicos** a partir de reacciones, como: la eliminación de ácido fosfórico, la formación de olefinas y la sustitución nucleofílica con pérdida del grupo fosfato de derivados alquílicos β -fosfatoxi (Esquema 20). Aunque en esos tiempos aún no se elucidaba completamente el mecanismo, los autores cuestionaron la posibilidad de un mecanismo heterolítico, pero sin difusión completa de los iones (Esquema 20).²⁹



Esquema 20. Posibles caminos de la ruptura heterolítica del grupo fosfato.

Más tarde, basados en la química de los *O*-acil-tiohidroxinamatos se sintetizó el precursor **74**. La fotólisis de **74** en presencia de *t*-butanotiol-benceno produjo el compuesto **75** en mayor proporción, algo inesperado y cuyo resultado por primera vez se opuso al mecanismo concertado ya que la ausencia del producto de migración descarta por completo los intermediarios **A** y **B** mostrados en el Esquema 23 (Esquema 21-A). Esto permitió proponer un mecanismo que involucra una ruptura heterolítica después de la formación del radical, el cual desprotona inmediatamente a un carbono benéfico y formación de un radical alilo que finalmente lleva a una reacción de dimerización (Esquema 21-B).



Esquema 21. Evidencia de la ruptura heterolítica después de la formación del radical

Adicionalmente, observaciones experimentales demostraron que los arreglos son mucho más rápidos en disolventes polares, por lo que sugieren de los intermediarios como los mostrados anteriormente (Esquema 20) deben de estar en forma polarizada sin llegar a una forma disociada, excepto en disolventes polares. En términos generales, el comportamiento de estas especies depende de la polaridad del sistema (Figura 5).³⁰

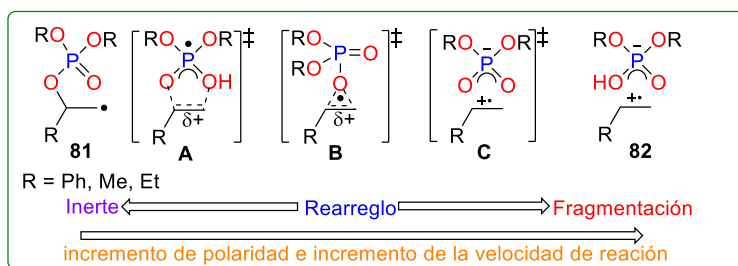
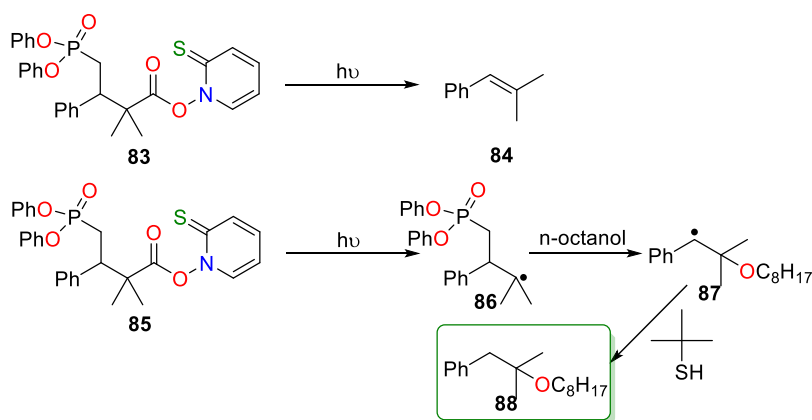


Figura 5. El rearreglo del grupo fosfotioxi es dependiente del sistema.

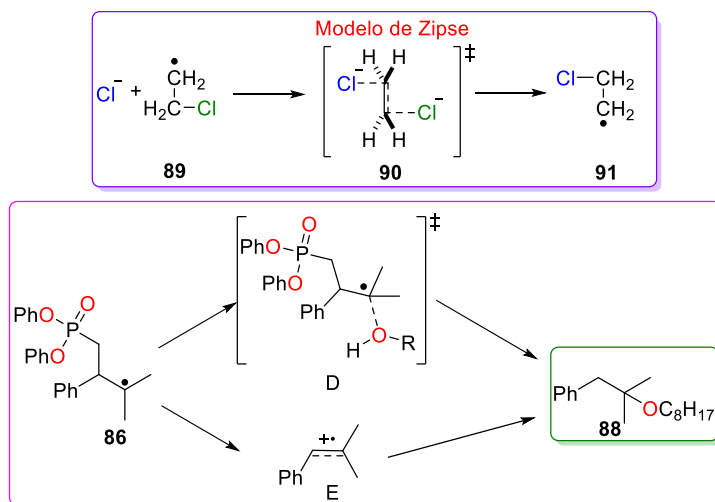
A raíz de estos resultados el siguiente enfoque se dirigió a la captura del radical catiónico, a través de un nucleófilo que proporcionara poca polaridad y buena nucleofilicidad. En este contexto el 1-octanol pareció cubrir estas expectativas, así, al tratar con Bu_3SnH en presencia de 1-octanol el compuesto **85**, arrojaron nuevos resultados en el comportamiento químico de esta reacción para proponer una reacción tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ (Esquema 22).³¹



Esquema 22. Captura del radical catiónico.

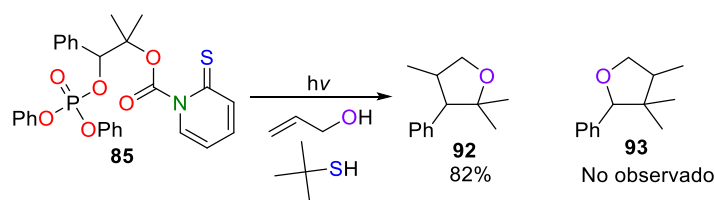
Estos resultados se interpretaron a través de dos mecanismos propuestos: un mecanismo concertado tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ que son apoyados por cálculos computacionales desarrollados por Zipse,

los cuales predicen la formación del intermediario generando la sustitución vecinal de un radical β -cloroetilo por un nucleófilo y explicaría la alta regioselectividad de **88**;³² y, un segundo, donde se propone la presencia de un radical catión **E** derivado de la ruptura heterolítica del radical β -fosfatoxi estabilizado por el disolvente y los sustituyentes. (Esquema 23).



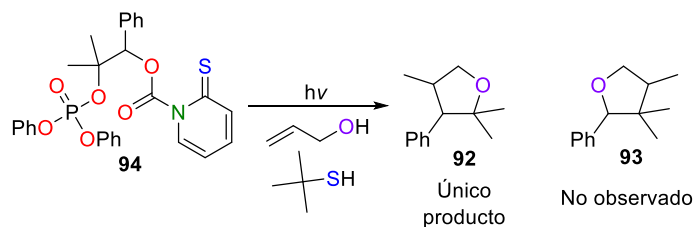
Esquema 23. Explicación de la alta regioselectividad del nucleófilo.

Al tratar de relacionar esta nueva química en ámbitos sintéticos, se utilizó un nucleófilo externo como el alcohol alílico para atrapar estas especies. Este compuesto bifuncionalizado permitió por un lado atrapar la función radical con los orbitales π y por otro lado atrapar el catión con el grupo hidroxilo (Esquema 24).³³



Esquema 24. Utilización de un compuesto bifuncionalizado para atrapar las especies formadas.

Los resultados observados muestran que la incorporación del nucleofilo generalmente ocurre en la posición β al grupo fosfato de acuerdo a los esquemas anteriores, lo que explica la formación de **92**. Con esta predicción, se propuso que el tratamiento del compuesto **94** en las mismas condiciones tendría necesariamente producir exclusivamente a **93**. Sin embargo, se volvió a obtener el compuesto **92** con un rendimiento y relación diastereoisomérica similar (Esquema 25).



Esquema 25. Reacción del derivado 94

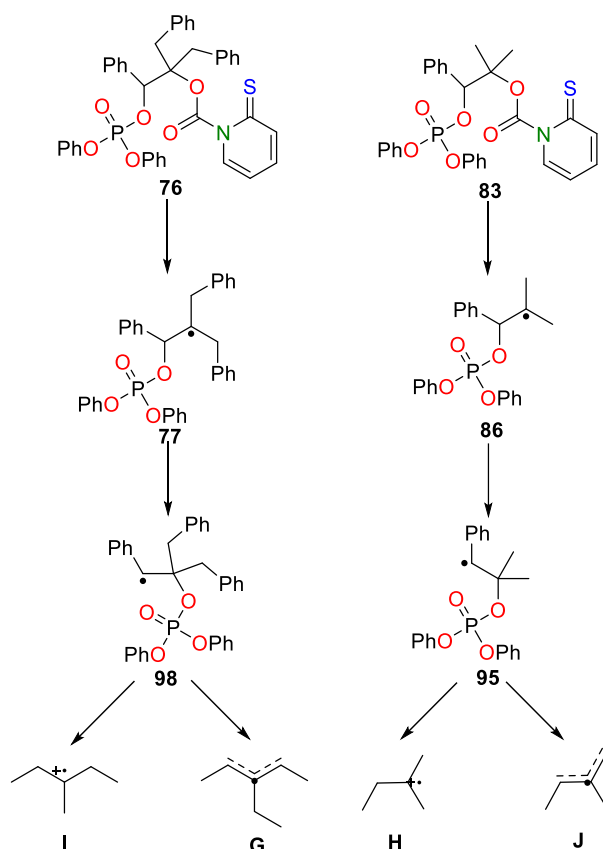
Estos resultados llevaron a una nueva conclusión en el cual se sugiere la presencia de un intermediario común de tipo **F** el cual no depende directamente de la polaridad del sistema, es decir, se puede formar en disolventes apolares y polares. Lo que pone como evidencia un **par iónico en contacto** (Esquema 26).



Esquema 26. Evidencia del par iónico en contacto.

Después de haber estudiado los radicales alquílicos β -fosfatoxi de una manera sintética fue necesario realizar estudios que permitieran obtener datos más contundentes. Los esfuerzos se dirigieron a la observación directa y/o indirecta de los intermediarios y al mismo tiempo la determinación de algunos parámetros cinéticos

Newcomb y colaboradores se apoyaron en la técnica de ‘laser Flash Photolysis’, la cual permitió obtener datos cinéticos con facilidad y rapidez en un gran rango de temperatura y disolventes. Ellos realizaron un estudio en una molécula modelo que cumpliera con lo requerido. Como el objetivo era observar directamente las especies que se pensaba que existían en un rango de polaridad generadas a través de fotólisis de **85** y **84** se sintetizaron los precursores **76** y **83** las cuales se forman directamente las mismas especies y se compararon con las especies reportadas (Esquema 27).³⁴

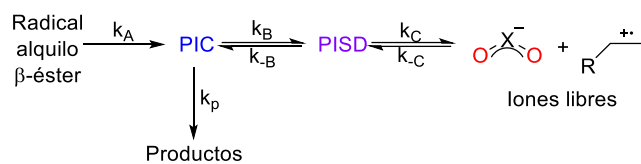


Esquema 27. Estudio realizado con la técnica ‘Laser Flash Photolysis’ por Newcomb

Los experimentos que se realizaron en disolventes con baja polaridad mostraron la presencia de los intermediarios **G**, **J**, mientras que los que se llevaron a cabo en mezcla de disolventes con alta polaridad, mostraron únicamente los **radicales catiónicos H** y **I**.

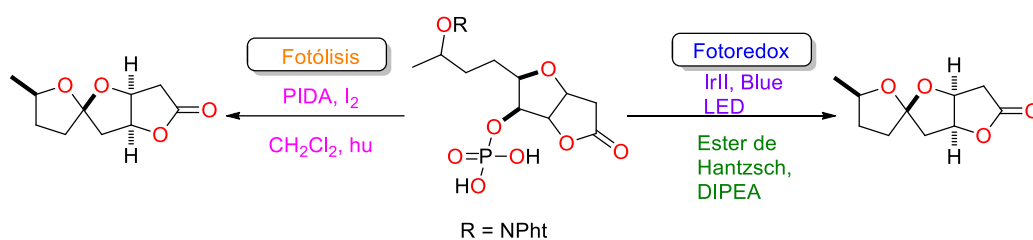
Los resultados demostraron que la ruptura heterolítica del radical β -fosfatoxi es el responsable del radical catiónico, pero no el paso determinante de la reacción. La rápida o lenta combinación es lo que determinó el curso de esta reacción.

Por lo que un radical libre β -éster (fosfatoxi y/o acetoxi) se fragmenta heterolíticamente formando un **Par Iónico en contacto (PIC)**, con una constante de velocidad k_A la cual depende muy poco de las condiciones de reacción, en cambio el Par Iónico Separado por el Disolvente (PISD) si depende de las condiciones de reacción y además está en equilibrio con el PIC, el cual dirige hacia los productos (Esquema 28).³⁵



Esquema 28. Evidencia del par iónico en contacto.

A partir de estos antecedentes, nos interesamos en el desarrollo de una metodología que nos permitiera obtener el espirociclo de una manera estereocontrolada vía fotoredox y con un enfoque lo menos contaminante para el medio ambiente. Un precursor radicalario *N*-ftalimido derivado de la diacetón-D-glucosa parece, en un principio, ser un sistema modelo ideal para la formación de espirociclos y nos permitiría observar la tendencia de la reacción (Esquema 29).



Esquema 29. Metodologías planteadas para construcción de espirociclo.

1.3 Objetivos

- Sintetizar la cephalosporolide E vía la aplicación de un protocolo fotoredox.

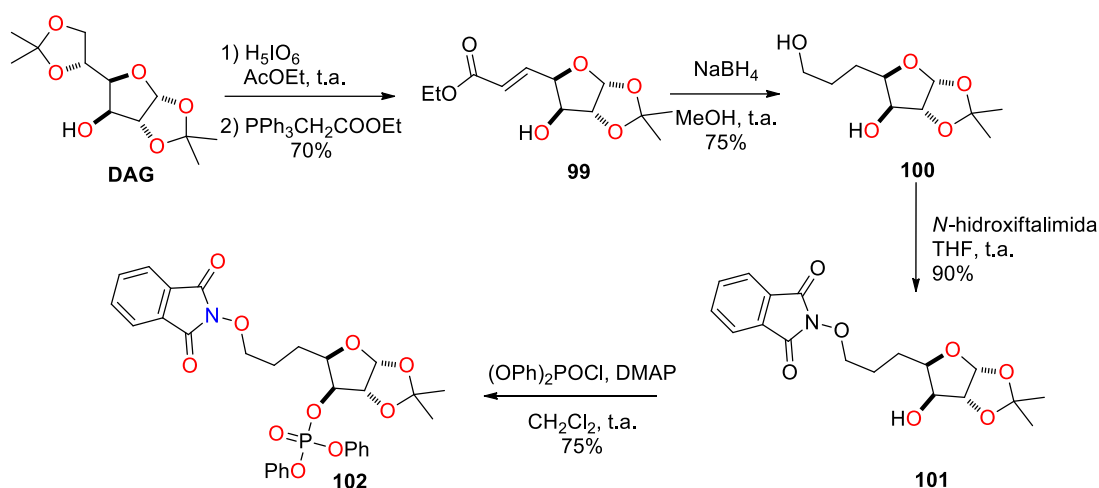
1.3.1 Objetivos particulares

- Utilizar un derivado de la ribosa como materia de partida, haciendo uso de ‘The Chiron-Approach’.
- Realizar un estudio previo sobre la formación de espirociclos mediante fotoredox aplicado a una molécula prototipo.
- Construir la γ -lactona de una manera eficiente y amigable con el medio ambiente.

1.4 Discusión de resultados

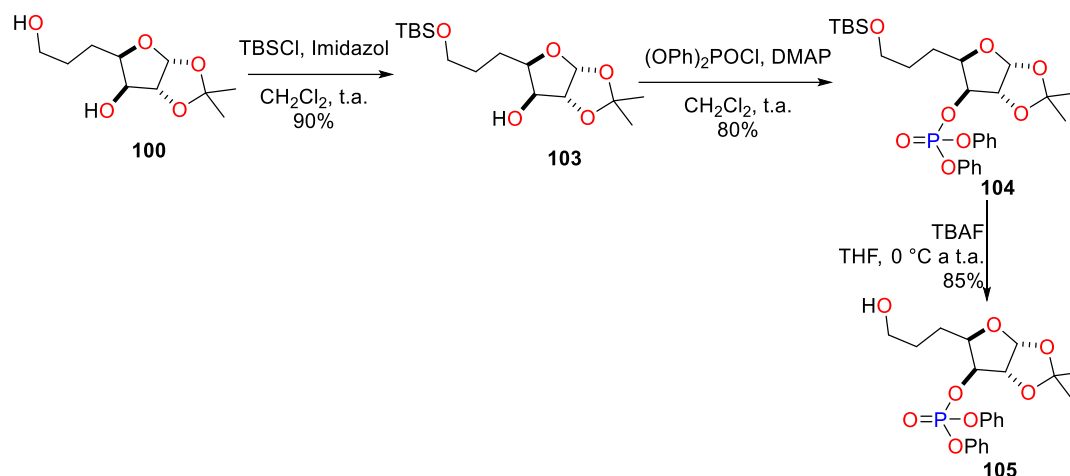
1.4.1 Primera aproximación sintética empleando PIDA

Iniciamos con el estudio para la construcción de espirociclos con la síntesis del derivado *N*-ftalimido **102** que se obtiene mediante la deshomologación en *C5-C6* de la diaceton-D-glucosa, seguido de una olefinación de Wittig. Posteriormente, se llevó a cabo la reducción del éster α,β -insaturado **99** al alcohol primario **100** con NaBH_4 el cual fue tratado bajo las condiciones de Mitsunobu para la incorporación de la *N*-hidroxiftalimida. Finalmente, al tratar el compuesto **101** con $(\text{OPh})_2\text{POCl}$ y DMAP produjo al derivado **102** en un rendimiento del 35.4% en cinco etapas (Esquema 30).



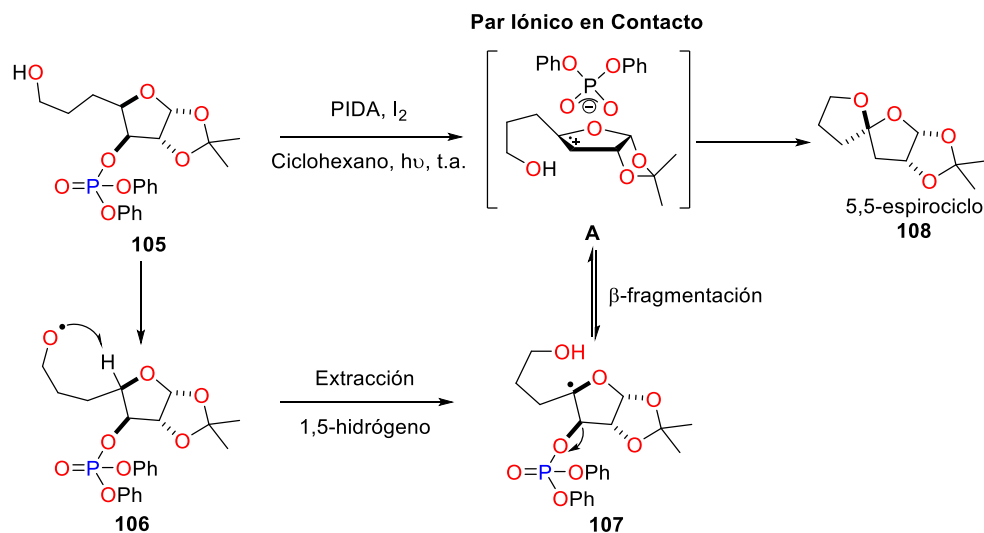
Esquema 30. Obtención de derivado **102**

Por otra parte, también nos interesamos en construir el espirociclo vía fotolisis. Para ello el diol **100** fue tratado con TBSCl e imidazol para su posterior sililación selectiva, seguido de la incorporación del grupo fosfato para finalmente remover el grupo TBS permitiendo acceder al derivado **105** en un rendimiento del 85% (Esquema 31).



Esquema 31. Obtención del derivado **105**

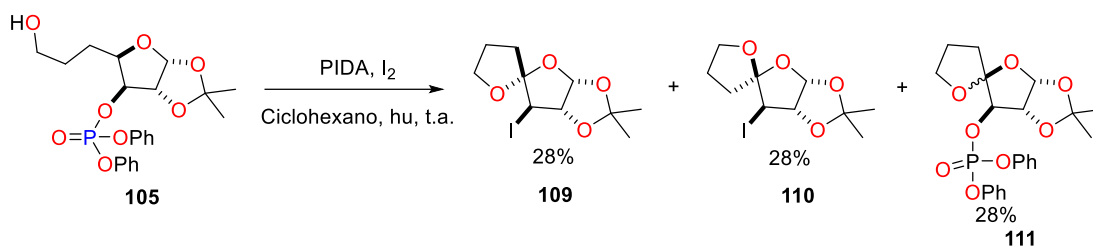
Suárez y colaboradores han estudiado ampliamente la generación de radicales alcoxilo en carbohidratos mediante la ruptura homolítica de un enlace O-I y la aplicación de luz.⁴¹ Se decidió implementar dicha metodología en el derivado **105** para la generación del radical alcoxilo **106** mediante la formación del intermediario hipoyodito utilizando PIDA/ I_2 y la radiación de luz proveniente de una lámpara de tungsteno. Una vez generado el radical alcoxilo, se llevaría a cabo la extracción intramolecular 1,5-hidrogeno para formar el radical centrado en carbono **107**, promoviendo inmediatamente la β -fragmentación que daría lugar a la formación **radical catiónico** y, en consecuencia, la generación de un **par iónico en contacto A** (Esquema 32).



Esquema 32. Generación del radical alcoxilo seguido de la extracción 1,5-HAT para la formación del radical catiónico.

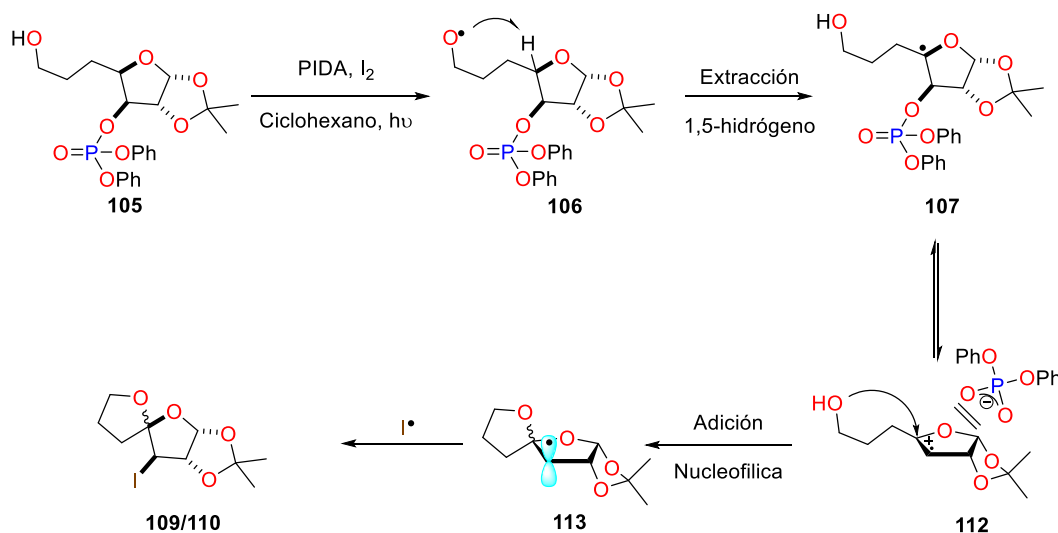
Si tomamos en cuenta el mecanismo expuesto en el *Esquema 36* podemos resaltar que el paso determinante que rige la estereoselectividad de la reacción es *el ataque nucleofílico del grupo hidroxilo sobre el radical catiónico*. Debido a que se trata de un fragmento plano, puede ser atacado por ambas caras generando mezclas diastereoisoméricas. Sin embargo, la posición estratégica del grupo fosfato al generar un **par iónico en contacto A** (después de la β -fragmentación) debería bloquear unas de las caras para permitir el ataque nucleofílico por la cara menos impedida. De esta manera se esperaría que el ataque por parte del grupo hidroxilo se realizara por la *cara opuesta al grupo fosfato* generando así un solo diastereoisómero.

Bajo esta premisa el precursor de radicales libres **105** se trató con PIDA/I₂ en ciclohexano y con la radiación de una lámpara de W a temperatura ambiente por 1 h. En estas condiciones de reacción se observó la formación de tres espirociclos: en los productos **109** y **110** se insertó el átomo de yodo en *C3 anti* al grupo isopropilideno, mientras en el compuesto **111** se obtuvo como una mezcla inseparable de diastereoisómeros y se retuvo el grupo fosfato. Cabe resaltar que en esta prueba no se observó que el grupo hidroxilo (nucleófilo) atacara preferentemente alguna de las caras del radical catiónico ya que se encontró una relación 1:1 entre el compuesto **109** y **110** lo que pone en duda la influencia formación del par iónico en contacto que promueva la estereoinducción (*Esquema 33*).



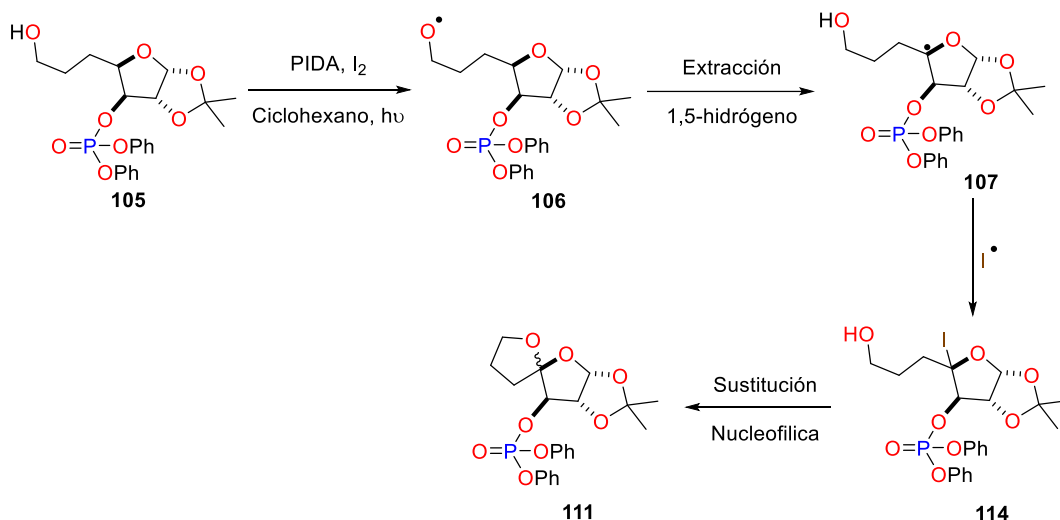
Esquema 33. Reacción de espirociclación.

La inserción estereoselectiva del átomo de yodo en C3 por la preferencia *anti* al grupo isopropilideno. Primeramente, la formación del radical alcoxilo conllevaría a la extracción 1,5-hidrógeno propiciando la formación del radical catiónico **112** mediante la β -fragmentación donde se presume la formación del par iónico en contacto, el cual no fue observado en esta ocasión. La adición radicalaria *anti* por parte del átomo de yodo se explicaría por la disposición espacial del orbital SOMO evitando el impedimento estérico del grupo isopropilideno. Sin embargo, esto no explicaría la baja estereoselectividad de la adición del grupo hidroxilo para la formación del espirociclo (Esquema 34).



Esquema 34. Propuesta a la inserción del átomo de yodo de manera estereoselectiva.

Por otro lado, la permanencia del grupo fosfato se explicaría de acuerdo a lo propuesto por Suarez. Después de la formación del radical alcoxilo **106** se llevaría a cabo la extracción 1,5-hidrogeno, y por lo consiguiente la generación del radical centrado en el carbono en *C4* mismo que es atrapado por un radical I (yodo) proveniente del hipoyodito. Finalmente, la sustitución nucleofílica sobre el átomo de carbono yodado de **114** llevaría como resultado la mezcla de los productos **111** (Esquema 35).



Esquema 35. Explicación para la formación de 111

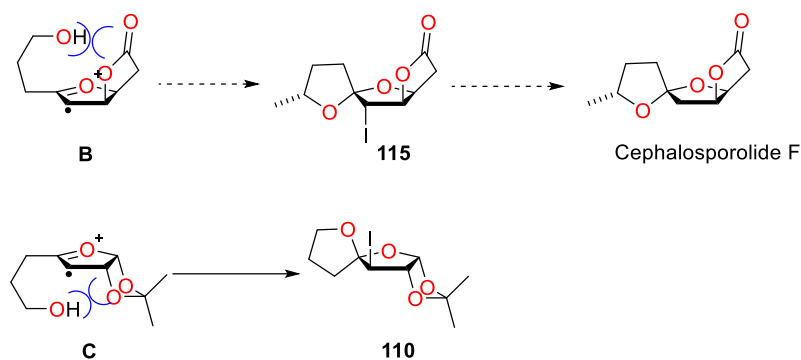
Debido a los bajos rendimientos obtenidos, nos dimos a la tarea de optimizar las condiciones de reacción variando la temperatura y polaridad del disolvente. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

<i>Ensayo</i>	<i>PIDA</i> (equiv.)	<i>I₂</i> (equiv.)	<i>Disolvente</i>	<i>t (h)</i>	<i>T (°C)</i>	<i>hν</i>	<i>Relación</i> (109:110:111)
1	2	2	Ciclohexano	10	t.a.	Si	(1:1:1)
2	2	2	Ciclohexano	7	Reflujo	No	(1:1:1)
2	2	2	Benceno	3	t.a.	No	(1:2:0)
4	2	2	CH ₃ CN	24	t.a.	No	(1:2:0)
5	2	2	EtOAc	5	t.a.	No	(1:2:1)
6	2	2	THF	20	t.a.	No	(1:1:5)
7	2	2	CH ₂ Cl ₂	8	t.a.	No	(2:4:1)
8	2	2	CH ₂ Cl ₂	1	reflujo	No	(1:3:0)
9	2	2	CH ₂ Cl ₂	5	-15	No	(1:2:0)
10	2	2	CH ₂ Cl ₂	1	-15	Si	(1:4:0)
11	2	2	CH ₂ Cl ₂	3	-40	Si	(0:0:0)

Tabla 1. Condiciones para la espirociclación.

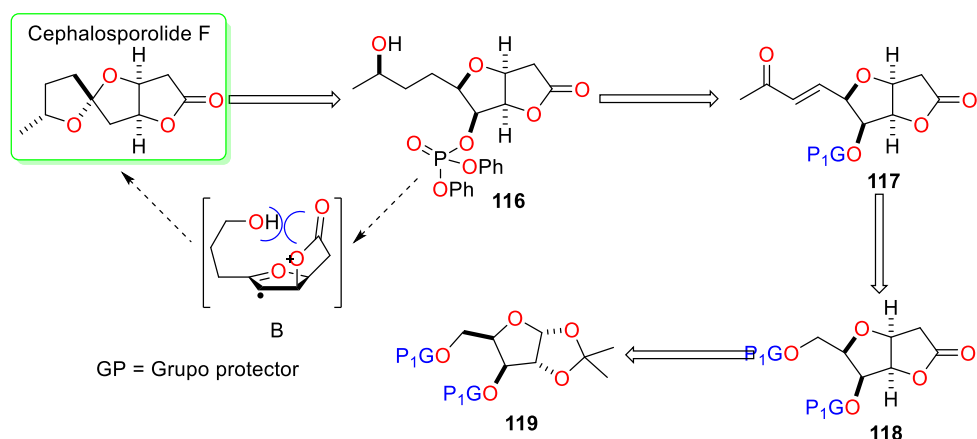
Como se puede observar en el ensayo 10, el producto **110** se favoreció mayoritariamente con una relación 4:1 con respecto a su diastereoisómero. Sin embargo, al utilizar un disolvente más polar (THF, ensayo 6) se observó mayoritariamente la formación del producto **111**. También se observó que el incremento de la temperatura, así como la aplicación de luz a la reacción, la velocidad de reacción aumentaba.

Los resultados obtenidos muestran que para la formación del ciclo 5,5-espirocetálico es favorecida por una cara, y que es el grupo isopropilideno quien dirige la diastereoselectividad. Basados en esta observación, tuvimos la confianza de poder llevar a cabo la primera síntesis total dirigida a la cephalosporolide F, utilizando el ciclo de la γ -lactona para inducir la estereoselectividad en la espirociclación (Esquema 36).



Esquema 36. Explicación de la alta estereoselectividad por parte del grupo hidroxilo.

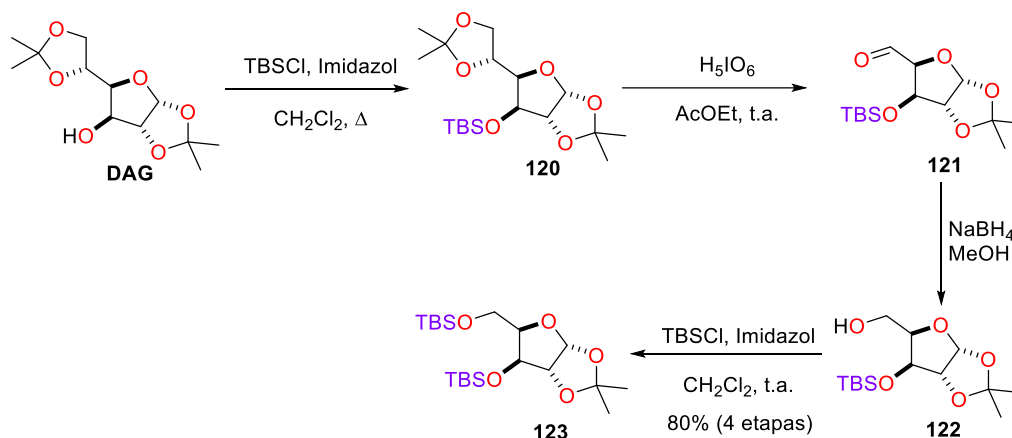
Con base en estos resultados propusimos el plan retrosintético delineado en el Esquema 41. Nuestra estrategia subyace en la espirociclación estereoselectiva del precursor **116** en condiciones oxidativas (PIDA). Este precursor radicalario podría obtenerse mediante la reducción estereoselectiva de la cetona α,β -insaturada **117**, la cual se podría preparar empleando una serie de reacciones químicas convencionales sobre el derivado **119**, proveniente de la D-xilofuranosa (Esquema 37).



Esquema 37. Plan retrosintético para la obtención de la cephalosporolide F.

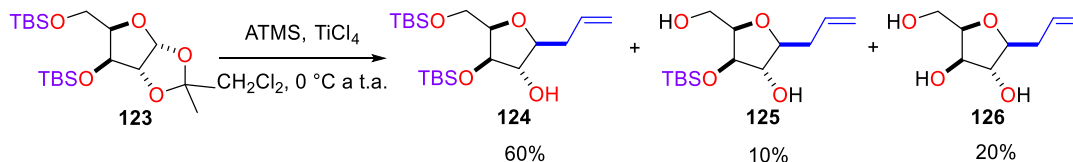
La primera etapa consistió en 4 etapas consecutivas, las cuales involucran una protección de grupo hidroxilo en C3 con TBS, la hidrólisis del grupo isopropilideno en C5-C6 del derivado de la diacetón-d-glucosa seguido de la oxidación del 5,6-diol para generar el aldehído **121** en

una sola etapa empleando H_5IO_6 . Finalmente, la reducción del aldehído **121** con $NaBH_4$ permitió acceder al alcohol **122** que fue nuevamente tratado con TBSCl para su respectiva protección. Obteniendo de esta manera el precursor disililado **123** (Esquema 38).



Esquema 38. Obtención del derivado **123**

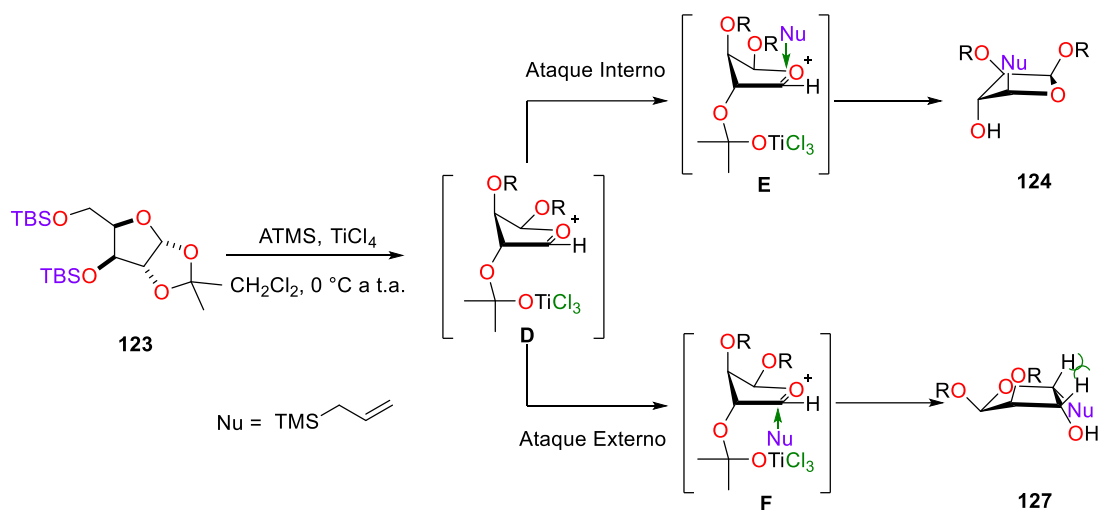
Posteriormente se llevó a cabo la alilación estereoselectiva del derivado **123** de la xilofuranosa, esta alilación sobre la posición anomérica (NSAP)⁴² dio en rendimientos moderados debido a la formación de productos de desprotección; sin embargo, se observó la incorporación del nucleófilo con una alta estereoselectividad. (Esquema 39).



Esquema 39. Reacción de alilación con ATMS.

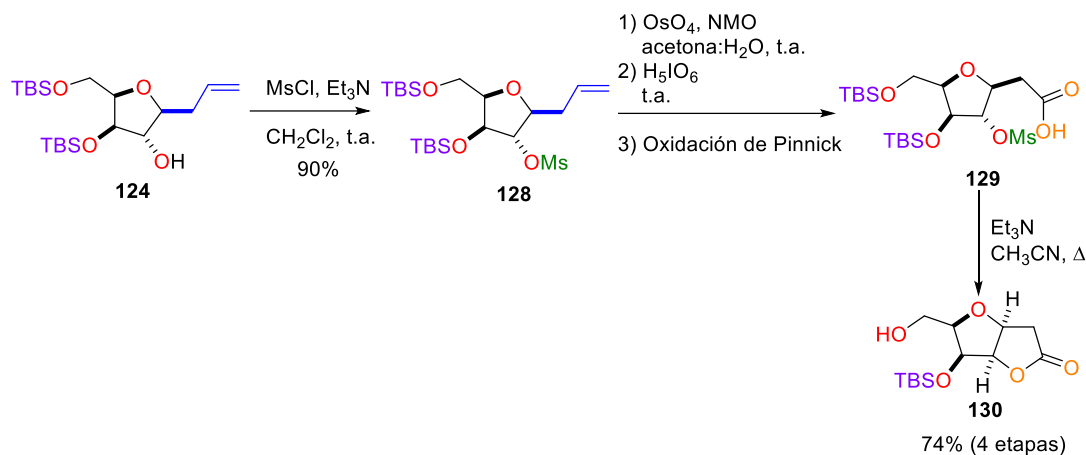
Esta alta estereoselectividad del producto **124** se puede explicar mediante el modelo propuesto por Woerpel.⁴³ Donde se observa que el ataque del nucleófilo por la cara interna del ion oxocarbenio **D** genera un conformero con los sustituyentes alternados **124**, mientras

que el ataque externo del nucleófilo genera el conformero **127** con interacciones eclipsadas entre los sustituyentes situados en *C1* y *C2* (Esquema 40).



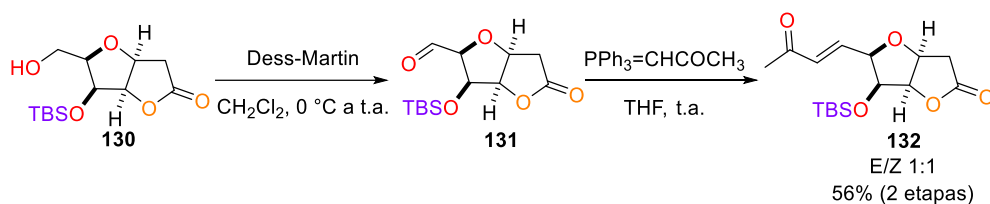
Esquema 40. Modelo de Woerpel.

Posteriormente, la mesilación del grupo hidroxilo en condiciones estándar nos llevó al producto **128**. La siguiente etapa de la síntesis está enfocada en la construcción de la γ -lactona *cis* fusionada con el anillo de furano. Para este propósito se llevó a cabo la dihidroxilación del doble enlace empleando OsO_4 , una vez obtenido el diol (intermediario) se sometió a una serie de oxidaciones en la cual se utilizó H_5IO_6 en primera estancia para la generación del aldehído seguido de una oxidación de Pinnick obteniendo el ácido carboxílico correspondiente **129**. Finalmente, el compuesto **129** fue tratado con Et_3N en CH_3CN produciendo la γ -lactona mediante una ciclación intramolecular tipo $\text{S}_{\text{N}}2$. En estas condiciones reacción básica, también se llevó a cabo una remoción del grupo TBS. Observando la formación exclusiva del alcohol primario **130** (Esquema 41).



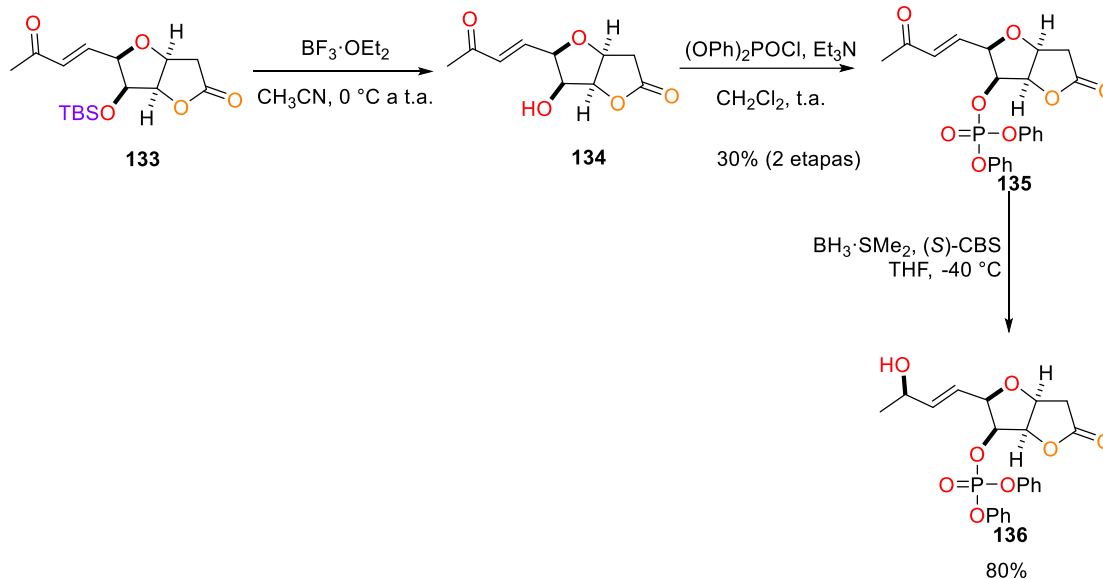
Esquema 41. Obtención de derivado 130.

Con la lactona **130** en nuestras manos, se procedió a la incorporación de la cadena, para ello se llevó a cabo una oxidación del hidroxilo primario con el reactivo de Dess-Martin sobre el compuesto **130**, obteniendo el aldehído **131** que se hizo reaccionar con el respectivo iluro para formar el carbonilo α , β -insaturado **132** (Esquema 42).



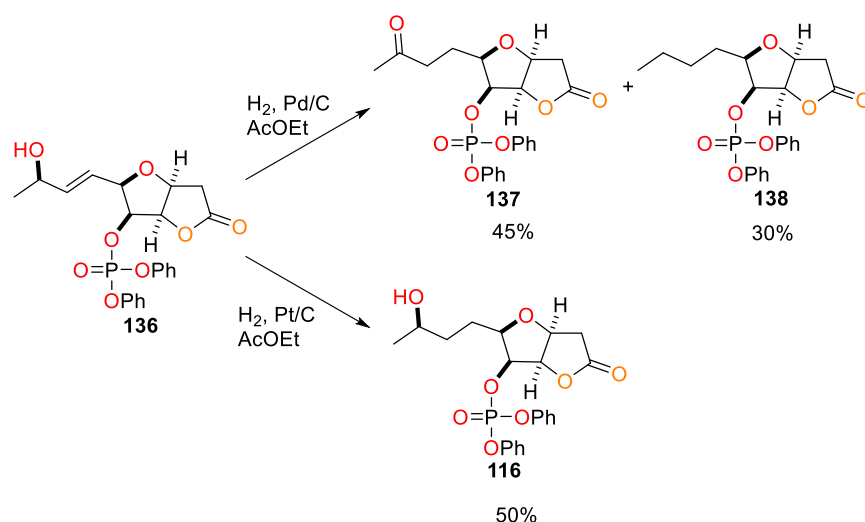
Esquema 42. Obtención del carbonilo α , β -insaturado 132.

Después de lograr la obtención de **132** con rendimiento del 56%, procedimos a la síntesis del precursor **136**, la remoción del TBS con BF₃OEt₂ en CH₃CN y una posterior fosforilación permitió obtener al derivado **135**. Finalmente se procedió a aplicar una reducción estereoselectiva de Corey-Bakshi-Shibata (CBS) sobre el carbonilo del sustrato **135**, la cual fue dirigida con éxito al utilizar el catalizador adecuado (S-CBS) para dar la configuración deseada (Esquema 43).⁴⁴



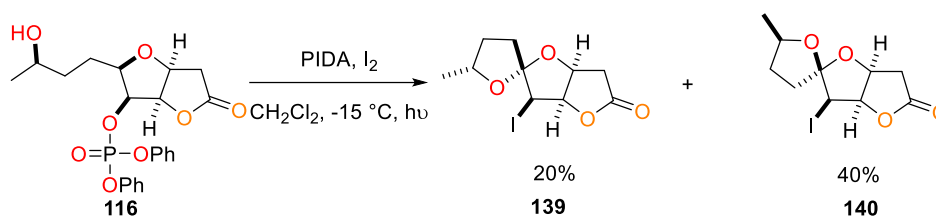
Esquema 43. Reducción estereoselectiva del carbonilo α, β -insaturado.

Teniendo disponible el alcohol alílico **136** con la estereoquímica deseada, se continuó con la reducción del doble enlace empleando una hidrogenación catalizada por Pd/C; sin embargo, el empleo de este catalizador no fue efectivo, ya que se obtuvieron como productos a la cetona **137** y la completa desoxigenación **138**. Con el empleo de Pt/C se logró la formación del alcohol secundario **116** en un rendimiento del 50% (Esquema 44).



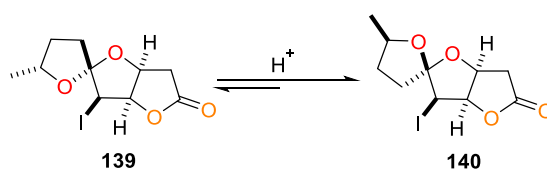
Esquema 44. Reducción catalítica del doble enlace en **136**.

Apoyados en las condiciones optimizadas previamente para la formación del espirociclo 5,5-cetalico, se aplicó dicha metodología sobre el sustrato **116**. La espirociclación, así como la incorporación del átomo de yodo se llevaron a cabo de manera similar a los experimentos desarrollados con la molécula prototipo; Sin embargo, la adición del grupo hidroxilo se dio preferentemente en posición *syn* con respecto a la lactona, un resultado totalmente opuesto a lo esperado (Esquema 45).



Esquema 45. Reacción de espirociclación.

Los resultados obtenidos sugieren que, a diferencia del grupo isopropilideno, la influencia de factores estéricos derivados de la γ -lactona en la etapa de ciclación no son importantes. Evidentemente la presencia de componentes dados dentro del sistema de reacción cataliza la epimerización del núcleo cetalico (Esquema 46).



Esquema 46. Posible epimerización de la cephalosporolide.

Otro factor que podría promover la espiroisomerización es la interacción electrostática de orbitales moleculares $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ que pueda existir en la cephalosporolide F (Figura 6).

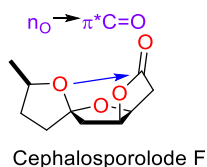
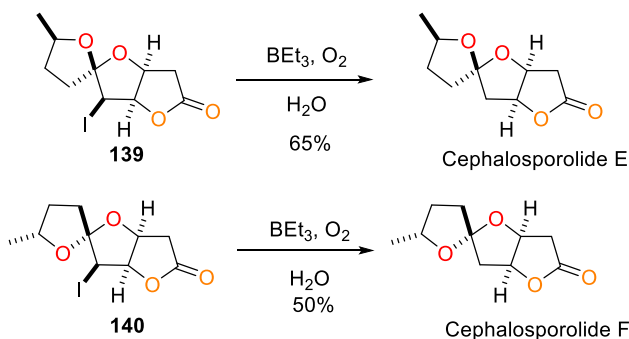


Figura 6. Posible interacción entre los orbitales moleculares $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

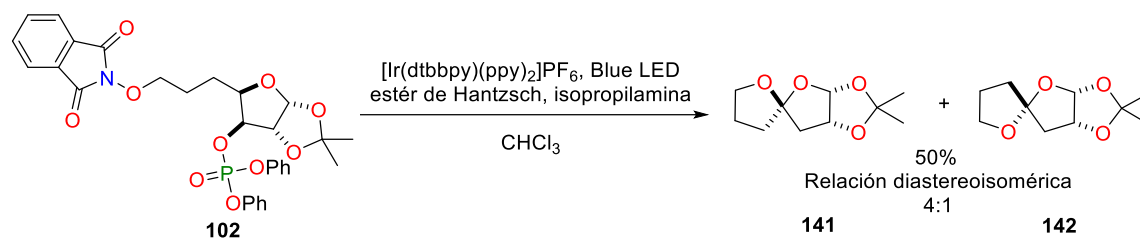
Finalmente, la reacción de deshalogenación de los yoduros de alquilo **139** y **140**, empleando el sistema $\text{Et}_3\text{B}/\text{aire}/\text{H}_2\text{O}$ produjo las cephalosporolides E/F en un rendimiento del 65% y 50% respectivamente (Esquema 47).⁴⁵



Esquema 47. Obtención de las cephalosporolides E/F

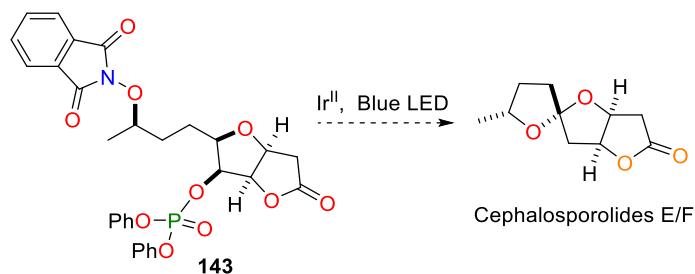
1.4.2 Aproximación fotoredox

Ahora, por otra parte, en aras de implementar una reacción fotoredox para la formación de espirociclos, continuamos con el estudio de la reacción de espirociclación empleando el precursor radicalario N-ftalimido, utilizando como catalizador un complejo de Ir^{II} e irradiado con luz LED azul.⁴⁶ El derivado **102** se sometió a estas condiciones generando así el espirociclo **141/142** en una relación diastereoisomérica 4:1 respectivamente, observando nuevamente el exceso diastereoisomérico de la espirociclación *anti* al grupo isopropilideno (Esquema 48).



Esquema 48. Espirociclación via fotoredox.

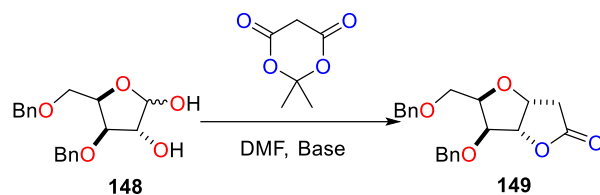
Empleando estas condiciones en el precursor radicalario *N*-ftalimido **143** seríamos capaces de obtener las cephalosporolides E y F. La implementación de estas condiciones proporciona al medio un carácter básico, lo cual neutralizaría el ácido fosfórico generado de la ruptura heterocíclica C-P, evitando la epimerización anteriormente propuesta que es promovida por el medio ácido, la interacción electrostática de orbitales ganaría ventaja para la explicación de la formación mayoritaria de una cephalosporolide con respecto a la otra (Esquema 49).



Esquema 49. Modelo idealizado para la obtención de la cephalosporolide.

Otro objetivo planteado fue el de construir la γ -lactona de una manera más concisa y ser amigable con el medio ambiente al evitar el uso de OsO₄. Para ello decidimos emplear el ácido de Meldrum, cuya condensación con D-glucosa genera 3,6-anhidrido-1,4-lactona como producto principal. Resultados similares son obtenidos al emplear D-xilosa y D-galactosa.⁴⁷

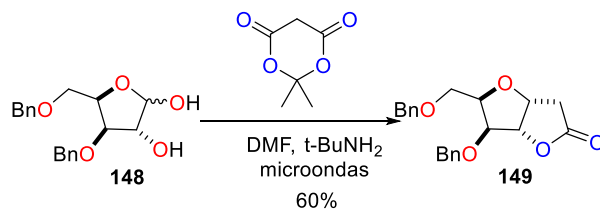
A pesar de que el ácido de Meldrum es comercial, decidimos prepararlo. El ácido de Meldrum fue preparado a partir del ácido maleico **144** y acetona **145** catalizado en medio ácido obteniéndolo en un rendimiento del 60% (Esquema 50).



<i>Ensayo</i>	<i>Base</i>	<i>Acido de Meldrum</i>	<i>Disolvente</i>	<i>T (°C)</i>	<i>Producto 135 (%)</i>
1	Et ₃ N (3 eq)	3 eq	DMF	t.a.	-
2	Et ₃ N (3 eq)	4 eq	DMF	t.a.	-
3	Et ₃ N (3 eq)	4 eq	DMF	Reflujo	-
4	t-BuNH ₂ (3 eq)	3 eq	DMF	t.a.	-
5	t-BuNH ₂ (3 eq)	4 eq	DMF	t.a.	-
6	t-BuNH ₂ (3 eq)	4 eq	DMF	Reflujo	18%
7	t-BuNH ₂ (3 eq)	5 equiv.	DMF	90 °C, 60 W	60%

Tabla 2. Condiciones para la formación de la lactona.

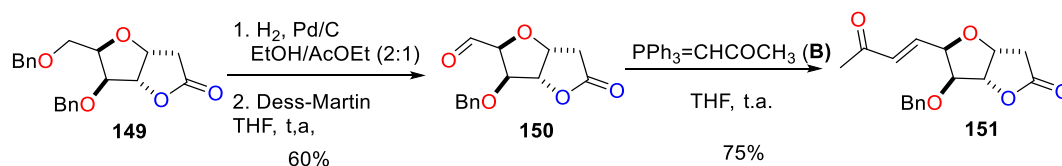
Teniendo en mente que sería necesario prolongar el tiempo de reacción por días para mejorar el rendimiento se probó la reacción de condensación empleando microondas para la obtención de la lactona **149** obteniéndola en un rendimiento del 60% (Entrada 7, Tabla 2), (Esquema 52).



Esquema 52. Obtención de la lactona utilizando microondas.

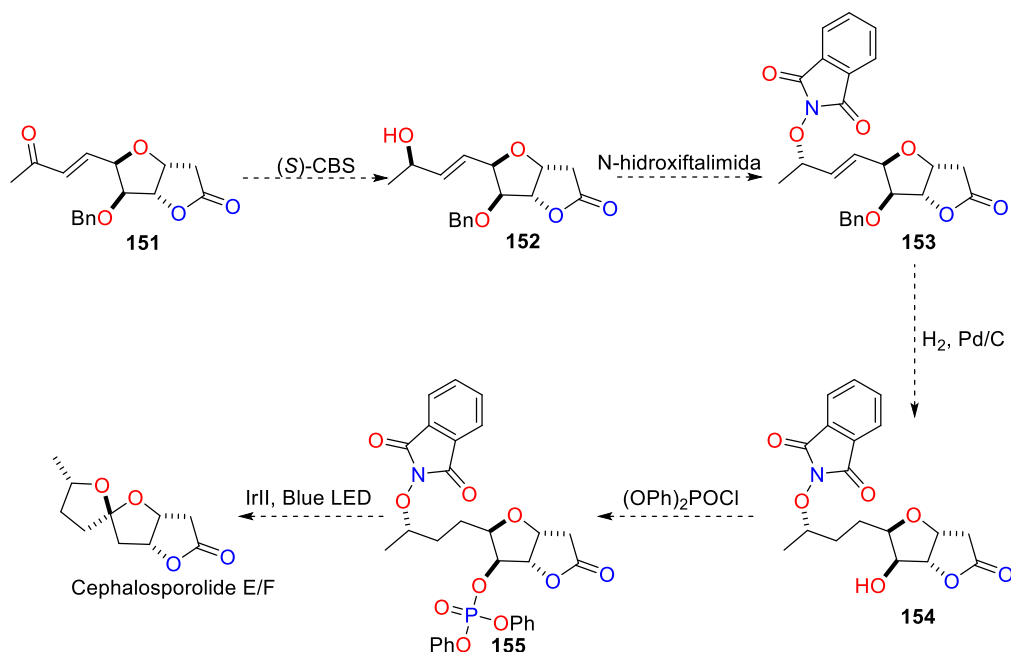
Continuando con la síntesis del precursor *N*-ftalimídico **143**, se llevó a cabo la desbencilación selectiva del bencilo en la posición *C5* empleando H₂ y Pd/C a 1 atm de presión.

Posteriormente, se realizó la oxidación con el reactivo de Dess-Martin para generar el aldehído **150** que fue sometido a una reacción de olefinación de Wittig con el iluro **B** para generar el derivado carbonílico α, β -insaturado **151** (Esquema 53).



Esquema 53. Obtención del carbonilo α, β -insaturado.

Como perspectivas para la obtención del derivado *N*-ftalimido **143** se realizará la reducción estereoselectiva de **151** con el reactivo de CBS, una reacción de Mitsunobu para introducir la *N*-hidroxiftalimida, la reducción del doble enlace y la simultánea remoción del bencilo seguido de la incorporación del fosfato. Finalmente, la aplicación de la metodología fotoredox nos permitirá acceder a los enantiomeros de cephalosporolide E/F (Esquema 54).



Esquema 54. Reacciones posteriores para la obtención de la cephalosporolide E.

1.5 Conclusiones

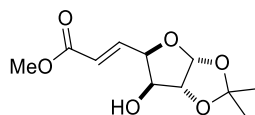
Se desarrolló una metodología para la generación de un radical catiónico entre *C3-C4* a partir de un radical libre *C4* β-fosfatoxi derivado de la diacetón-D-glucosa en condiciones amigables para el medio ambiente (fotólisis y fotoredox). Esta reacción representa una alternativa para la obtención de espirocetales y dado el curso de la reacción se puede considerar como una reacción estereoselectiva.

Se logró obtener la síntesis de la cephalosporolide E/F aplicando una reacción *tándem extracción intramolecular de hidrógeno-ciclación* mediante la formación de un radical alcoxilo empenado “The Chiron-Approach”.

Además, se llevó a cabo la formación de la γ-lactona presente en la cephalosporolide E/F al emplear el ácido de Meldrum evitando el uso de OsO₄.

1.6 Sección experimental

Metil (*E*)-3-((3*aR*,6*R*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)acrilato



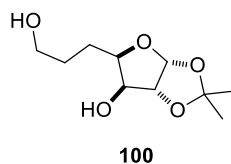
99

A una solución de 1,2:5,6-di-O-Isopropilideno- α -alofuranosa (1g, 3.84 mmol) en AcOEt anhidro (20 mL), agitada vigorosamente a 0 °C, se le adicionó H₅IO₆ (1.051g, 4.61 mmol). Lentamente. La mezcla de reacción se agitó por 2 horas hasta que la materia prima se consumiera completamente. Los sólidos se filtraron, se lavaron con EtOAc, y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se disolvió en 20 mL de THF seco y a esta disolución se le añadió eluro de fósforo 1-(Trifenilfosforanilideno)-2-propanona. La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se agregó agua (10 mL) y se hicieron extracciones con AcOEt (3x20 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo (2:1) como eluyente

Rendimiento 56%, aceite incoloro.

Las características físicas y espectroscópicas de este compuesto corresponden a las reportadas.

(3aR,5R,6S,6aR)-5-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6ol



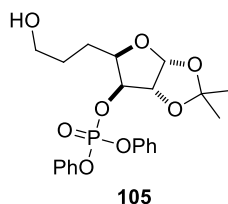
A una solución del compuesto **99** (441 mg, 1.9 mmol) en AcOEt anhidro (10 mL) se le adicionó Pd(OH)₂ (20% mol) y se colocaron 2 globos de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas hasta que el análisis de CCP reveló que la materia prima se había consumido completamente. El Pd(OH)₂ se filtró con celite® y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El concentrado se disolvió en 20 mL de MeOH y se colocó a 0 °C, se adicionaron lentamente 134 mg de NaBH₄ (132.4 mg 3.5 mmol). La reacción se dejó agitando por 1 hora a esta temperatura y posteriormente, se agregaron 5 mL de agua. Se hicieron extracciones con AcOEt (3 x 20 mL), la fases orgánicas se juntaron y se secaron con Na₂SO₄. El producto **100** se obtiene puro.

Rendimiento del 80%, aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.51-1.85 (m, 5H), 2.86 (a, 1H), 3.65-3.71 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz) δ: 24.0, 26.1, 26.6, 28.5, 62.4, 75.2, 80.6, 85.2, 104.2, 111.4.

(3aR,5R,6S,6aR)-5-(3-hidroxiopropil)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-6-il difenil fosfato



A una solución del compuesto **100** (400 mg, 1.83 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (18 mL) agitada a 0°C se le adicionó imidazol (153 mg, 2.24 mmol) seguido de TBSCl (339 mg, 2.25 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora hasta que se observó la desaparición de la materia prima por CCF, y se adicionaron 5 mL de agua. Se hicieron extracciones con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El producto **101** se obtiene prácticamente puro, por lo que se somete a la siguiente reacción sin necesidad de llevar a cabo ningún tipo de purificación.

El compuesto **101** (400 mg, 0.88 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (18 mL) y se lleva en agitación, se adicionó el DMAP seguido del cloruro de difenilfosfato. La reacción se dejó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó 5 mL de agua y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂. La fase orgánica se concentró por presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en 18 mL de CH₂Cl₂ y se colocó en agitación a 0 °C. Posteriormente se adicionó 110 µL de BF₃·OEt₂. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se ajustó a un pH = 7 con una solución saturada de Na₂CO₃ acuoso y se hacen extracciones CH₂Cl₂/agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (1:1).

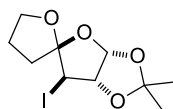
Rendimiento del 70%, aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz) δ: 1.27 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.61-1.67 (m, 5H), 3.53-3.57 (m, 2H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.60 (d, *J* = 3.9, 1H), 4.87 (dd, *J* = 7.9, 2.4, 1H), 5.85 (d, *J* = 3.9, 1H), 7.19-7.40 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz) δ: 24.5, 26.1, 26.5, 29.2, 62.4, 79.6, 81.9, 83.5, 104.3, 112, 120.0, 120.1, 120.1, 120.2, 125.7, 125.8, 129.9, 129.9.

RMN ^{31}P (121 MHz) δ : -11.1.

(2*S*,3*a'**S*,6'*R*,6*a'**S*)-6'-iodo-2',2'-dimetiltetrahidro-3*H*,6'*H*-espiro[furan-2,5'furo[2,3-*d*][1,3]dioxol]



109/110

En un matraz se disolvió el compuesto **105** (20 mg, 0.044 mmol) y el I_2 (23 mg, 0.089 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (5 mL). Posteriormente se adicionó el PIDA (29 mg, 0.089 mmol) y adaptó un refrigerante al matraz de reacción. La mezcla se agitó durante 1 hora en un baño de hielo con NH_4Cl (-15°C) y se irradió con una lámpara de 1000 watts. Posteriormente se neutralizó el exceso de I_2 con una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se hizo extracciones con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. La fase orgánica se evaporó mediante presión reducida. El crudo de reacción se purifica en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (9:1).

Rendimiento 60% (general), relación 4:1 (**109:110**).

Compuesto **109**, solido incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = +48.0$ (c 1.0, CHCl_3)

RMN ^1H (500 MHz) δ : 1.38 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.98-2.19 (m, 3H), 2.26-2.3 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 4.05 (ddd, $J = 8.0, 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 5.08 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H).

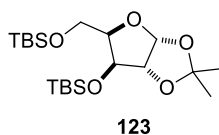
RMN ^{13}C (125 MHz) δ : 24.9, 27.3, 27.8, 31.6, 34.2, 69.1, 89.5, 103.3, 114.0, 114.1.

Compuesto **110**, aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ: 1.35 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 13.5, 8.0, 6.0 Hz, 1H), 2.58 (ddd, *J* = 13.5, 8.5, 7.5 Hz, 1H), 3.94 (ddd, *J* = 29.0, 14.5, 7.5 Hz, 2H), 4.31 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.85 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ: 25.5, 26.0, 26.2, 27.4, 37.0, 68.8, 79.8, 101.7, 111.1, 116.1.

***t*-Butil(((3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3*d*][1,3]dioxol-5-il)metoxi)dimetilsilano**

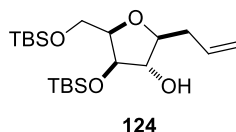


En un matraz se disolvió la 1,2-5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucosa (5 g, 19.21 mmol), junto con la adición del imidazol (3.92 g, 57.63 mmol) y el TBSCl (7.24 g, 48.03 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (96 mL). Posteriormente, se colocó a reflujo durante 10 horas, se hizo extracciones CH₂Cl₂/agua, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en 96 mL de AcOEt anhidro, y se colocó en un baño de hielo y lentamente se adicionó el H₅IO₆ (5.69 g, 24.97 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se filtró los sólidos formados, la fase orgánica se evaporó a presión reducida. Posteriormente el crudo de reacción se disolvió en 50 mL de EtOH a 0 °C y lentamente se adicionó el NaBH₄ (1.45 g, 38.42mmol), la reacción se dejó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente a presión reducida. El matraz de reacción se colocó nuevamente a un baño de hielo y gota a gota se adicionó agua para neutralizar el exceso de NaBH₄. Se hacen extracciones con AcOEt/agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción nuevamente se disuelve en 96 mL de CH₂Cl₂ anhidro y se adicionó el imidazol (1.96 g, 28.81 mmol) y el TBSCl (3.76 g, 24.97 mmol). La reacción se dejó agitando durante 1 hora a temperatura ambiente y se hacen extracciones CH₂Cl₂/agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando sistema hexano/acetato de etilo (9:1).

Rendimiento del 84% (4 etapas), aceite incoloro.

Las características físicas y espectroscópicas de este compuesto corresponden a las reportadas.

(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-alil-4-((*t*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*t*butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-3-ol



A una solución del compuesto **123** (1 g, 2.38 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (24 mL) a 0°C se adiciona el aliltrimetilsilano (1.09 g, 9.55 mmol) seguido de la adición del TiCl₄ (2.38 mL, solución 1 M). La reacción se dejó agitando durante 1 hora y se neutralizó con 10 mL de una solución saturada de NaH₂PO₄ y se hacen extracciones con CH₂Cl₂/agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purifica en columna empacada con gel de sílice previamente basificada con una solución hexano/Et₃N (99:1) y utilizando sistema hexano/acetato de etilo (9:1).

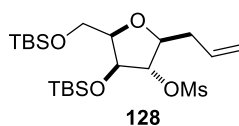
Rendimiento del 63% d.r. = 9:1, aceite incoloro.

$$[\alpha]_D^{20} = -21.9 (c 1.0, \text{CHCl}_3)$$

RMN ¹H (500 MHz) δ: 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.11 (s, 3H) 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.68 (a, 1H), 2.35-2.41 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 2H), 3.81 (dd, *J* = 10.5, 6.0 Hz, 1H), 3.9 (dd, *J* = 3.3, 2.2 Hz, 1H), 3.99 (ddd, *J* = 6.0, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 5.07-5.14 (m, 2H), 5.84 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ: -5.3, -5.3, -5.2, -4.67, 18.1, 18.4, 25.7, 26.0, 38.4, 61.5, 78.3, 81.4, 81.8, 84.7, 117.3, 134.6.

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-2-allil-4-((*t*-butildimetilsilil)oxi)-5-(((*t*butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidrofuran-3-il metanosulfonato



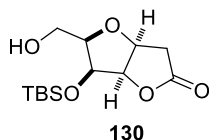
Una solución de **124** (700 mg, 1.74 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (35 mL) se adicionó la Et₃N. Posteriormente, se agregó el MsCl (298 mg, 2.6 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y realizó extracciones CH₂Cl₂/agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando sistema hexano/acetato de etilo (9:1).

Rendimiento del 90%, aceite incoloro.

RMN ¹H (500 MHz) δ: 0.01 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.10 (s, 3H) 0.83 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 2.34-2.48 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 3.70 (dd, *J* = 10.5, 5.5 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 6.5, 5.5, 3.5 Hz, 1H), 3.96 (ddd, *J* = 7.5, 7.0, 2.0 Hz, 1H), (dd, *J* = 3.2, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, *J* = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 5.05-5.1 (m, 2H), 5.71-5.8 (m, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ: -5.4, -5.3, -5.3, -4.7, 18.0, 18.4, 25.7, 26.0, 38.1, 38.6, 60.9, 75.8, 82.2, 82.7, 86.7, 118.1, 133.8.

(3a*S*,5*R*,6*S*,6a*R*)-6-((*t*-butildimetilsilil)oxi)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuro[3,2*b*]furan-2(3*H*)-ona



En un matraz disolvió el compuesto **128** (1 g, 2.08 mmol) y la NMO (487 mg, 4.16 mmol) en una solución de acetona/agua (20 mL: 2 mL). Posteriormente, se agregó gota a gota una solución de OsO₄ 0.1 M (1.66 mL, 0.166 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para después adicionar el H₅IO₆ (950 mg, 4.16 mmol) lentamente. La

reacción nuevamente se agitó por 1 hora y después se adiciona una mezcla de t-BuOH/agua (14 mL: 6 mL) seguido de la adición del NaH₂PO₄ (2.87 g, 20.8 mmol) dejar que se disuelva y adicionar el NaClO₂ (1.5 g, 16.64 mmol) disuelto en 5 mL de agua. La reacción se dejó agitando por 1 hora a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente mediante presión reducida y se hizo extracciones con CH₂Cl₂/agua, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se disolvió en CH₃CN (80 mL) y se adiciona Et₃N (1.17 mL, 8.32 mmol) para calentar a reflujo durante 1 hora. Después se evaporó el disolvente y se realizó extracciones con AcOEt/agua, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando sistema hexano/acetato de etilo (2:1).

Rendimiento del 55% (4 etapas), solido blanco.

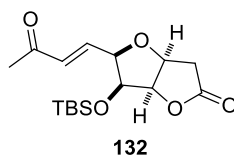
P.f. = 81-82 °C

$[\alpha]_D^{20} = -53.2$ (*c* 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz) δ : 0.13 (s, 1H), 0.17 (s, 1H), 0.92 (s, 9H), 1.60 (a, 1H), 2.74 (dd, *J* = 5.1, 2.4 Hz, 2H), 3.81 (m, 2H), 4.03 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.73 (ddd, *J* = 6.0, 6.0, 3.9 Hz, 1H), 4.88 (dd, *J* = 6.0, 5.1 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ : -5.3, -5.8, 18.1, 25.7, 36.7, 62.1, 72.7, 75.9, 82.3, 82.4, 175.2.

(3aS,5R,6S,6aR)-6-((t-butildimetilsilil)oxi)-5-((E)-3-oxobut-1-en-1il)tetrahidrofuro[3,2-b]furan-2(3H)-ona



Una solución de **130** (400 mg, 1.38 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro y bajo atmósfera de argón, se adicionó el reactivo de Dess-Martin (882 mg, 2.08 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó con 10 mL de una solución al 20% de Na₂S₂O₃ y se

hizo extracciones con CH₂Cl₂/agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se disuelve en 14 mL de THF anhidro y bajo atmósfera de argón, se agregó el iluro y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Finalmente, se realizaron extracciones con AcOEt/agua y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Posteriormente, la fase orgánica se concentró a presión reducida. El crudo se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando sistema hexano/acetato de etilo (6:4).

Rendimiento del 63% (2 etapas), sólido color blanco.

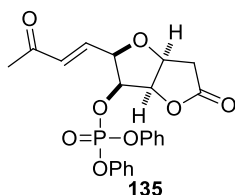
p.f. = 81-82 °C

$[\alpha]_D^{20} = -42.1$ (c = 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H (500 MHz) δ: 0.6 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 2.28 (s, 3H), 2.72 (dd, *J* = 18.5, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 17.7, 8 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 4.7, 3.7 Hz, 1H), 4.49 (ddd, *J* = 5.5, 4.0, 1.5 Hz, 1H), 4.81 (ddd, *J* = 7.5, 7, 4 Hz, 1H), 4.99 (dd, *J* = 7, 4.5 Hz, 1H), 6.30 (dd, *J* = 16.2, 1.2 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 16.0, 5.5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ: -5.2, -4.9, 18.1, 25.6, 27.1, 36.6, 73.4, 76.0, 81.8, 82.3, 132.5, 141.2, 175.0, 197.8.

(2R,3S,3aR,6aS)-5-oxo-2-((E)-3-oxobut-1-en-1-il)hexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il difenil fosfato



Una disolución del compuesto **132** (77 mg, 0.236 mmol) en CH₃CN anhidro (5 mL) y bajo atmósfera de argón, se colocó a 0°C y se adicionó gota a gota el BF₃·OEt₂ (60 µl, 0.47 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se neutralizó con una solución saturada de Na₂CO₃ a un pH = 7 seguido de extracciones con CH₂Cl₂/agua, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en 10

mL de CH₂Cl₂ anhidro y se adicionó el DMAP (173 mg, 1.42 mmol). Posteriormente se agregó el cloruro de difenilfosfato (190 mg, 0.71 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se hacen extracciones con CH₂Cl₂/agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando sistema hexano/acetato de etilo (5:1)

Rendimiento del 33% (2 etapas), aceite incoloro.

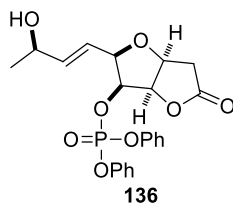
$[\alpha]_D^{20} = -17.0$ (*c* 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz) δ : 2.14 (s, 3H), 2.79 (ddd, *J* = 18.6, 18.6, 25.4 Hz), 4.67 (m, 1H), 4.81 (ddd, *J* = 5.7, 5.7, 2.7 Hz, 1H), 5.09 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 6.24 (dd, *J* = 16.2, 1.8 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 16.2, 2.1, 1H), 7.27 (m, 10H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ : 26.9, 36.4, 76.4, 79.2, 79.3, 80.7, 119.8, 119.9, 120.1, 120.2, 125.7, 125.8, 129.8, 129.9, 132.8, 138.7, 150.0, 173.8 COO, 197.6.

RMN ³¹P (202 MHz) δ : -12.28.

(2R,3S,3aR,6aS)-2-((R,E)-3-hidroxit-but-1-en-1-il)-5-oxohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il difenil fosfato



A una disolución del compuesto **135** (90 mg, 0.203 mmol) en THF anhidro (5 mL) bajo atmosfera de argón, se adicionó el catalizador (*S*)-Corey-Bakashi-Shibata (34 mg, 0.122 mmol). Posteriormente se adicionó gota a gota el BH₃·SMe₂ (16 mg, 0.203 mmol, solución 2 M en THF). La reacción se agitó por 1 hora y se hizo extracciones AcOEt/agua. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de

reacción se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando sistema hexano/acetato de etilo (5:1).

Rendimiento del 50%, aceite incoloro.

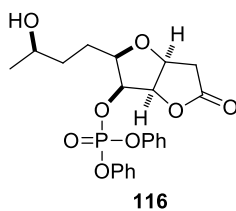
$[\alpha]_D^{20} = -37.0$ (*c* 1.0, CHCl₃)

RMN ¹H (300 MHz) δ : 1.19 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1.74 (a, 1H), 2.71 (dd, *J* = 18.7, 3.3 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 18.6, 6.6 Hz, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.46-4.53 (m, 1H), 4.73-4.78 (m, 1H), 5.05-5.16 (m, 2H), 5.64 (dd, *J* = 7.0, 1.37 Hz, 1H), 5.85 (dd, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz) δ : 22.5, 36.4, 67.7, 75.8, 78.0, 80.7, 81.1, 120.0, 120.1, 120.2, 120.3, 123.0, 125.6, 125.7, 129.8, 129.9, 139.9, 174.4.

RMN 31P (202 MHz) δ : -12.49.

(2R,3S,3aR,6aS)-2-((R)-3-hidroxitil)-5-oxohexahidrofuro[3,2-b]furan-3-il difenil fosfato (122)



En una disolución del compuesto **135** (90 mg,) en AcOEt anhidro (10 mL) se adicionó el catalizador Pt/C (100% w/w) y se colocaron 2 globos de hidrógeno. La reacción se agitó por 3 horas y se filtra con celite®, la fase orgánica se evaporó a presión reducida.

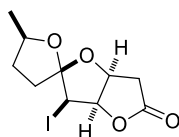
El crudo de reacción se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/acetato de etilo (5:1)

Rendimiento del 50%, aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz) δ: 1.13 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.35-1.79 (m, 6H), 2.66 (dd, *J* = 18.6, 3.3 Hz, 1H), 2.76 (dd, *J* = 18.6, 12.0 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 14.4, 12.3, 6.3 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 8.1, 8.1, 4.8 Hz, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 7.2, 6.6, 3.3 Hz, 1H), 5.05-5.16 (m, 2H), 7.17-7.38 (m, 10H).

RMN ¹³C (75 MHz) δ: 23.4, 25.1, 35.4, 35.8, 67.5, 75.4, 77.6, 81.2, 81.9, 120.0, 120.1, 120.2, 125.5, 125.6, 129.8, 129.9, 150.3, 150.4, 174.4.

(2*S*,3'*S*,3*a*'*R*,5*R*,6*a*'*S*)-3'-yodo-5-metilhexahidro-3*H*,5'*H*-espiro[furan-2,2'*furo*[3,2-*b*]furan]-5'-ona



139/140

En una disolución del compuesto **136** (10 mg, 0.023 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro, se agregó el I₂ (12 mg, 0.0463 mmol) y posteriormente el PIDA (15 mg, 0.0463 mmol), se adaptó un refrigerante al matraz de reacción y se colocó en agitación en un baño de hielo con NaCl. Posteriormente se irradió con una lámpara de tungsteno (1000 watts) durante 30 minutos y el yodo se neutralizó con una solución de Na₂S₂O₃. Se extrajo con CH₂Cl₂/agua, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando sistema hexano/acetato de etilo (9:1) obteniendo así ambos productos.

Rendimiento del 40% (general), relación 2:1 (**139:140**).

Compuesto 104, aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = +43.0$ (*c* 0.3, CHCl₃)

RMN ¹H (500 MHz) δ : 1.18 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.42-1.50 (m, 2H), 2.09-2.15 (m), 2.21 (ddd, *J* = 13.5, 8.5, 5 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 13.5, 10.5, 10.5 Hz, 1H), 2.66-2.80 (m, 1H), 4.37 (ddd, *J* = 13.0, 13.0, 6.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 5.09-5.13 (m), 5.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ : 21.3, 29.7, 31.0, 37.2, 37.6, 75.8, 78.1, 89.9, 116.8, 174.9.

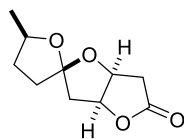
Compuesto 105, aceite incoloro.

$[\alpha]_D^{20} = -66.0$ (*c* 0.2, CHCl₃)

RMN ¹H (500 MHz) δ : 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 2.11-2.17 (m, 3H), 2.69 (dd, *J* = 18.5, 1.5, 1H), 2.82 (dd, *J* = 19.0, 7.0 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.88 (ddd, *J* = 7.0, 5.5, 1.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 5.5, 4.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (125 MHz) δ : 22.0, 29.6, 32.2, 33.6, 35.0, 74.4, 79.2, 91.5, 114.0, 174.5.

Cephalospoloride E/F



En una disolución del compuesto **139/140** en tolueno, se adiciono Bu₃SnH y posteriormente el Et₃B, se colocó en agitación y posteriormente de adiciono 1 mL de aire del ambiente. La reacción se agito por 10 min. Se evaporo el disolvente y se realizaron lavados con hexano. El crudo se purifico en columna empacada con de sílice utilizando un sistema 5:1 (AcOEt/Hex).

Rendimiento del 75%, aceite incoloro.

Las características físicas y espectroscópicas de este compuesto corresponden a las reportadas por nuestro grupo de investigación.

1.6 Bibliografía

1. E. Fischer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 799 -805
2. Emil Fischer – “Unequaled Classicist, Master of Organic Chemistry Research, and Inspired Trailblazer of Biological Chemistry”. *Angewandte Chemie International Edition*: 4439 - 4451
3. **Libro**
4. Wilcox y F. Greenbaum, *Journal of Chemical Education*, **1965**, 42, 266.
5. O. T. Benfey, "August Kekulé and the Birth of the Structural Theory of Organic Chemistry in 1858," *Journal of Chemical Education*, **1958**, 35, 21.
6. *Tesis de licenciatura* de Victoria Rodriguez Tzompantzi, BUAP, **2017**.
7. Ackland, M. J.; Hanson, J. R.; Hitchcock, P. B.; Ratcliffe, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 843.
8. Rukachaisirikul, V.; Pramjit, S.; Pakawatchai, C.; Isaka, M.; Supothina, S. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1953.
9. Oller-Lopez, J. L.; Iranzo, M.; Mormeneo, S.; Oliver, E.; Cuerva, J. M.; Oltra, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 1172.
10. Song, L.; Liu, Y.; Tong, R. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5850.
11. Ramana, C. V.; Suryawanshi, S. B.; Gonnade, R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2842.
12. Fernandes, R. A.; Ingle, A. B. *Synlett*, **2010**, 158.
13. Mukaiyama, T., Narasaka, K., Banno, K. *Org. Lett.* **1973**, 1011.
14. Brimble, M. A.; Finch, O. C.; Heapy, A. M.; Fraser, J. D.; Furkert, D. P.; O'Connor, P. D. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 995.
15. Chang, S.; Britton, R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5844.
16. Kona, C. N.; Ramana, C. V. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 3653.
17. Cortezano-Arellano, O.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 2601.
18. Chaudhari, D. A.; Kattanguru, P.; Fernandes, R. A. *RSC Adv.* **2015**, 5, 42131-42134.
19. M. Gomberg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1900**, 33, 3150–3163; *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22, 757–771.
20. Hideo Togo “*Advanced Free Radical Reactions for Organic Synthesis*”, Elsevier, **2004**.

-
-
21. J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley, Masson, Paris, 1995, P-105.
 22. F. Minisci, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 165
 23. Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415.
 24. Tucker, Joseph W.; Stephenson, Corey R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617-1622
 25. Alexander Arndt, Tom Kunde, Rainer Mahrwald, *ChemTexts*, **2016**, 2:3.
 26. Carruthers, W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, Cambridge University Press, 3rd ed., **1987**, Worcester, U.K., pp. 156-159.
 27. Grimshaw, J. *Electrochemical Reactions and Mechanism in Organic Chemistry*; Elsevier: Amsterdam, 2000.
 28. Crich, D.; Yao, Q.; Filzen, G. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11455.
 29. Newcomb, M.; Horner, J. H.; Witthed, P. O.; Crich, D.; Huang, X.; Yao, Q.; Zipse, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *46*, 10685.
 30. Crich, D.; Yao, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1165.
 31. Zipse, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1985.
 32. Zipse, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 2691.
 33. Crich, D.; Huang, X.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 523.
 34. Witthed, P. O.; Horner, J. H.; Newcomb, M.; Huang, X.; Crich, D. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 153.
 35. *Tesis Doctoral* de Fernando Sartillo Piscil, BUAP, **2003**.
 36. Nechab, M.; Mondal, S.; P. Bertrand, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16034 – 16059.
 37. a) A. W. Hofmann, *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 558 –560; b) K. Löffler, C. Frey-tag, *Chem. Ber.* **1909**, *42*, 3427 –3431.
 38. a) D. H. R. Barton, *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 1 – 16; b) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, M. M. Pechet, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076 –4083.
 39. *Handbook Of Chemistry and Physics*; CRC: Boca Raton, **1986**.
 40. A. E. Dorigo, K. N. Houk *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2195-2197.
 41. (a) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999. (b) Martín, A.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4489.
 42. (a) García-Tellado, F.; De Armas, P.; Marrero-Tellado, J. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2727. (b) Sartillo-Meléndez, C.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-

-
- Piscil, F. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 504. (c) Romero, M.; Hernández, L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2883. (d) HernándezGarcía, L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 139.
43. Romero, J. A. C.; Tabacco, S. A.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168.
44. Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925.
45. Medeiros, M. R.; Schacherer, L. N.; Spiegel, D. N.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4427.
46. Ito, Y.; Kimura, A.; Osawa, T.; Hari, Y. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10701–10708
47. Popsavin, V.; Benedeković, G.; Srećo, B.; Popsavin, M.; Francuz, J.; Kojić, V.; Bogdanović, G. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4235–4238.

Capítulo 2

Síntesis de la estructura propuesta de la Decurrenside D

2.1 Introducción

El descubrimiento de productos naturales con estructuras químicas desafiantes y/o que poseen actividad biológica ha sido impacta sustancialmente en diferentes áreas del saber cómo la química, la biología y la medicina. Gran parte de nuestro conocimiento actual en espectroscopia, cromatografía y otras técnicas de análisis instrumental son, en gran medida, el resultado del desarrollo relacionado con el aislamiento, purificación y determinación estructural de productos naturales. Además, la necesidad de implementar metodologías sintéticas novedosas y eficientes para preparar productos naturales ha permitido a la química orgánica alcanzar límites insospechados.

Uno de los aspectos más importantes relacionados con el descubrimiento de productos naturales es la determinación de sus estructuras tridimensionales, relacionadas íntimamente con sus propiedades químicas y biológicas. Hoy en día, la elucidación estructural de productos naturales depende en gran medida de la resonancia magnética nuclear (RMN), Sin embargo, a pesar de todo el desarrollo en las técnicas espectroscópicas, el método más infalible para determinar la estructura química de productos naturales sigue siendo la síntesis total de éstos.

2.2 Antecedentes

2.2.1 Decurrenside D: aislamiento y estructura propuesta.

El género *Solidago* comprende alrededor de 120 especies, un ejemplo de ellas son la *S. decurrens*, *S. dahurica*, *S. pacifica*, *S. rugosa*, *S. canadensis* y *S. altissima* que se distribuyen en toda China. Se ha reportado que estas plantas suelen ser utilizadas en la medicina tradicional china como un buen diurético, colérico, antiséptico y para la curación de heridas.² De los extractos de estas plantas se han aislado productos naturales como el Leiocarposido, β -sitosterol, ácido cafeico y ácido clorogénico.

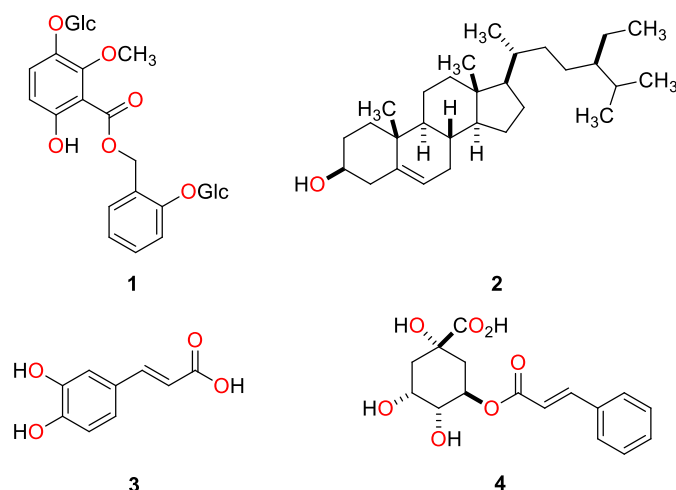


Figura 1. *Leiocarsiso* (1), β -sitosterol (2), ácido cafeico (3) y ácido clorogénico (4).

En 2012, Kouno y colaboradores aislaron por primera vez 5 nuevos derivados del ácido 3-Desoxi-D-mano-2-octulosónico (KDO) a partir de extractos metanólicos de la planta *Solidago decurrens* los cuales nombro como decurrensides A-E (Esquema 2).³ La decurrenside D, al igual que sus congénericos (A, B, C y E) poseen en su estructura molecular un único dioxabicyclo [3. 2. 1] fusionados en las posiciones C4 y C6. Sus estructuras moleculares fueron propuestas por Kouno mediante un análisis riguroso de sus espectros de 1D y 2D y por comparación de datos espectroscópicos de compuestos conocidos.

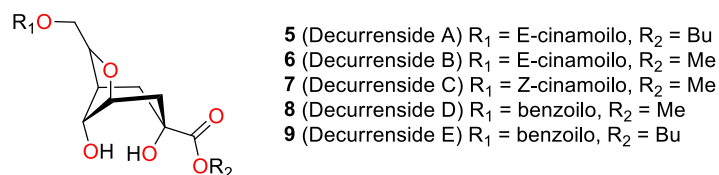


Figura 2. Estructuras propuestas de las decurrensides A-E.

Estas estructuras, derivadas del ácido-3-desoxi-D-mano-2-octulosónico (KDO), se encuentran conformacionalmente restringidas, y no han sido registradas en la literatura; teniéndose solamente un reporte de sistemas análogos,⁴ el 3, 6-anhidrido que contiene

propiedades agonistas contra la GmhA y la kinasa HldE enzimas que participan en la biosíntesis bacteriana (Esquema 3).⁵

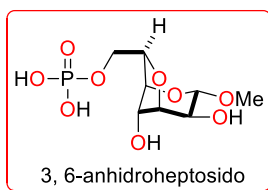
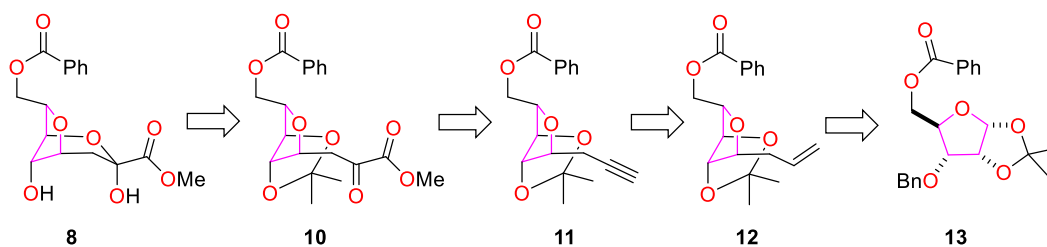


Figura 3. Estructura análoga a las estructuras reportadas por Kouno.

2.2.2 Síntesis de la estructura propuesta de la Decurrenside D

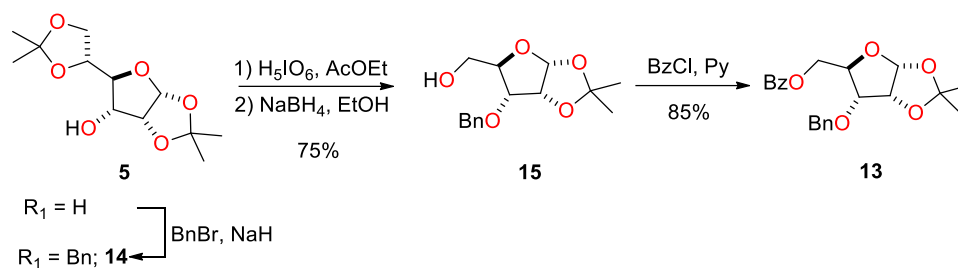
En el 2015, nuestro grupo de investigación reportó la síntesis total de la estructura propuesta de la decurrenside D.⁶ La propuesta sintética yacía en la preparación del ceto-éster **10**, el cual mediante una simple hidrólisis produciría la Decurrenside D (**8**). A su vez, el ceto-éster **10** provendría de la oxidación selectiva del triple enlace del derivado **11** de la ribofuranosa, cuya síntesis sería efectuada a través de una reacción de eliminación en el derivado alilado **12**; el cual, a su vez, puede ser preparado mediante una reacción de sustitución nucleofílica estereoselectiva en la posición anomérica del derivado **13** de la α -D-ribofuranosa.



Esquema 1. Plan sintético para la estructura propuesta de la decurrenside D.

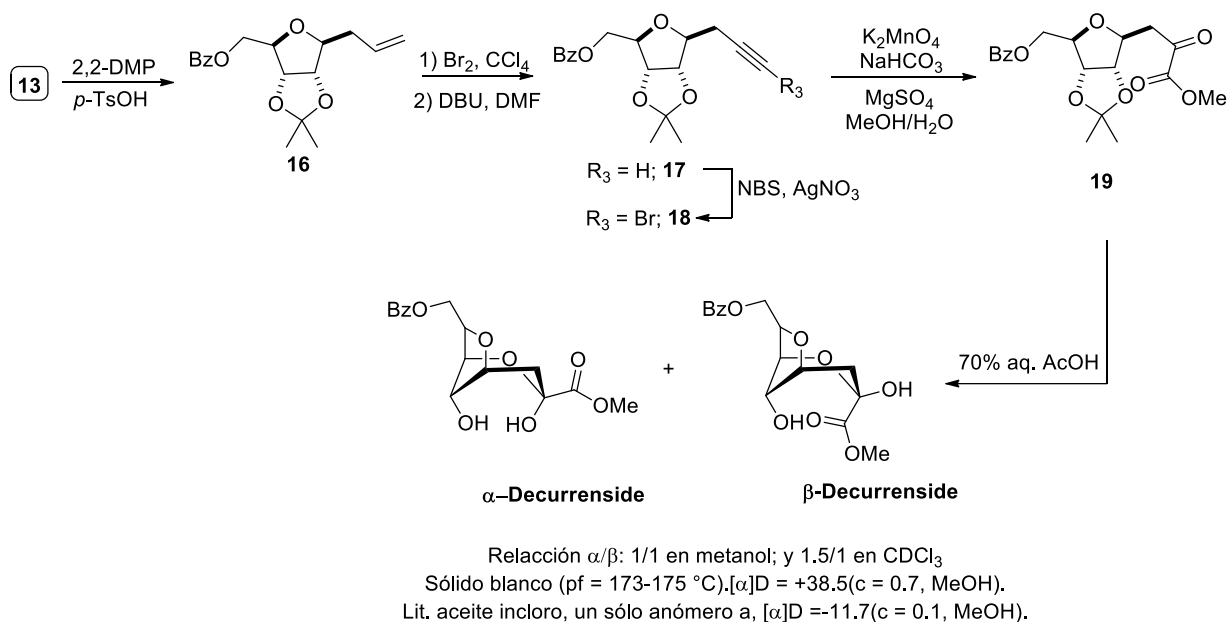
El derivado **13** de la ribofuranosa fue preparado en cinco etapas a partir de la α -D-ribofuranosa que comprende: la bencilación de la alobifuranosa **5**, seguida de un procedimiento secuencial de hidrólisis-deshomologación-reducción dando lugar a la formación de la ribofuranosa **15**

en un 75% de rendimiento en tres etapas. Después de la benzoilación de **15** en condiciones estándar, el derivado **13** fue obtenido en un 85% de rendimiento



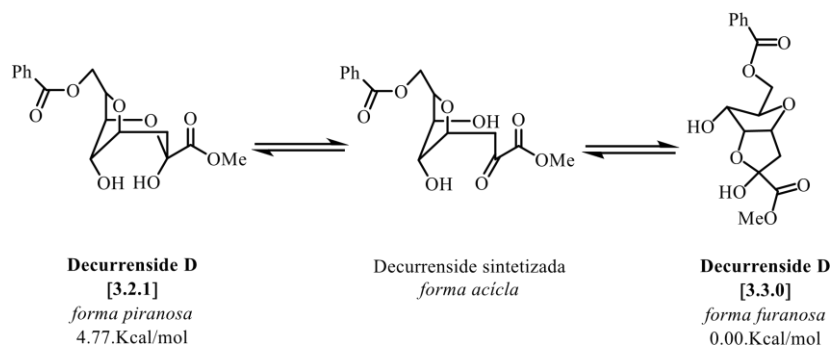
Esquema 2. Síntesis del derivado **13**

La sustitución nucleofílica en la posición anomérica del derivado de la furanosa **13** con aliltrimetilsilano produjo al derivado C-alilado **16**, cuya transformación al propargilo **17** fue llevada a cabo vía la dibromación con Br_2 en CCl_4 , seguido de una doble deshalogenación con DBU en DMF. Para sintetizar al precursor de la Decurrensida D, el ceto-éster **19**, se trató al alquino **17** con NBS y AgNO_3 para llevar a cabo una C-H bromación; al resultante halogenuro de alquilo se le oxidó con KMnO_4 en presencia de NaHCO_3 . Finalmente, se efectuó una hidrólisis del grupo dioxolano en medio ácido lo que dio lugar a la formación de un sólido blanco, el cual no fue consistente con los valores de rotación óptica y datos de RMN de ^{13}C ni de ^1H reportados por Kouno. El espectro de ^1H y ^{13}C del compuesto sintetizado mostro una mezcla de anómeros α, β . (Esquema 3).⁶



Esquema 3. Síntesis total de la estructura propuesta de la decurrenside D.

Un análisis más profundo de los datos espectroscópicos de la Decurrenside D natural, llevó a concluir que la decurrenside D podría existir como un biciclo [3.3.0] octano como mezcla una de epímeros en la posición C2 (Esquema 7). Esto es interesante porque sugiere una preferencia de la forma furanosa sobre la forma piranosa, a pesar de que esta última sería termodinámicamente más estable. Este comportamiento podría explicarse considerando al tensión anular que surge del fragmento 1,6-dioxabicyclo,⁷ lo que se confirmó por vía de cálculos computacionales que indicaron que la forma furanosa es más estable que la forma piranosa por 4.77. Kcal/mol.



Esquema 4. Estructuras moleculares propuestas de la decurrenside D, y estructuras optimizadas usando B3LYP/6-31+G (d, p) con PCM y Gaussian 09.

2.2.3 Propuesta estructural de Kutateladze

Un año después, Kutateladze revisó la estructura molecular de la decurrenside D propuesta por Kouno utilizando cálculos computacionales de desplazamientos químicos para ^1H y ^{13}C .⁸ Las constantes de acoplamiento de protón y los cálculos de los desplazamientos químicos de ^{13}C confirmaron la asignación incorrecta de las estructuras originales lo que conllevó proponer una estructura molecular para la decurrenside D.

Kutateladze se dio cuenta que Kouno en realidad reportó el derivado *altro* (2,6 hemiacetal del ácido 3-desoxi-D-*altro*-2-octulosónico) y no al derivado de ácido *mano*-2-octulosónico. Calculó teóricamente los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C para ambos hemiacetales 2,5- y 2,6- del ácido 3-desoxy-D-*mano*-2-octulofuranosónico, observado que no había consistencia con el producto natural reportado, de esta manera dirigió su atención a las formas cetálicas del ácido 3-desoxy-D-*mano*-2-octulofuranosónico proponiendo así el derivado ácido 2,6anhidro-3-desoxi-D-*mano*-2-octulopiranosónico como base estructural para de la decurrenside D (Esquema 8).

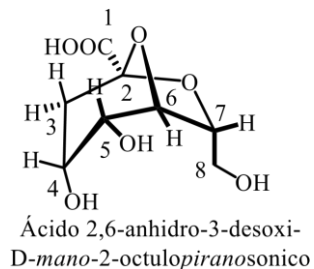
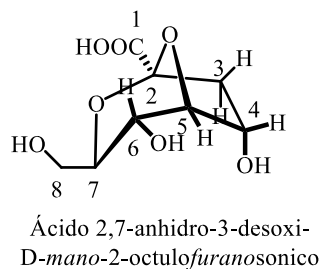


Figura 4. Estructuras cetalicas del ácido 2,7- y 2,6- anhidro-3-desoxi-D-mano-2-octulofurano/piranosónico.

<i>J</i>	<i>Exp</i>	<i>Calc</i>	<i>Δ</i>
<i>J</i> _{3a-3b}	14.8	15.06	-0.26
<i>J</i> _{3a-4}	1.8	1.23	0.57
<i>J</i> _{3b-4}	5	4.94	0.06
<i>J</i> ₄₋₅	5	4.8	0.2
<i>J</i> ₅₋₆	5	4.84	0.16
<i>J</i> ₆₋₇	5	3.57	1.43
<i>J</i> _{2'-3'}	7.5	7.94	-0.44
<i>J</i> _{2'-4'}	1.5	1.29	0.21
<i>J</i> _{3'-4'}	7.5	7.32	0.18

rmsd = 0.56Hz (N=9)

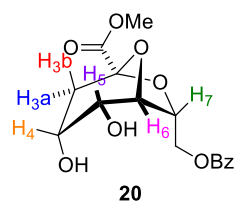


Tabla 1. Constantes de acoplamiento de ¹H.

	<i>Exp</i>	<i>Calc</i>	Δ
<i>C1</i>	169.6	168.54	1.06
<i>C2</i>	104.9	102.55	2.35
<i>C3</i>	40.4	37.48	2.92
<i>C4</i>	65.8	65.8	0
<i>C5</i>	69.5	68.71	0.79
<i>C6</i>	78.4	77.39	1.01
<i>C7</i>	81	79.58	1.42
<i>C8</i>	65.1	63.19	1.91
<i>C-CO</i>	167.9	167.4	0.5
<i>C1'</i>	131.4	129.15	2.25
<i>C2' (6')</i>	130.6	131.97	-1.37
<i>C3' (5')</i>	129.5	128.12	1.38
<i>C4'</i>	134.2	134.43	-0.23
<i>C(OMe)</i>	53.3	50.67	2.63
rmsd = 1.66ppm (N =14)			

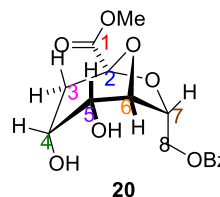


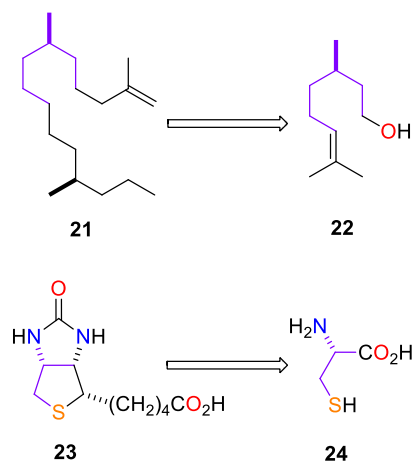
Tabla 2. Desplazamientos químicos de ^{13}C .

2.2.4 El “Chiron-Approach”

Tradicionalmente, las moléculas ópticamente puras se han obtenido mediante técnicas de resolución en alguna etapa de la estrategia sintética y ocasionalmente las materias de partida ópticamente puras se han utilizado cuando están disponibles, ya sea total o parcialmente durante la ruta sintética de la molécula objetivo.

Los carbohidratos son muy utilizados como materiales de partida en la síntesis y determinación de la configuración absoluta de productos naturales con estructuras complejas debido a su alta pureza óptica y sus centros estereogénicos bien definidos. Esta estrategia sintética es conocida como “*Chiron-Approach*”.⁹

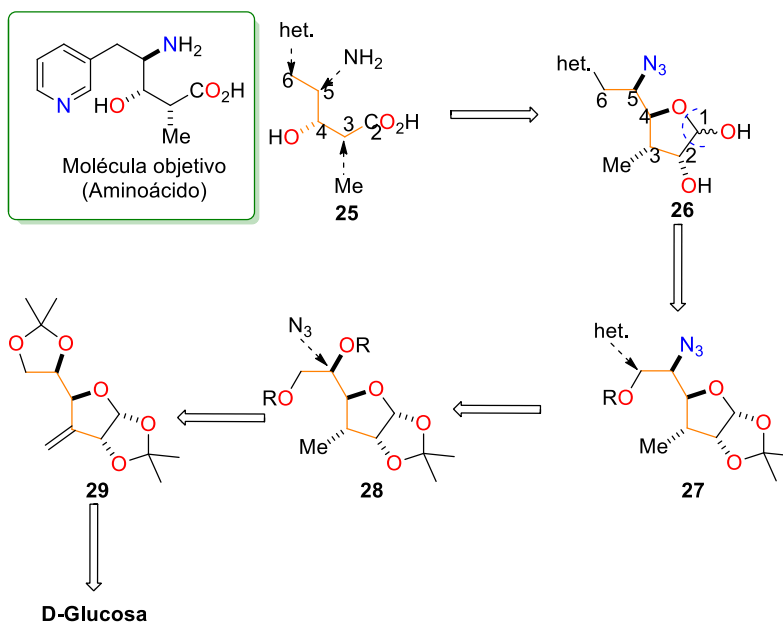
El término “*chiron-approach*” se refiere a una quiralidad no racémica, los quirones pertenecen a compuestos originalmente enantiopuros como los aminoácidos, terpenos, hidroxiácidos y carbohidratos los cuales son fuente de quiralidad. Hanessian propone usar el término “*chiron*” (quirón) como el *equivalente quiral* del “*sintón*” de Corey¹⁰ puesto que un “*sintón*” puede representar fragmentos idealizados de entidades químicas reales dentro de una molécula que están relacionadas a través de operaciones sintéticas (Esquema 9).



Esquema 5. Algunos ejemplos de sintones.

El término “quirón” también puede incluir cualquier equivalente sintético de una molécula que sea fácilmente obtenida en una forma enantiomérica pura de una fuente natural o no natural. Un “chiron” nativo o su versión química modificada es más útil cuando se tiene un alto nivel de solapamiento o traslape esquelético, funcional y estereoquímico en algún segmento de la molécula objetivo, principio básico que tiene el uso del “The Chiron-Approach”. Una de las ventajas que tiene el uso del “The Chiron-Approach” es brindar compuestos con alto nivel de pureza estereoquímica, en síntesis.

Los quirones pueden ser los sustratos de partida para llevar una a cabo síntesis totales de productos naturales o que conduzcan a la formación de intermediarios avanzados y/o complejos (Esquema 10).⁹



Esquema 6. Uso del “The Chiron-Approach”

En este escenario, es fácil apreciar que sólo la síntesis total, como herramienta de elucidación estructural, es capaz de corroborar si los estudios computacionales de Kutetaladze son correctos.

2.3 Objetivos

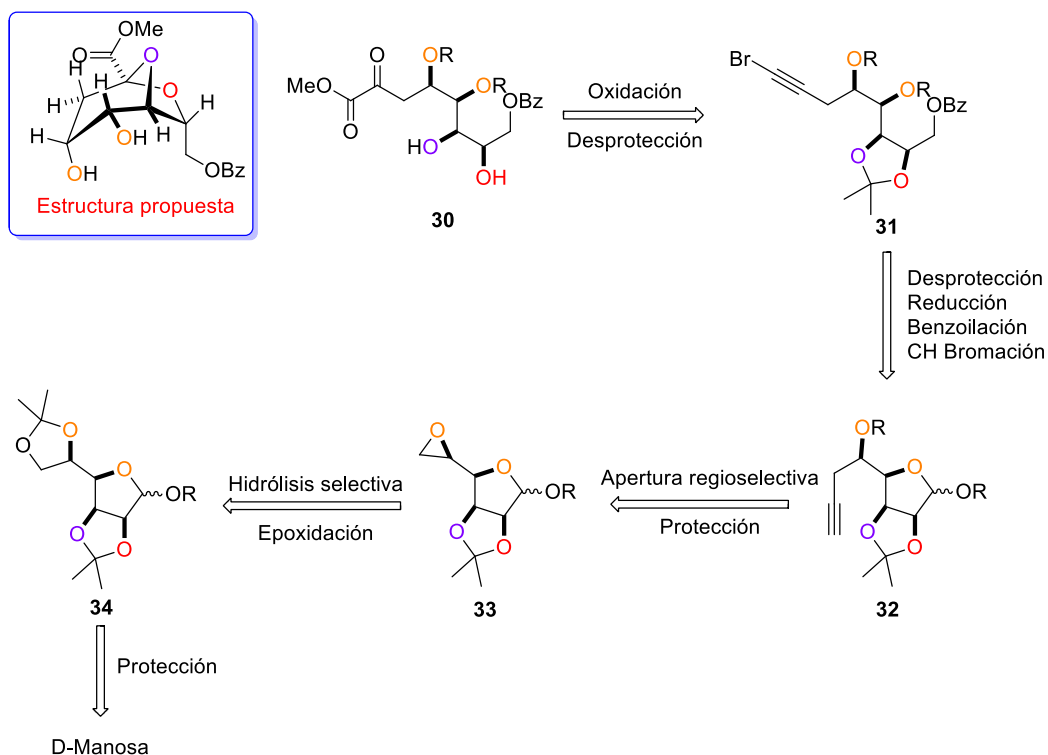
Llevar a cabo la síntesis total de la estructura propuesta por Kutateladze para la decurrenside D

2.3.1 Objetivos particulares

Desarrollar una estrategia sintética haciendo uso de “The Chiron-Approach”

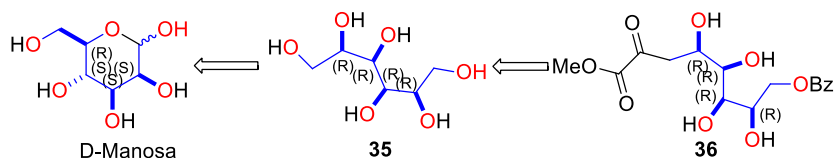
2.4 Discusión de resultados

Para la obtención de la estructura molecular de la decurrenside D diseñamos el plan retrosintético mostrado en el Esquema 11. La estructura bicíclica de la decurrenside D está formada a expensas de un carbono cetálico; Así que, la formación del ceto-éster **30** es un paso clave en esta síntesis. El compuesto 1,2-dicarbonílico se obtendría a partir de la oxidación selectiva del triple enlace del derivado propargílico **31**, mismo que se formaría a través de una reacción de sustitución nucleofílica con el alquino correspondiente sobre el epóxido **33** generado a partir de **34**, donde **34** provendría de la D-manosa aplicando una serie de reacciones que involucran la protección de los grupos hidroxilos.



Esquema 7. Plan retrosintético para la obtención de la estructura propuesta de la decurrenside D.

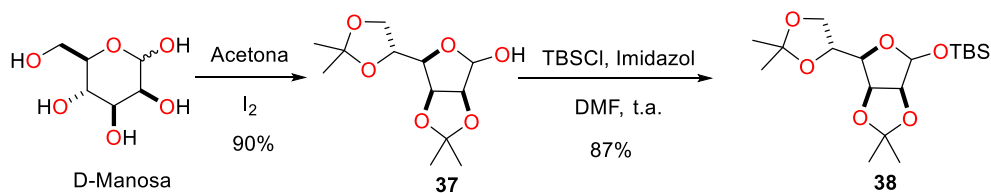
La selección estratégica de la manosa como materia prima obedece a que nos proporcionaría la cadena carbonada y sobre todo la estereoquímica correcta de los centros estereogénicos contenidos en la estructura de la recurrenside D propuesta por Kutateladze (Esquema 12).



Esquema 8. Centros estereogénicos de la manosa.

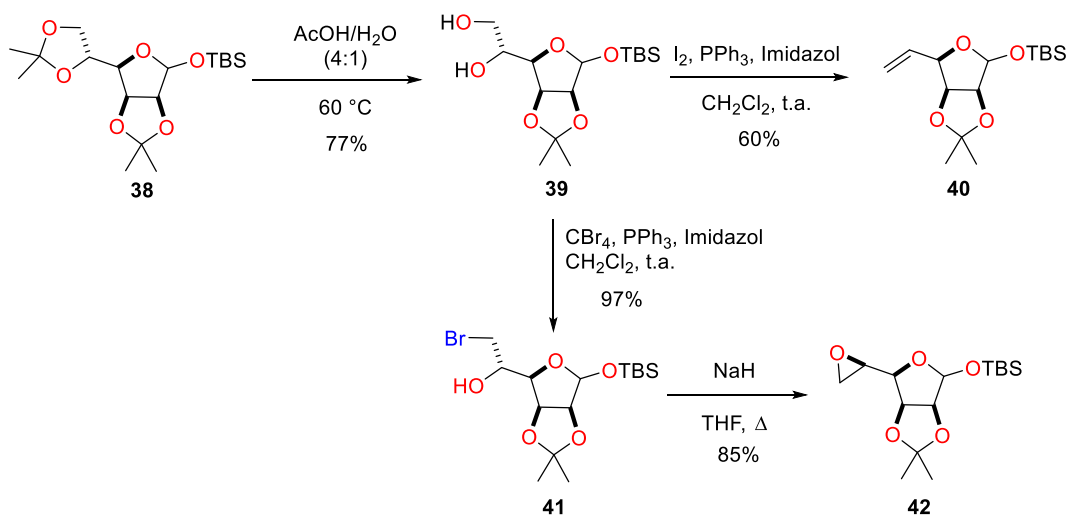
Debido a la alta polaridad y la baja solubilidad en disolventes orgánicos de los carbohidratos, fue necesario proteger los grupos de hidroxilos. La protección de la D-mannosa con acetona catalizada por I_2 produjo el derivado **37**. Posteriormente, con la protección del hidroxilo

anomérico utilizando TBSCl se logró acceder al derivado **38** en un buen rendimiento (Esquema 13).



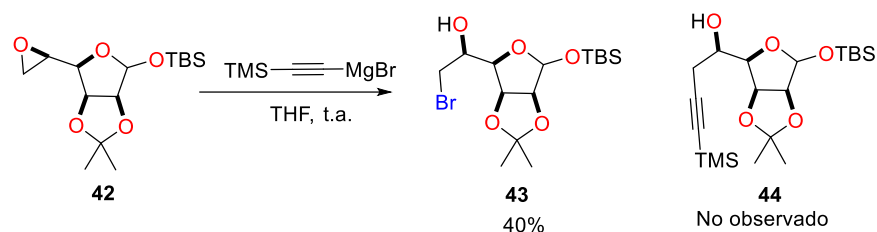
Esquema 9. Protección de la manosa.

Una vez obtenido el producto **38**, se procedió a la remoción de grupo isopropilideno terminal de manera selectiva en condiciones ácidas dando lugar al 1,2-diol **39**. Posteriormente al tratar el diol **39** bajo las condiciones de Appel utilizando I_2 , PPh_3 e imidazol dio como producto el alqueno **40**. Sin embargo, al utilizar CBr_4 dio como resultado la halogenación selectiva del grupo hidroxilo primario en un rendimiento de 84%. Finalmente, la halohidrina **41** fue tratada con NaH y THF para obtener el epóxido **42** en un rendimiento del 90% (Esquema 14).



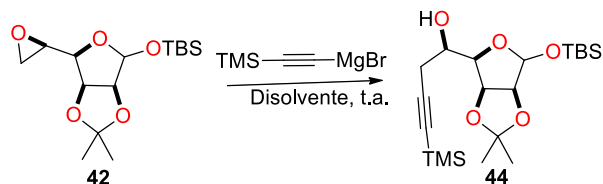
Esquema 10. Obtención del epóxido 42.

Una vez obtenido el epóxido se prosiguió con la apertura regioselectiva utilizando el reactivo de Grinard correspondiente para introducir el tiple enlace que nos permitiría acceder al 1,2-dicarbonilo. Las primeras pruebas de la adición del reactivo de Grinard fracasaron, ya que se observó la adicción del Br en lugar del etinil (Esquema 15).



Esquema 11. Síntesis del derivado propargilo 44.

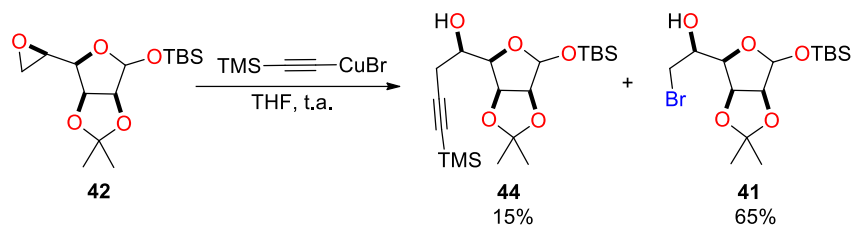
Este resultado nos forzó a buscar condiciones adecuadas las cuales nos permitieran acceder al derivado propargílico **44** deseado, variando temperatura, concentración y disolvente (Tabla 3).



ENSAYO	GRINARD (EQUIV.)	DISOLVENTE	TEMPERATURA (°C)	PRODUCTO
1	2	THF	t.a.	No observado
2	4	THF	-40	No observado
3	4	THF	Reflujo	No observado
4	2	Éter etílico	t.a.	No observado

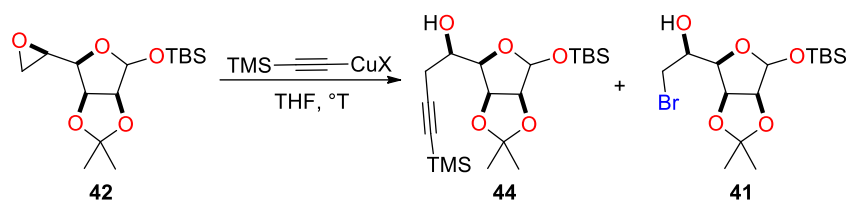
Tabla 3. Condiciones para la obtención del derivado propargílico 44.

Estos resultados nos obligaron a utilizar otro tipo de compuesto organometálico, pues una trasmetalación era necesaria para analizar comparativamente la reactividad química de estos compuestos en función de las características entre el enlace C-Metal. De esta manera se propuso el uso de una sal de cobre para llevar a cabo la trasmetalación del reactivo de Grignard utilizado anteriormente. La trasmetalación se llevó a cabo utilizando la sal de cobre $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ (Esquema 16).¹¹



Esquema 12. Reacción con un cuprato.

Utilizando un cuprato se observó el producto deseado, lo que nos motivó a seguir buscando las condiciones adecuadas para obtener el precursor deseado, empleando diferentes sales de cobre para llevar a cabo la trasmetalación (Tabla 4).

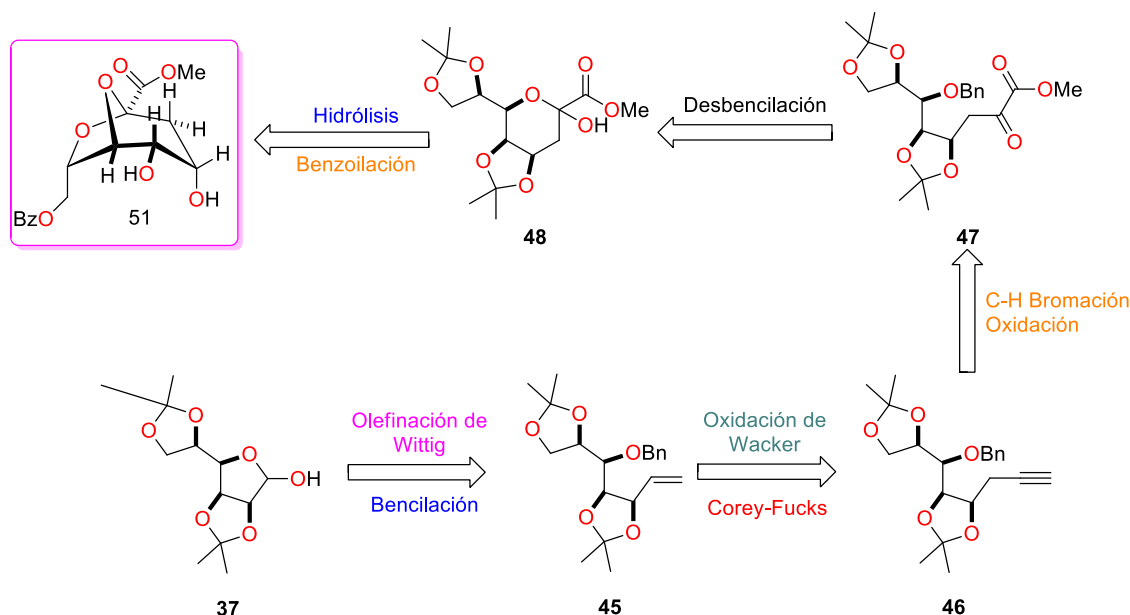


ENSAYO	SAL DE COBRE EMPLEADA	DISOLVENTE	TEMPERATURA	PRODUCTO (39:38)
1	CuBr	THF	t.a.	1:1
2	CuCl	THF	t.a.	2:3
3	CuI	THF	t.a.	1:9
4	CuCN	THF	t.a.	0:1
5	Cu(SO ₄ CF ₃) ₂	THF	t.a.	0:1

Tabla 4. Pruebas realizadas con diferentes sales de Cu.

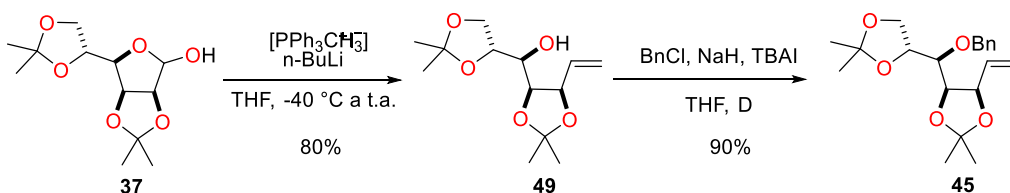
Al emplear CuBr a temperatura ambiente se obtuvo el producto **44** en un rendimiento del 25% y en una relación con la halohidrina 1:1. El empleo de CuCl y CuI dio como producto mayoritario la halohidrina en una relación 2:3 y 1:9 respectivamente. En la reacción con CuCN y Cu(SO₄CF₃)₂ a temperatura ambiente se observó solo la generación de la halohidrina.

Estos resultados no nos fueron satisfactorios, en vista de los bajos rendimientos se optó por cambiar la ruta sintética (Esquema 17).



Esquema 13. Nueva ruta sintética para la obtención de la Decurrenside D.

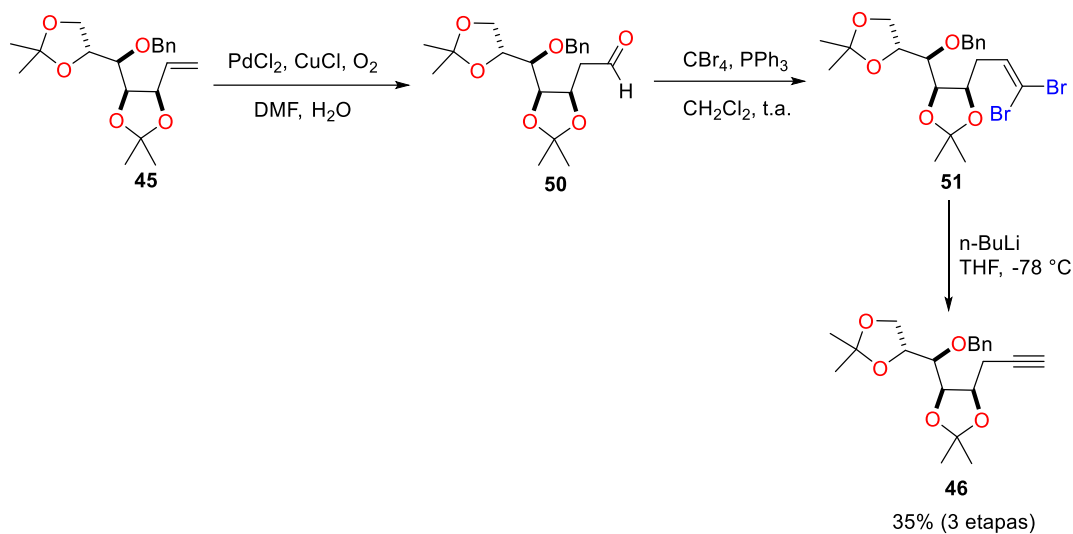
Iniciando nuevamente con la diacetón-D-manosa (**37**) como materia prima de partida, se sometió a una reacción de Wittig utilizando la sal de fosfonio correspondiente para la generación de la olefina **49** en un rendimiento del 70%. Posteriormente, se prosiguió a la protección del alcohol secundario con BnCl para generar de esta manera el derivado bencilado **45** (Esquema 18).



Esquema 14. Síntesis de la olefina **45**.

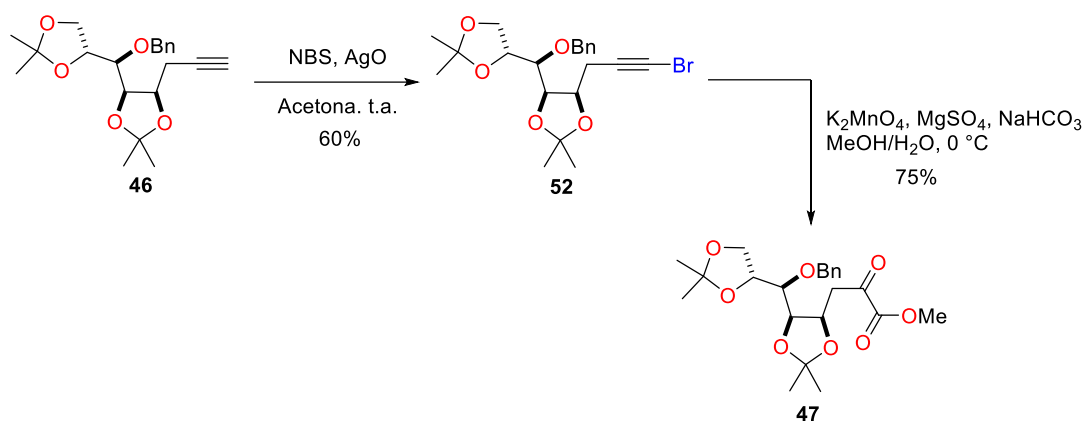
El siguiente paso fue preparar el aldehído **50** utilizando la reacción de oxidación de Wacker. La oxidación de Wacker permite transformar alquenos en los correspondientes aldehídos o cetonas por tratamiento con Pd en presencia de sales de cobre. El cobre tiene la capacidad de oxidar el paladio (0) a paladio(II), siendo este último el agente catalítico de la reacción.

El desafío a enfrentar era la posible formación preferente de la cetona sobre el aldehído. Sin embargo, la formación del aldehído fue preferentemente. El siguiente paso fue la obtención del alquino a partir de aldehído **50** mediante una serie de pasos, utilizando CBr_4 y PPh_3 se obtuvo el intermediario dibromado **51**. Finalmente, el intermediario dibromado se trató con $n\text{-BuLi}$ para la obtención del alquino **46**.



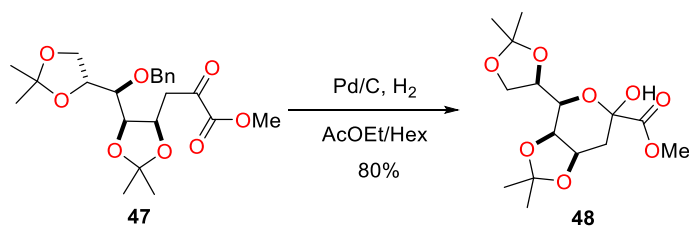
Esquema 15. Síntesis del derivado propargílico 46.

Un paso determinante para la obtención de la estructura propuesta de la decurrenside D, es la formación del 1,2-dicarbínulo. Para ello se realizó una C-H bromación en el triple enlace con NBS y Ag_2O dando como resultado el compuesto bromado **52**. Finalmente se realizó la oxidación con K_2MnO_4 en condiciones básicas para la formación del 1,2-dicarbonilo **47**, obteniéndolo como único producto de reacción.



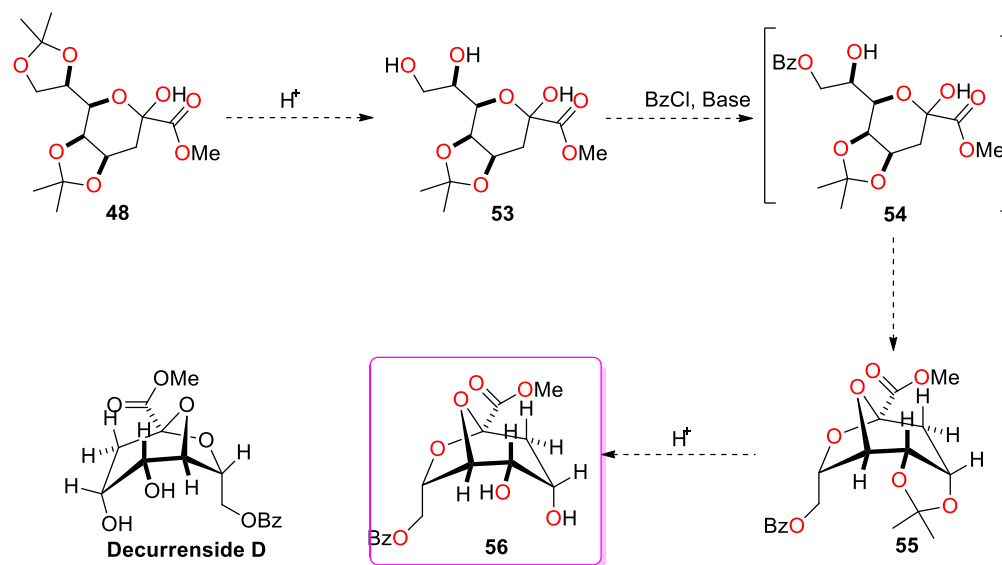
Esquema 16. Síntesis de 1,2-dicarbonilo.

El siguiente paso fue la remoción del grupo protector bencilo. Esta reacción se llevó a cabo empleando Pd/C e H₂,¹² dando como único producto la ciclación intramolecular para formar el anillo de 6 miembros (Esquema 21).



Esquema 17. Obtención del derivado KDO.

Hasta el momento se ha obtenido un precursor avanzado de la estructura de la decurrenside D propuesta por Kutateladze. Reacciones posteriores, como la hidrólisis selectiva, la subsecuente benzoilación del grupo hidroxilo primario y una hidrólisis final, nos permitirá acceder al enantiómero de la estructura propuesta por Kutateladze, de esta manera confirmando de una manera segura la estructura de la decurrenside D.



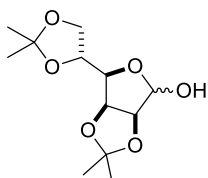
Esquema 18. Reacciones posteriores para la obtención de la estructura molecular de la decurrenside D (enantiómero).

2.5 Conclusión

Los resultados obtenidos en esta síntesis permiten la motivación por el intento de obtener la primera síntesis de la estructura molecular de la decurrenside D, la cual no ha sido determinada con exactitud de tal manera que permita corroborar la estructura propuesta por Kutetaladze mediante análisis espectroscópicos de RMN de 1D y 2D. Además, se implementó “The Chiron-Approach” como estrategia sintética, ya que la d-manosa nos proporcionó todos los centros entereogénicos presentes en la estructura que nos conllevará a una síntesis enantiopura de la decurrenside D.

2.6 Sección experimental

(3aS,6R,6aS)-6-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2 dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-ol



37

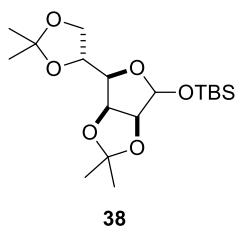
Una solución de la D-manosa (5g, 27.75 mmol) en acetona anhidra (120 mL) se colocó en agitación bajo atmosfera de argón. Posteriormente, se adicionó lentamente I₂ (1.5g, 300mg/g de manosa). La mezcla reacción se agitó por 4 horas y se neutralizo el I₂ con una solución saturada de tiosulfato de sodio. Posteriormente, se evapora la acetona a presión reducida y se reaizaron extracciones con AcOEt/H₂O. La fase orgánica se seco con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando sistema hexano/acetato de etilo (2:1).

Rendimiento del 90%, solido blanco.

RMN ¹H (300 MHz) δ:

RMN ¹³C (75 MHz) δ: 24.43, 25.13, 25.81, 26.79, 66.52, 73.26, 79.62, 80.23, 85.48, 101.24, 109.09, 112.63.

tert-butyl(((3a*S*,6*R*,6a*S*)-6-((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)oxy)dimethylsilane



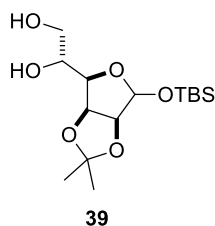
A una solución de di-O-isopropiliden manofuranosa **37** (1 g, 3.84 mmol) en 2 ml de DMF anhidra, se adiciono imidazol (784.28 mg, 11.52 mmol) y posteriormente se agregó el TBSCl (694.5 mg, 4.61 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 1 h. Se adiciono agua al matraz de reacción y se realizaron extracciones con CHCl_3 . La fase organica se seca con sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica en columna con gel de sílice utilizando un sistema hexano/AcOEt (19:1).

Se obtiene un rendimiento del 87%, aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz) δ : 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 3.98-4.12 (m, 3H), 4.38 (ddd, $J = 4.5, 7.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 3.6, 5.7$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : -5.41, -4.44, 17.87, 24.51, 25.30, 25.62, 25.87, 26.86, 66.93, 73.18, 79.68, 80.26, 86.97, 101.62, 109.15, 112.4.

(1R)-1-((3aS,4R,6aS)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)ethane-1,2-diol



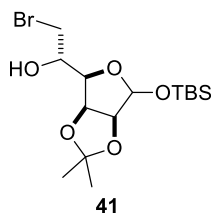
Colocar el compuesto **38** en un matraz previsto de una barra magnética. Posteriormente, adicionar 20 ml de una solución de AcOH (60% en agua) y llevar a una temperatura de 50 °C por 5 h. Se adiciono agua al matraz de reacción hasta diluir y se realizaron extracciones con éter etílico, la fase organica se seco con sulfato de sodio y se evaporo a presión reducida. El crudo se purifico en columna empacada con gel de sílice (percolado) utilizando un sistema hexano/AcOEt (1:2).

Se obtiene un rendimiento del 77%, solido blanco.

RMN ¹H (300 MHz) δ : 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 4.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.87 (dd, $J = 3.3, 6.0$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz) δ : -5.44, -4.51, 17.81, 24.63, 25.57, 25.92, 64.61, 70.53, 79.35, 80.23, 86.64, 101.39, 112.55.

(1S)-2-bromo-1-((3aS,4R,6aS)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)ethan-1-ol



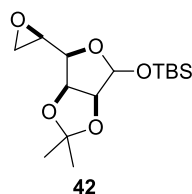
Una solución del diol **39** (100 mg, 0.299 mmol) en 3 ml de CH₂Cl₂, se adiciona PPh₃ (156.8, 0.598 mmol) e imidazol (40.7 mg, 0.598 mmol). Posteriormente, se adiciono el CBr₄ (198.3 mg, 0.598) lentamente, la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente por 3 h. Se evaporo el CH₂Cl₂ del matraz de reacción a presión reducida. El crudo resultante se soporta en silica para su purificación y se purifica en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/AcOEt (6:1).

Se obtiene 97% de rendimiento, aceite viscoso trasparente.

RMN ¹H (300 MHz) δ: 0.87 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.07 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 5.7, 11.1 Hz, 1H), 3.83-3.89 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 3.3, 6.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz) δ: -5.45, -4.41, 17.80, 24.55, 25.54, 25.90, 37.47, 69.10, 79.80, 80.00, 86.70, 101.36, 112.55.

tert-butyl(((3a*S*,6*R*,6a*S*)-2,2-dimethyl-6-((*R*)-oxiran-2-yl)tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-4-yl)oxy)dimethylsilane



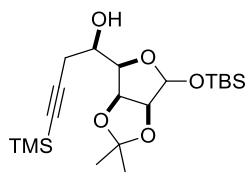
Colocar el NaH (151 mg, 3.77 mmol) en un matraz de dos bocas previsto de una barra magnética y un condensador. Posteriormente, se adicionó lentamente la halohidrina **41** (1.0 g, 2.51 mmol) disuelta en 25 ml de THF anhidro. Terminará la adición se colocó o reflujo por 2 h. Se adiciona lentamente agua al matraz de reacción y se realizan extracciones con AcOEt. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/AcOEt (6:1).

Se obtiene un rendimiento del 85%, aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz) δ : 0.078 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 1.34 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.51 (dd, $J = 3.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.91 (dd, $J = 3.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.95 (ddd, $J = 2.8, 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 3.9, 6.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.86 (dd, $J = 3.3, 5.8$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz) δ : -5.47, -4.51, 17.81, 24.71, 25.57, 26.01, 46.46, 48.65, 80.14, 80.76, 86.91, 101.59, 112.63.

(1R)-1-((3aS,4R,6aS)-6-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2,2-dimethyltetrahydrofuro[3,4-d][1,3]dioxol-4-yl)-4-(trimethylsilyl)but-3-yn-1-ol



44

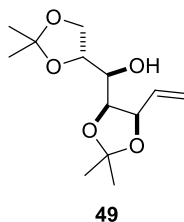
Colocar la sal de cobre (0.25 mmol) en un matraz con atmosfera inerte y posteriormente se adiciono el reactivo de Grinard ($\text{TMS}\equiv\text{MgBr}$) (0.536 ml, 0.66 M) y se dejo agitando la mezcla de reaccion a temperatura ambiente por 1 h. Posteriormente se adiciono el epóxido **42** (75 mg, 0.237 mmol) disuelto en 1 ml de THF anhidro al matraz que contiene el cuprato y se dejo agitando a temperatura ambiente por 13 h. Se adiciono una solución de NH_4Cl y se realizaron extracciones con AcOEt, la fase organica se seco con sulfato de sodio y se concentro a presión reducida. El crudo de reaccion se purifico en columna empacada con gel de sílice y utilizando un sistema hexano/AcOEt (20:1).

Se obtiene un rendimiento del 25%, aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz) δ : 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.18 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.47-2.71(m, 2H), 4.03-4.08 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 3.3, 5.7$ Hz, 1H), 5.32 (s, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : -5.45, -4.35, 0.05, 17.81, 24.55, 25.62, 25.94, 26.01, 68.05, 80.06, 80.4, 86.93, 99.82, 101.36, 102.38, 112.46.

(R)-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)((4S,5R)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol



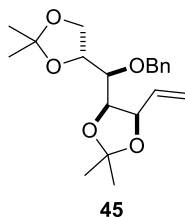
Una solución del iluro $[\text{PPh}_3\text{CH}_3]^+\text{I}^-$ (931.73 mg, 2.3 mmol) en THF anhidro (12mL) se llevó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se dejó agitando por 10 min. Posteriormente, se adiciono n-BuLi (1.2 mL, 1.6 M en THF) gota a gota y se dejó agitando por 2 h a la misma temperatura. Finalmente se adiciona el compuesto **37** (200 mg, 0.768 mmol) disueltos en 6 mL de THF anhidro vía cánula (gota a gota), finalizada la adición, la reacción se llevó a temperatura ambiente y se deajo agitando por 8 h. Posteriormente, la reacción se filtra y se realizan lavados con AcOEt a los solidos resultantes. La fase orgánica se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/AcOEt (4:1).

Se obtiene un rendimiento del 85%, aceite transparente.

RMN ^1H (300 MHz) δ : 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.45 (m, 1H), 4.05 (m, 3H), 4.39 (dd, $J = 1.3, 7.3$ Hz, 1H), 4.7 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.37 (m, 2H), 6.1 (ddd, $J = 7.8, 9.7, 18.1$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 24.49, 25.28, 26.65, 26.79, 67.1, 70.56, 76.04, 77.42, 79.14, 108.67, 109.32, 119.69, 134.19.

(4R,5R)-4-((R)-(benzyloxy)((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-5-vinyl-1,3-dioxolane



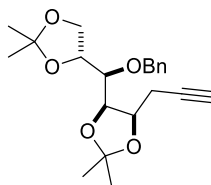
Una solución del alqueno **49** (700 mg, 2.7 mmol) en 20 mL de THF anhidro se enfrió en un baño de hielo. Posteriormente, se adicionó el NaH (130 mg, 5.42 mmol) seguido del TBAI (1 g, 2.71 mmol). Finalmente, se adicionó el BnCl (0.624 mL, 5.42 mmol) y se adaptó un refrigerante, la reacción se llevó a reflujo por 3 h y se adicionó gotas de agua para eliminar el exceso de NaH, seguido de extracciones con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/AcOEt (20:1).

Se obtiene un rendimiento del 85%, aceite ligeramente amarillo.

RMN ¹H (300 MHz) δ: 1.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J* = 8.1, 13.35 Hz), 4.18 (m, 2H), 4.63 (dd, *J* = 6.6, 7.5 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 5.31 (m, 2H), 5.98 (ddd, *J* = 7.5, 10.2, 17.5 Hz, 1H), 7.33 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz) δ: 25.25, 25.69, 26.33, 27.01, 65.85, 73.82, 77.42, 77.68, 79.24, 79.65, 99.82, 109.17, 119.01, 127.31, 128.21, 134.48, 138.73.

(4R,5R)-4-((R)-(benzyloxy)((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-5-(prop-2-yn-1-yl)-1,3-dioxolane



46

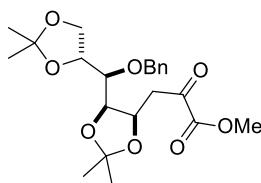
En un matraz previsto de una barra magnética, se adicionó el compuesto **45** (300 mg, 0.861 mmol) y se disolvió en una mezcla de disolventes DMF/H₂O (relación 7:1) 5.5 mL. Una vez disuelto el compuesto **45**, se adicionó el PdCl₂ (76.34 mg, 0.43 mmol) y el CuCl (102.29 mg, 1.034 mmol). Finalmente, se colocó una fuente de aire a la mezcla de reacción y se dejó agitando a temperatura ambiente por 8 h. posteriormente, se realizaron extracciones con éter etílico y agua, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El Crudo resultante, se disolvió en 3 mL de CH₂Cl₂ anhidro. En otro matraz que contiene PPh₃ (1.991g, 7.59 mmol) se disuelve en 3mL de CH₂Cl₂ anhidro, se lleva a un baño de hielo y se adiciona CBr₄ (629.7 mg, 1.899 mmol) se deja agitando por 30 min la mezcla resultante. Finalmente, se adiciona el crudo (de la reacción anterior) y se deja agitando a temperatura ambiente por 3 h, se adiciona hexano y se realiza una filtración. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra a presión reducida, el crudo resultante se disuelve en 5 ml de THF anhidro y se lleva a una temperatura de -78 °C (esperar 10 min) y finalmente se adiciona n-BuLi gota a gota, terminara la adición el matraz se lleva a temperatura ambiente y se deja agitando por 1 h. Se adiciona una solución de cloruro de amonio y se realizan extracciones con AcOEt, la fase orgánica se seca con sulfato de sodio y se concentra a presión reducida. El crudo se purifica en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/AcOEt (9:1).

Se obtiene un rendimiento del 35% global, aceite incoloro.

RMN ¹H (300 MHz) δ: 1.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.03 (t, *J* = 2.7 Hz, 1H), 2.6 (m, 2H), 3.91 (dd, *J* = 3.7, 9.0 Hz, 1H), 3.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.1 (dd, *J* = 6.4, 8.2 Hz, 1H), 4.2 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 7, 13 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.26-7.40 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 20.44, 24.99, 25.78, 26.28, 27.06, 66.46, 70.16, 73.76, 75.58, 77.18, 77.80, 79.11, 108.64, 108.97, 127.37, 127.48, 128.31, 138.49.

methyl 3-((4R,5R)-5-((R)-(benzyloxy)((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-2-oxopropanoate



47

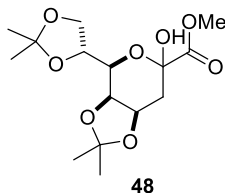
Una solución del compuesto **46** (25 mg, 0.069 mmol) en 1 ml de acetona anhidra, se colocó en baño de hielo y se adiciono la NBS (14.83 mg, 0.083 mmol) seguido del nitrato de plata (2.94 mg, 0.01735) la reacción se dejó agitando por 2 h y se filtró a través de cetile, se realizaron lavados con AcOEt y la fase orgánica se concentró a presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se disolvió en una mezcla metanol/agua (1:1) (2.3 ml) y se adicionó MgSO_4 (28 mg, 0.113 mmol) seguido del NaHCO_3 (2.39 mg, 0.0284 mmol). En seguida se adiciona 4.2 ml de metanol en 4 porciones (cada 5 min). El matraz se lleva a 0 °C y se deja agitando por 10 min. Finalmente, se adiciona el KMnO_4 (18 mg, 0.1138 mmol) y se deja agitando por 4 horas a 0 °C. Se adiciona una solución de Brine y se realizan extracciones con AcOEt, la fase orgánica se concentra a presión reducida y el crudo se purifica en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/AcOEt (4:1).

Se obtiene un rendimiento del 80% como aceite incoloro.

RMN ^1H (300 MHz) δ : 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.21 (ddd, $J = 8.4, 16.8, 26.1$ Hz, 2H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.86-3.92 (m, 1H), 4.07-4.17 (m, 2H), 4.26 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.75 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 24.87, 25.84, 26.22, 27.41, 41.19, 52.96, 66.97, 72.99, 73.79, 77.06, 77.56, 79.55, 108.88, 109.08, 127.66, 127.74, 128.36, 138.18, 161.06, 191.96.

methyl (3aR,4R,7aR)-4-((R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)-6-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydro-4H-[1,3]dioxolo[4,5-c]pyran-6-carboxylate



Una solución del compuesto **47** (6 mg, 0.0142 mmol) en una mezcla AcOEt/Hexano (2 ml, 1:1) se adiciona 20% w/w de Pd/C, se colocó una atmosfera de H_2 , la reacción se agito por 18 h y se filtró por celite. El crudo de reacción se purifico en columna empacada con gel de sílice utilizando un sistema hexano/AcOEt (4:1).

Se obtuvo un rendimiento del 60 %, solido blanco.

RMN ^1H (300 MHz) δ : 1.35 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.89 (dd, $J = 3.6, 10.8$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 4.8, 10.8$ Hz, 1H), 3.61 (a, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.89-3.92 (m, 1H), 3.95-4.11 (m, 1H), 4.25 (dd, $J = 1.5, 4.8$, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.50 (dd, $J = 4.8, 8.4$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz) δ : 25.33, 25.68, 26.94, 27.00, 29.67, 29.94, 32.39, 53.12, 66.91, 69.81, 70.74, 71.26, 73.84, 94.43, 109.21.

2.7 Bibliografía

1. Ióca, L. P.; Nicacio, K. J.; Berlinck, R. G. S. *J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *29*, 998-1031.
2. Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6064.
3. Shiraiwa, K.; Yuan, S.; Fujiyama, A.; Matsuo, Y.; Tanaka, T.; Jiang, Z. H.; Kuono, I. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 88-92.
4. Tikad, A.; Vicent, S. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 7593.

-
-
5. *Tesis doctoral* de Verónica González Márquez, BUAP, 2015.
 6. González-Márquez, V.; Cruz-Gregorio, S.; Sandoval-Lira, J.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5416.
 7. (a) Becke, A. D. *J. Am. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
 8. Andrei G. Kutetaladze. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8659-8661.
 9. *Total Synthesis of Natural Products: "The Chiron Approach"*. Pergamon. Vol. 3. **1983**.
 10. *The Logic of Chemical Synthesis*, Corey, E. J.; Cheng, X. M., John Wiley & Sons, NY, **1989**.
 11. *Tesis de Maestria* de Delfino Chamorro, BUAP, **2016**.
 12. Pradhan, T. K.; Lin, C. C.; Mong, K. K. T., *SYNLETT* **2013**, *24*, 0219-0222.