



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Facultad de
Ciencias Químicas
BUAP

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

“Nueva síntesis total de la L-esfingosina”

Tesis presentada para obtener el título de Licenciatura en:

QUÍMICO FARMACOBIOLOGO

Presenta:

Andrea Sosa Barrios

Dirección de Tesis:

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Codirector de Tesis:

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Asesor de tesis:

M.C. Victoria Rodríguez Tzompantzi

Abril 2023

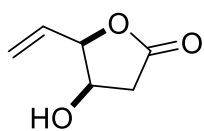
El presente trabajo fue realizado bajo la dirección del Dr. Silvano Cruz Gregorio contando con el apoyo económico por parte de CONACYT por el proyecto **A1- S-24140** en el laboratorio de Síntesis Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

AGRADECIMIENTOS.

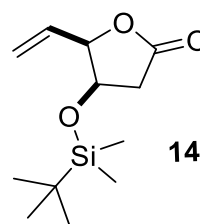
ÍNDICE

Índice de compuestos.	5
Abreviaturas	6
1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. ANTECEDENTES.	9
2.1 Esfingosina.....	9
2.2 Primera síntesis total de la esfingosina.....	11
2.3 Síntesis de la esfingosina a partir de la fitoesfingosina.....	11
2.4 Uso de derivados de la D-glucopiranososa para la síntesis de Productos naturales	12
2.5 Reacciones con el uso de compuestos Organometálicos.....	14
2.6 Reacciones de alfa-aminación a compuestos carbonílicos.....	15
3 OBJETIVOS.....	15
3.1 Objetivo general.....	15
3.2 Objetivos específicos.....	15
4 PLAN SINTÉTICO.....	16
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
5.1 Síntesis de la γ -lactona sililada.....	17
5.2 Adición vinílica de reactivos de Grignard a la γ -lactona sililada 14.....	17
5.3 Pruebas de adición de Reactivos de Grignard al compuesto 14 mediante el uso de reacción de transmetalación con CuI.....	19
5.4 Esterificación del ácido (<i>R, E</i>)-3-((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoico 15b..	21
5.5 α - Aminación del ácido (<i>R, E</i>)-3-((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoico 15b y del (<i>R, E</i>)-3-((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoato de metilo 17.....	24
5.6 α - aminación del (<i>R, E</i>)-3-((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoato de metilo 17 mediante el uso de LDA y <i>t</i> -BuOK como base.....	25
5.7 Aminación asimétrica de (<i>R, E</i>)-3-((<i>terc</i> -butildimetilsilil) oxi) nonadec-4-enal 21...	30
6 CONCLUSIÓN.....	33
7 SECCIÓN EXPERIMENTAL.....	33
8 REFERENCIAS.....	40

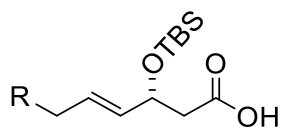
Índice de compuestos.



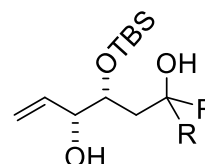
13



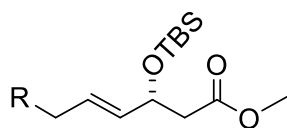
14



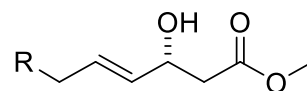
15b



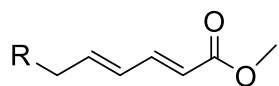
16b



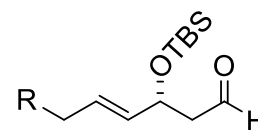
17



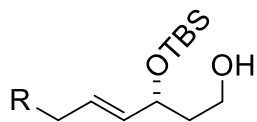
19



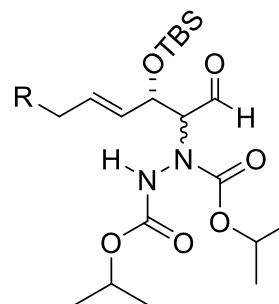
20



21



22



23

R= -CH₂(CH₂)₁₀CH₃

Abreviaturas

(AcO) ₄ B ₂ O	Tetraacetoxi diboroxano
AcOEt	Acetato de etilo
BH ₃ SMe ₂	Complejo de sulfuro de dimetil borano
BH ₃ THF	Complejo de tetrahidrofurano de borano
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CSA	Ácido camforsulfónico
DBN	1,5-Diazabicyclo [4.3.0]non-5-eno
DBU	1,8-Diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
H ₂ O	Agua
HCl	Ácido Clorhídrico.
Hex	Hexano
LDA	Diisopropilamida de litio
LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
MeOH	Metanol
MHz	Mega Hertz
PA	Anhídrido ftálico.
<i>p</i> -MeOPhMgBr	Bromuro de 4-metoxifenilmagnesio
RMN	Resonancia Magnética Nuclear.

ta	Temperatura ambiente
TBS	Terbutildimetilsililéter
TBDMSCl	Cloruro de terc-butildimetilsililo
TED	1,4-Diazabicyclo [2.2.2] octano
THF	Tetrahidrofurano
TMS-CHN ₂	(Trimetilsilil) diazometano
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano

1. INTRODUCCIÓN.

La esfingosina es un producto natural biosintetizado a nivel celular en el retículo endoplásmico, es un aminoalcohol considerado columna vertebral de muchos compuestos, esto debido a que tiene una cadena lipídica con diversos grupos funcionales en su estructura, los cuales son grupos hidroxilos en C1 y en C3, además de un grupo amino en C2 y una insaturación *trans*.¹ La configuración absoluta de los centros estereogénicos proporciona una configuración *D*-eritro. Los grupos amino e hidroxilos en la esfingosina son de gran importancia con su actividad biológica, ya que permiten la formación de esfingolípidos y glucoesfingolípidos.² Los derivados de la esfingosina son moléculas bioactivas relacionadas a diversos procesos de señalización celular, principalmente a nivel de membranas, donde el resto hidrofílico tiene una amplia importancia en procesos de supervivencia, adhesión, crecimiento celular, diferenciación, migración y apoptosis.³

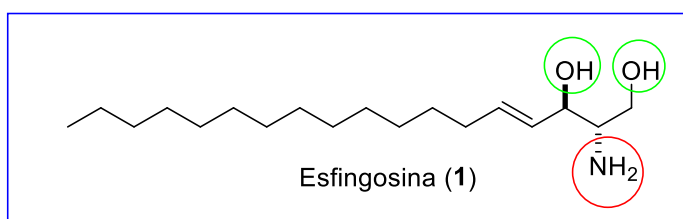


Imagen 1. Estructura de la esfingosina.

Desde el descubrimiento de este compuesto, el desarrollo de rutas sintéticas que permitan su obtención ha sido un tema de amplio interés. Fuentes naturales de quiralidad como la *D*-manosa y la *D*-glucosa representan a las materias primas más comunes para las rutas sintéticas que involucran más de 10 pasos y que cuentan con bajos rendimientos, así como también baja estabilidad de algunos intermediarios.¹

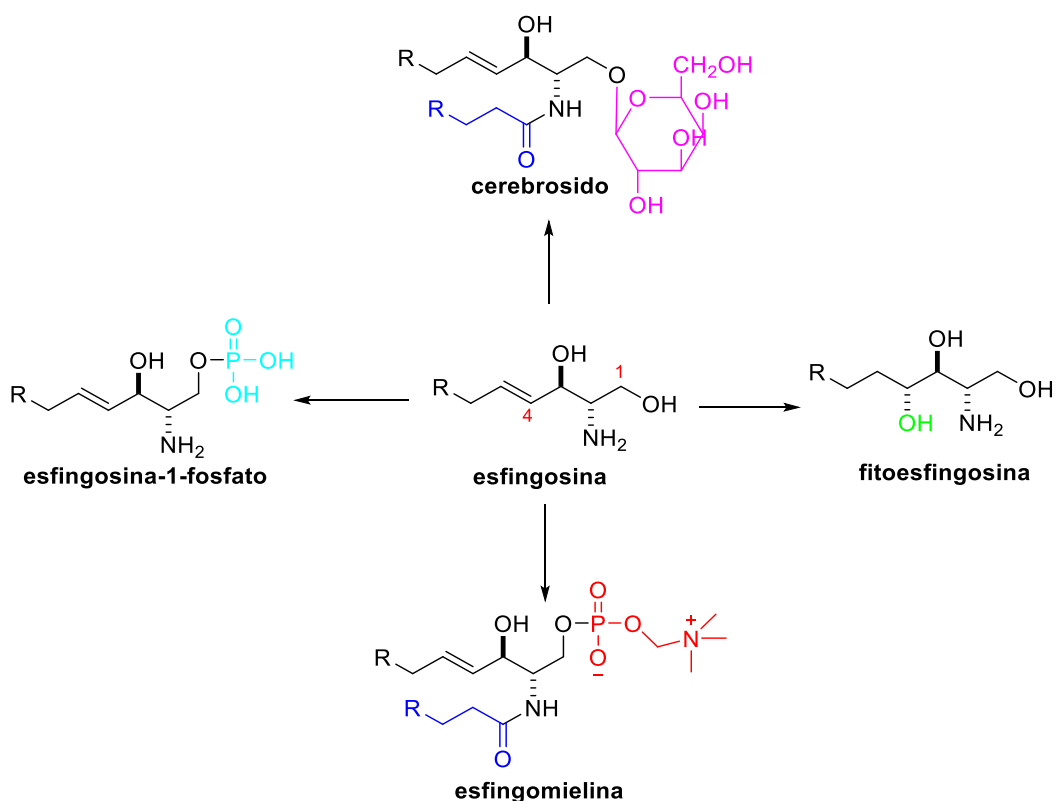
Dada la importancia de los esfingolípidos a nivel celular, en el presente trabajo se reportan los avances sintéticos hacia la síntesis total de la esfingosina a partir de la β -hidroxi- γ -vinil-

γ -lactona **13**, la cual es un “sintón” muy útil en la síntesis de productos naturales,⁴ siendo la etapa clave de esta ruta sintética la adición selectiva de un reactivo de Grignard de 12 carbonos a una β -hidroxi- γ -vinil- γ -lactona sililada **14**, la cual promueve la apertura del anillo y el alargamiento de la cadena de carbonos.

2. ANTECEDENTES.

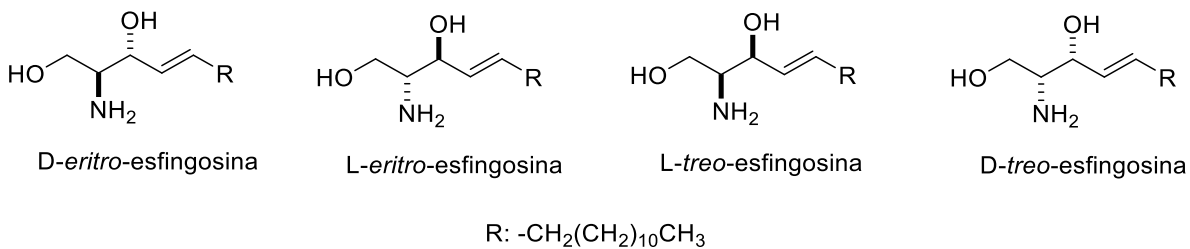
2.1 Esfingosina.

En el año 1884, el Dr. Johann L.W. Thudichum logró el aislamiento de un resto lipídico único del cerebro al que llamó “esfingosina”,² nombrado así en honor a la gran esfinge egipcia. Este compuesto se encuentra en la naturaleza en forma de *D-eritro*, estructuralmente está formado de una cadena 18 carbonos con un doble enlace y configuración *trans* entre los carbonos C4 y C5. Cuenta con dos centros asimétricos y tiene dos grupos funcionales en su estructura grupos hidroxilo en C1 y en C3, además de tener un amino en C2. El grupo hidroxilo en C1 es un alcohol primario, siendo este un centro nucleofílico para la formación de enlaces de tipo covalente con azúcares para la formación de glucoesfingolípidos (Cerebrosido). En otros casos sirve para la formación de ceramidas donde el grupo amino en C2 lleva siempre un ácido graso de cadena larga usualmente entre (C₂₀-C₂₆) formando con esto un enlace amida (Esfingomielina). Otra característica estructural refiere que el grupo hidroxilo en C3 siempre está libre. Por tanto, este aminoalcohol graso es útil como columna vertebral para la síntesis de esfingolípidos los cuales sirven principalmente como moléculas de señalización. (*Esquema 1*).²



Esquema 1. Esfingolípidos derivados de la esfingosina.

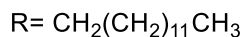
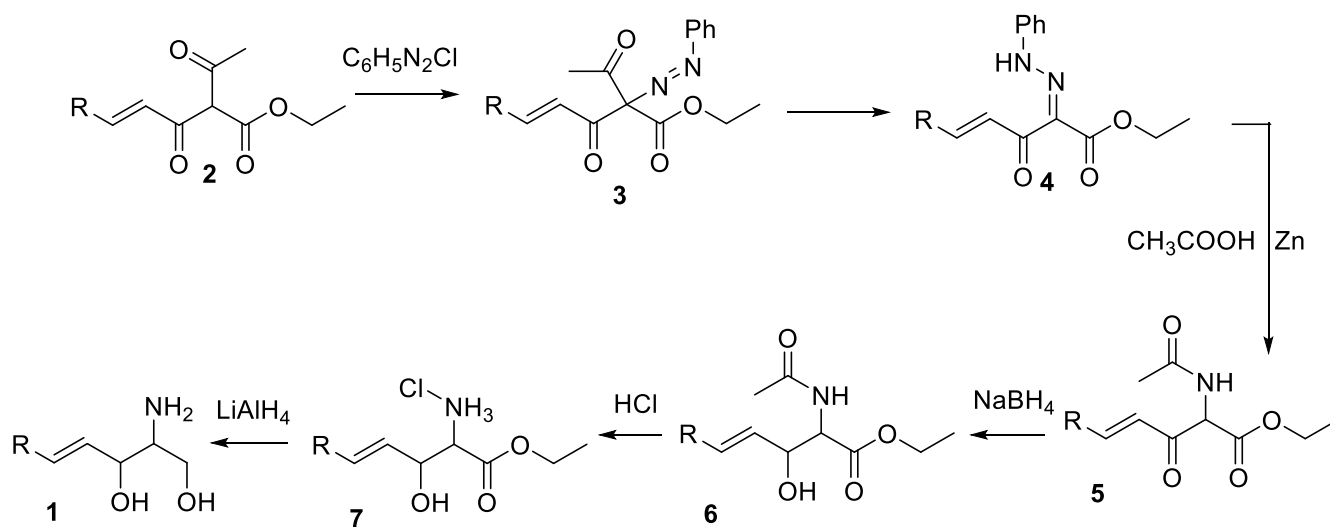
En el cuerpo humano la síntesis de los diversos estereoisómeros de la esfingosina está modulada por diversos procesos enzimáticos los cuales regulan la interconversión de los sustituyentes (*Esquema 2*), por tanto, existen cuatro estereoisómeros de la esfingosina.⁵



Esquema 2. Estereoisómeros de la esfingosina.

2.2 Primera síntesis total de la esfingosina

En 1957, D. Shapiro y colaboradores reportaron la obtención de la esfingosina **1** a partir del (*E*)-2-acetil-3-oxooctadec-4-enoato de etilo **2**. El paso clave de esta síntesis es la aminación del éster acetoacético **2**, para la formación de la fenilhidrazona **3** se lleva a cabo una reacción de Japp-Klingemann, en presencia de la sal de diazonio se promueve la desacetilación para la formación de **4**, el compuesto **4** se trata mediante una reacción de acilación para la formación del acetoamino éster **5** seguido esto se expone a una serie de reacciones de reducción con NaBH_4 y LiAlH_4 las que condujeron a la síntesis del isómero *eritro* de la esfingosina **1** en un rendimiento global de 50-60% (Esquema 3).⁶

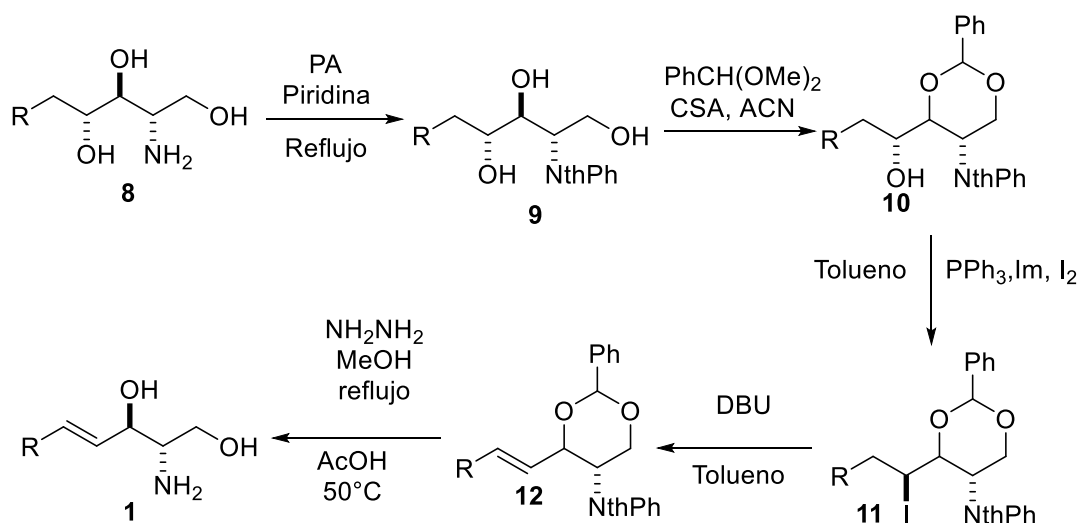


Esquema 3. Síntesis de la esfingosina establecida por D. Shapiro y colaboradores.

2.3 Síntesis de la esfingosina a partir de la fitoesfingosina.

En 2018, Arumugam Sankar y colaboradores publicaron la síntesis de la esfingosina **1** en cinco pasos a partir de la fitoesfingosina **8**. La diferencia principal entre la esfingosina **1** y la fitoesfingosina **8** radica en la presencia de la insaturación *trans* en la esfingosina **1**. La síntesis

continúa con la protección del grupo amino **9** con anhídrido ftálico y piridina, seguido de la protección del 1,3-diol **10** haciendo uso de ácido camforsulfónico, además de benzaldehído dimetil acetal y el intercambio de grupo funcional hidroxilo secundario en C4 por un yodo **11** seguido de una reacción de eliminación **12**. Por último, la desprotección de los grupos generó la esfingosina **1** en un rendimiento global de 61% (*Esquema 4*).¹

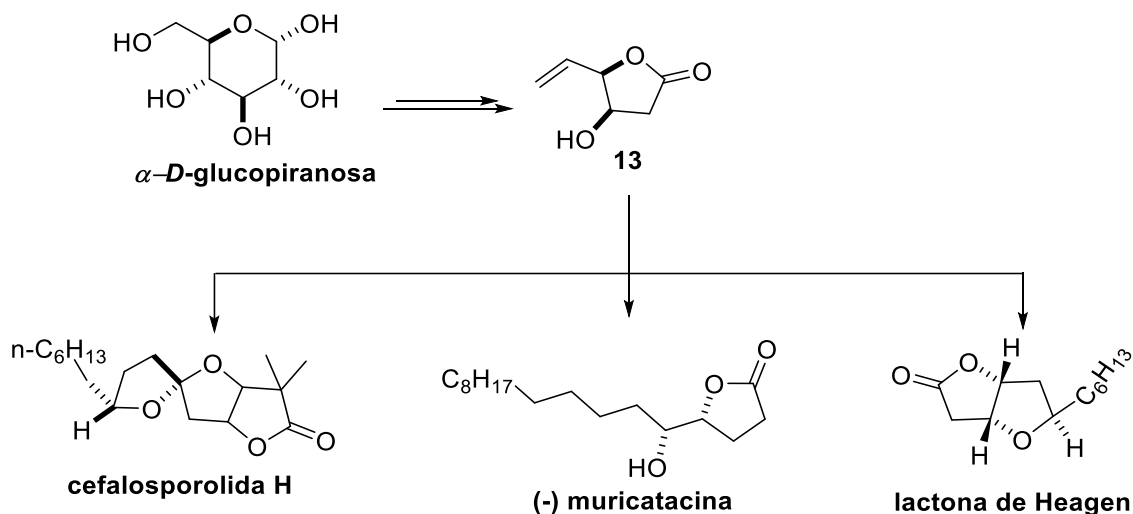


Esquema 4. Síntesis de la esfingosina a partir de fitoesfingosina **8**.

2.4 Uso de derivados de la D-glucopiranosas para la síntesis de Productos naturales.

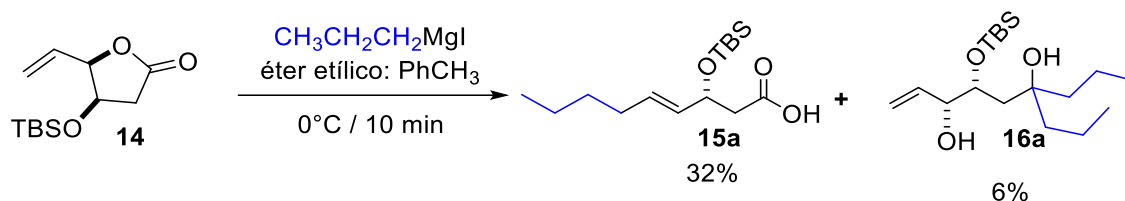
La versatilidad del uso de la β -hidroxi- γ -vinil- γ -lactona **13** en la síntesis de diversos productos de origen natural ha quedado en evidencia en los múltiples trabajos reportados. Esto se debe a la presencia de un doble enlace que puede ser fácilmente funcionalizado. La γ -lactona **13** se obtiene a partir de la α -D-glucopiranosas mediante una serie de reacciones de halogenación, ciclación, reducción y eliminación. La γ -lactona **13** ha permitido sintetizar

estructuras de gran interés estructural tal como la cefalosporolida H, (-)-muricatacina y la lactona de Hagen (*Esquema 5*)⁴ y ahora también la síntesis de la esfingosina.



Esquema 5. Uso de la β -hidroxi- γ -vinil- γ -lactona, derivada de la α -D-glucosa, en la síntesis de diversos productos de origen natural.

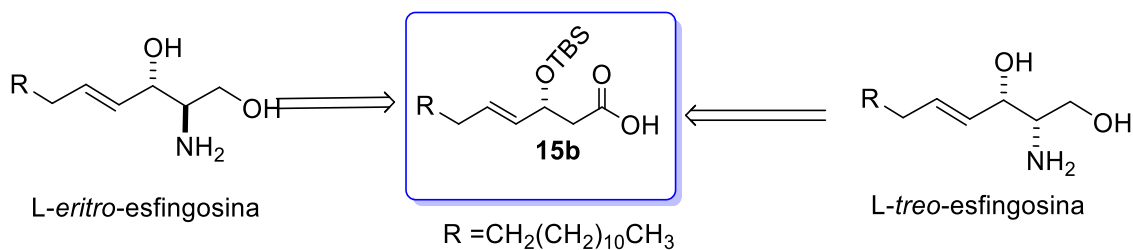
Recientemente nuestro grupo de investigación observó que la adición de yoduro de propilmagnesio a la β -hidroxi- γ -lactona sililada **14** condujo a la formación mayoritaria del compuesto **15a**, logrando así el alargamiento de la cadena de carbonos a expensas de la ruptura del ciclo lactónico y la concomitante generación de un doble enlace *trans* y el grupo ácido carboxílico. (*Esquema 6*).



Esquema 6. Reacción de adición del reactivo de Grignard derivado del 1-yodo-propano.

Estos resultados nos permiten visualizar una nueva ruta sintética para la obtención de la esfingosina a partir del ácido carboxílico **15b** obtenido de la adición de un reactivo de

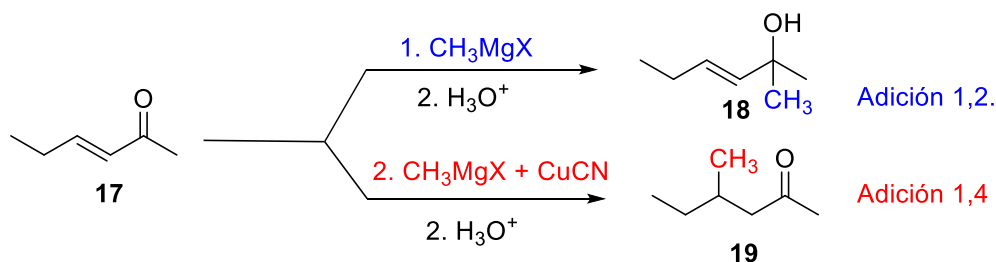
Grignard de cadena larga de 12 carbonos el cual nos llevaría a la obtención de los estereoisómeros *L* de la Esfingosina. (*Esquema 7*).



Esquema 7. Posibles isómeros de la esfingosina a obtener a partir de la formación de **15b**.

2.5 Reacciones con el uso de compuestos Organometálicos.

Los reactivos de Grignard son una fuente de carbaniones, los cuales son usados para la formación de enlaces C-C debido a que actúan como nucleófilos, promoviendo la adición de su residuo orgánico a un sustrato electrofílico (como los aldehídos o cetonas), para así obtener la formación de alcoholes primarios o secundarios respectivamente.⁷ Esta selectividad puede ser modificada si consideramos el uso de los organocupratos mediante reacciones de transmetalación. Por ejemplo, las reacciones de adición 1,4 a carbonilos α - β insaturados. De esta forma la adición 1,4 se ve favorecida sobre la 1,2, siendo el producto **19** mayoritario y el producto **18** minoritario. (*Esquema 8*).⁸

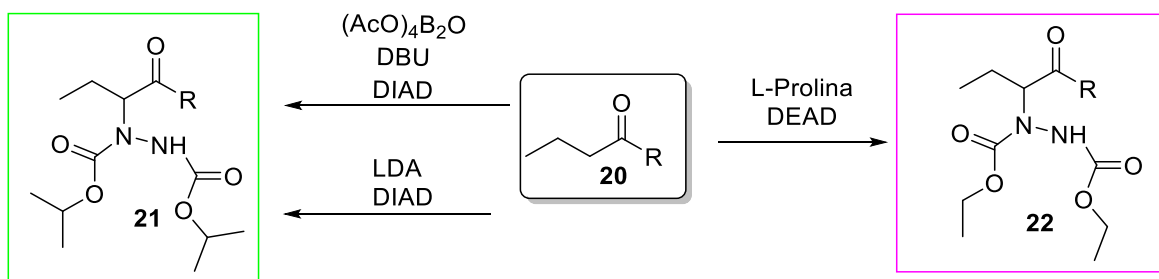


Esquema 8. Reacción de cetona con reactivo de Grignard en ausencia y presencia de cobre.

2.6 Reacciones de alfa-aminación a compuestos carbonílicos.

Las reacciones de alfa-aminación son metodologías atractivas en síntesis orgánica, debido a la formación de bloques de construcción útiles para la formación de compuestos biológicamente activos como los alfa-aminoácidos.

Entre estas metodologías las más comunes son las que parten de aldehídos, cetonas, ésteres y algunos que incluyen ácidos carboxílicos. Debido a la acidez del protón α las reacciones de alfa aminación son llevadas a cabo con LDA o *t*-BuOK para la formación de aniones y enolatos,⁹ esto sumado al uso de catalizadores que pueden ser derivados de boro¹⁰ o incluso organocatalizadores como la *L*-prolina,¹¹ (Esquema 9)



Esquema 9. Diferentes condiciones de reacción para la obtención de compuestos alfa-aminados.

3 OBJETIVOS.

3.1 Objetivo general.

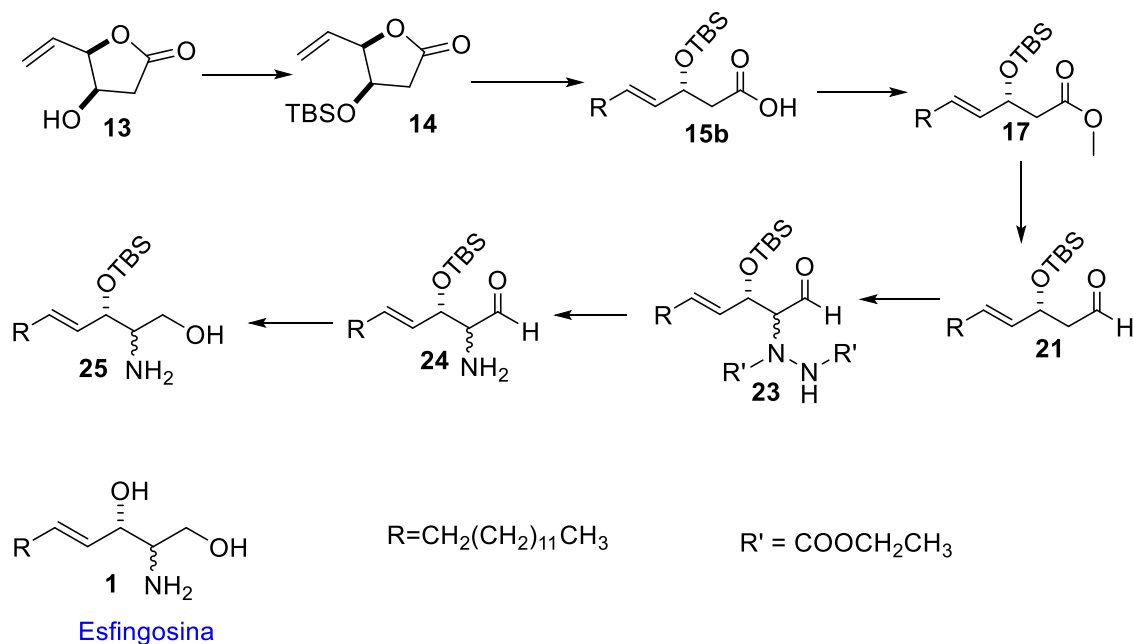
- Síntesis total de la esfingosina.

3.2 Objetivos específicos.

- 3.2.1. Adición vinílica de reactivos de Grignard a (4*R*,5*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-5-vinildihidrofuran-2(3*H*)-ona.
- 3.2.2. Aminación en posición α de (*R*, *E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-1-octadec-4-enal.

4 PLAN SINTÉTICO.

La síntesis de la esfingosina se plantea tomando a la γ -lactona **13** como compuesto de partida, el siguiente paso es la protección del grupo hidroxilo para generar la γ -lactona sillada **14** la cual al ser tratada con reactivos de Grignard derivados del dodecano lleva a cabo una adición selectiva para la formación del ácido **15b**, el compuesto **15b** se expone a condiciones de esterificación para la formación del éster **17**, el cual se reduce para la formación del aldehído **21**, este aldehído se somete a una reacción de α -aminación y así se obtiene el compuesto de aminación **23** compuesto que mediante una reducción lleva a formar al amino aldehído **24** el cual al ser reducido lleva a la formación del aminoalcohol sililado **25** precursor que mediante una reacción de desprotección conduce a la formación de la esfingosina **1** (Esquema 10).

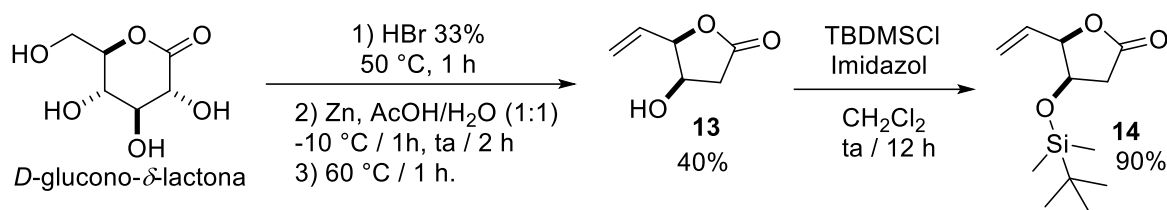


Esquema 10. Plan sintético de la esfingosina **1**, partiendo de la β -hidroxi- γ -lactona de **13**

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.1 Síntesis de la γ -lactona sililada.

Para iniciar la síntesis planteada en este trabajo, se llevó a cabo la preparación de la β -hidroxi- γ -vinil- γ -lactona **13** siguiendo la metodología reportada por Rodney y colaboradores.¹² La posterior protección de grupo hidroxilo usando al cloruro de *tert*-butildimetil silano como grupo protector en medio básico, nos permitió obtener al compuesto **14** en excelente rendimiento (*Esquema 11*).¹³



Esquema 11. Síntesis de la β -hidroxi- γ -lactona sililada **14**.

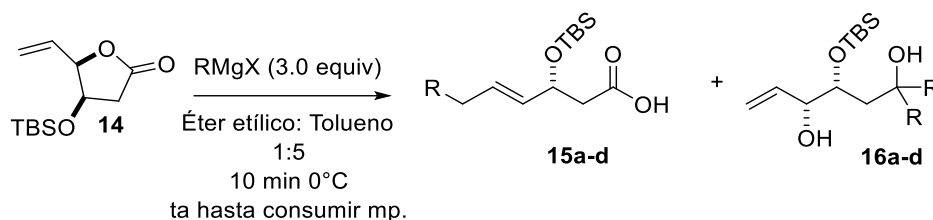
5.2 Adición vinílica de reactivos de Grignard a la γ -lactona sililada **14**.

Una de las etapas claves de este trabajo es la adición de reactivos de Grignard a la γ -lactona sililada **14** sobre el doble enlace C=C. Estas pruebas se realizaron con reactivos de Grignard tanto comerciales como preparados al momento de usarse.

Los resultados de las pruebas realizadas con diferentes sustituyentes **R** se muestran en la (*Tabla 1*). Se obtuvieron los productos **16b-e** de doble adición al carbonilo en los ensayos 1-4 siguiendo las condiciones señaladas en el Esquema (*Tabla 1*). En el ensayo 2 se adicionó un grupo alilo, en el ensayo 4 se adicionó un grupo arilo (*p*-MeOPh) y en el resto de los ensayos se adicionaron grupos alquilo. En el caso del ensayo número 5 se logró obtener al compuesto **16d** en mejor rendimiento (80%) en comparación con el ensayo 3 (71.4%), en el ensayo 5 se cambió la relación de disolventes éter-tolueno por el uso de tolueno únicamente.

En el ensayo 6 se observó la formación de dos productos, la adición en la posición vinílica **15a** y la doble adición al grupo carbonilo **16a**, analizando el espectro de RMN de ^1H se concluyó que la relación formada es (4:1) respectivamente.

Tabla 1. Resumen de pruebas y rendimientos de los productos de la adición de reactivo de Grignard a la γ -lactona sililada **14**.



Ensayo	RMgX	Producto.	Rendimiento.
1	CH₃(CH₂)₁₀CH₂MgBr 1.0 M en éter etílico.	16 b	A
2	CH₂CHCH₂MgCl 2.0 M en THF	16c	21%
3	CH₃MgBr 3.4 M en THF	16d	71.42%
4	MeOPhMgBr 0.5 M en THF	16e	12%
5	CH₃MgBr 3.4 M en THF	16d	80%
6	CH₃CH₂CH₂MgI 1.0 M en éter etílico.	15a y16a	B

A: La reacción no se purifico.

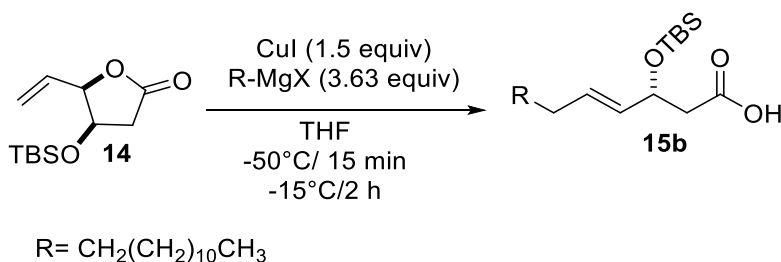
B: En el crudo de reacción se tienen los productos en una relación 4:1.

El ensayo 1 es el de nuestro interés ya que nos permitiría introducir la cadena hidrocarbonada de nuestra molécula objetivo. La adición del bromuro de dodecilmagnesio en la posición vinílica y la apertura de la lactona llevando a la formación del ácido carboxílico **15b** nos

permitiría obtener la primera estructura química importante de la propuesta de síntesis, sin embargo, no se logró obtener la formación del ácido por lo cual se buscaron otras condiciones que permitieran establecer una metodología para la adición en la posición vinílica.

5.3 Pruebas de adición de Reactivos de Grignard al compuesto **14** mediante el uso de reacción de transmetalación con CuI.

Para la adición regioselectiva del bromuro de dodecilmagnesio a la lactona sililada **14**, se usó la metodología establecida por Solinski y colaboradores cambiando el uso de cianuro de cobre por el uso de yoduro de cobre.¹⁴ En esta metodología se hace uso de la formación de un organocuprato mediante reacciones de transmetalación, lo que cambia el carácter selectivo del reactivo de Grignard haciendo que la adición del grupo alquilo se lleve a cabo de forma selectiva en la posición vinílica. La selectividad de esta reacción se explica mediante la teoría de ácidos y bases duros y blandos donde el intercambio de Mg por Cu permite la adición en la posición del doble enlace de la lactona produciendo la apertura del anillo y la formación de un ácido carboxílico, así como también la de un nuevo doble enlace en la posición deseada (*Esquema 12*).¹⁴



Esquema 12. Reacción de adición de reactivo de Grignard usando CuI.

La formación del ácido **15b** se logró después de 2 horas reacción. Una vez que se consumió la materia prima, se realizaron extracciones, seguido de una purificación, obteniendo a **15b** como un líquido semi viscoso ligeramente amarillo, en un rendimiento del 80 %.

El espectro de RMN ^1H de **15b** presentó una señal múltiple (**m**) en 2.54 ppm que integran para 2H que corresponde a los protones α al carbonilo, una señal doble de dobles (**dd**) en 2.00 ppm la cual integra para 2H pertenecientes a la posición alílica y una señal simple (**s**) en 1.26 ppm que integra para 22H que corresponde a la cadena hidrocarbonada (*Figura 1*).

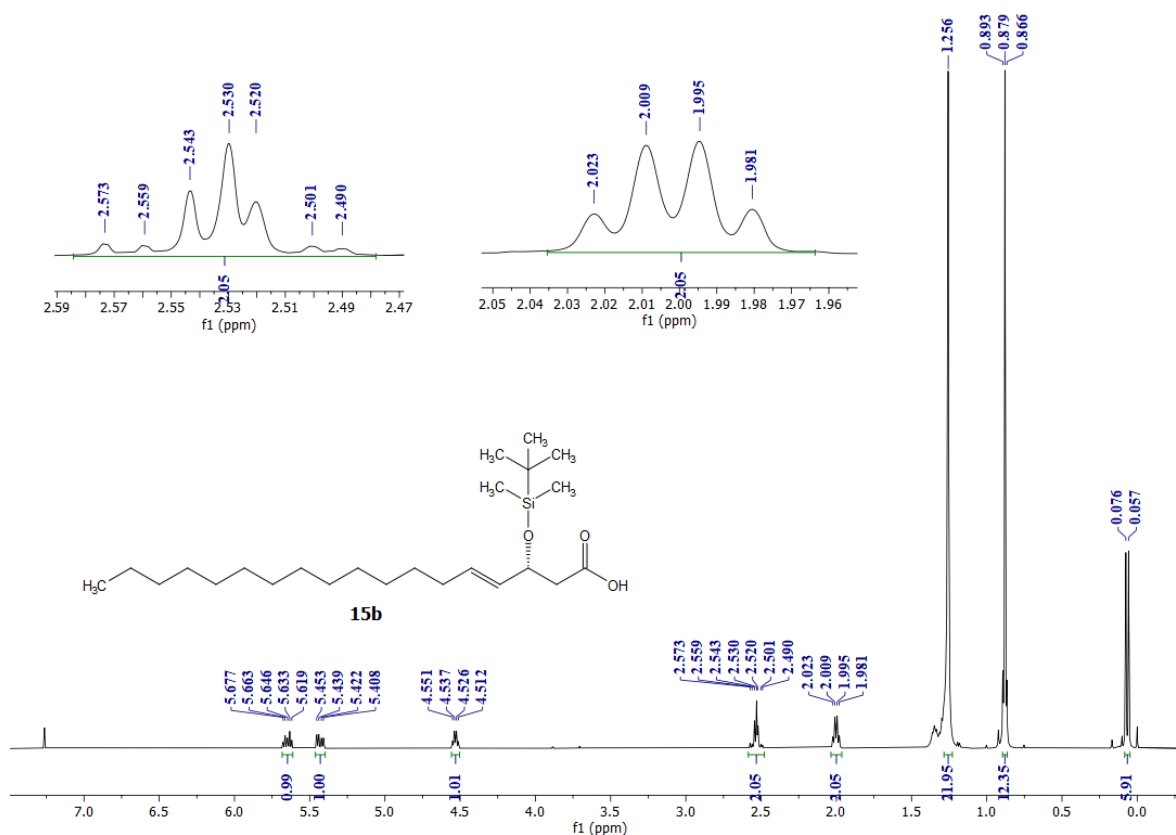


Figura 1. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **15b**.

El espectro de RMN ^{13}C de **15b** presentó una señal en 175.6 ppm perteneciente al carbonilo del ácido, también se observó el desplazamiento de la señal en 43.6 ppm perteneciente al carbono α al grupo carbonilo. También se observa en el espectro la aparición de las señales entre 32.2 ppm y 29.5 ppm correspondientes a los carbonos de la cadena hidrocarbonada, así como también la señal en 14.3 ppm correspondiente a C18 que corresponde al grupo metilo terminal (*Figura 2*).

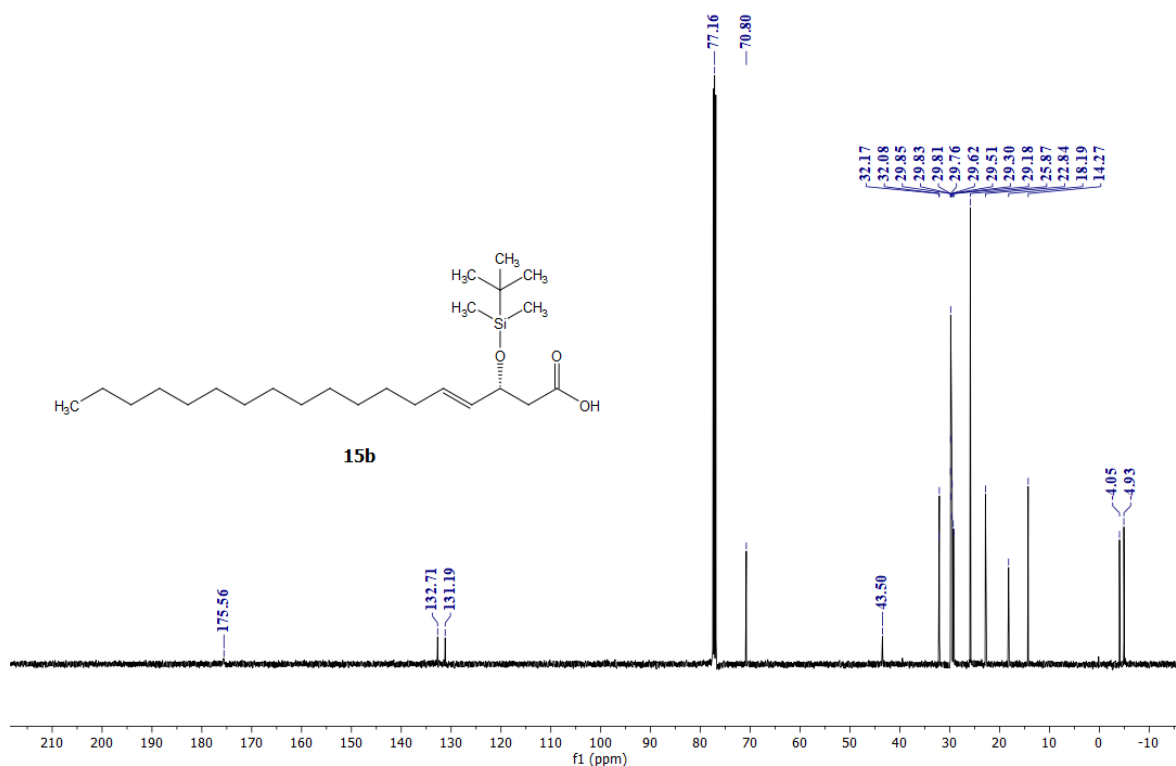


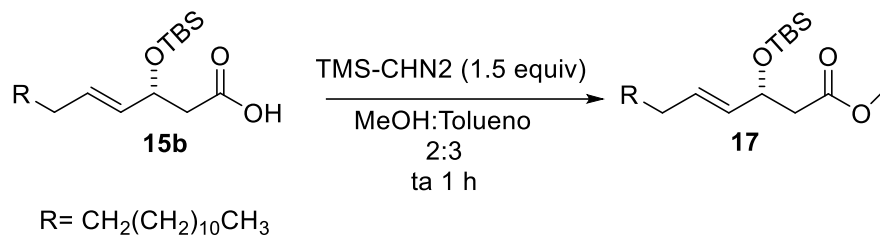
Figura 2. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **15b**

El análisis por RMN de ^1H y ^{13}C confirma la obtención del compuesto **15b**, adicionalmente a esta información los resultados de espectrometría de masas muestran el pico ion molecular a m/z 413.34529 en relación con la masa calculada de 413.34510, esto por lo tanto muestra la adición selectiva en la posición vinílica.

5.4 Esterificación del ácido (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoico **15b.**

Para el siguiente paso de la síntesis se llevo a cabo una reacción de esterificación, para la cual se aplicó la metodología propuesta por Presser y Hüfner.¹⁵ En esta metodología se hace uso de trimetilsilil diazometano (TMS-CHN_2) como reactivo donador de un grupo metilo en una

mezcla de disolventes metanol- tolueno. Esta metodología resultó idónea para la formación del éster y la conservación del grupo protector silano en C3 (*Esquema 13*).



Esquema 13. Reacción esterificación de **15b** usando TMS-CHN₂.

La formación de **17** se corroboró con el análisis de RMN ¹H. Se observó el desplazamiento de una señal simple (s) en 3.66 ppm correspondiente a los 3 protones del grupo *O*-metilo (*Figura 3*).

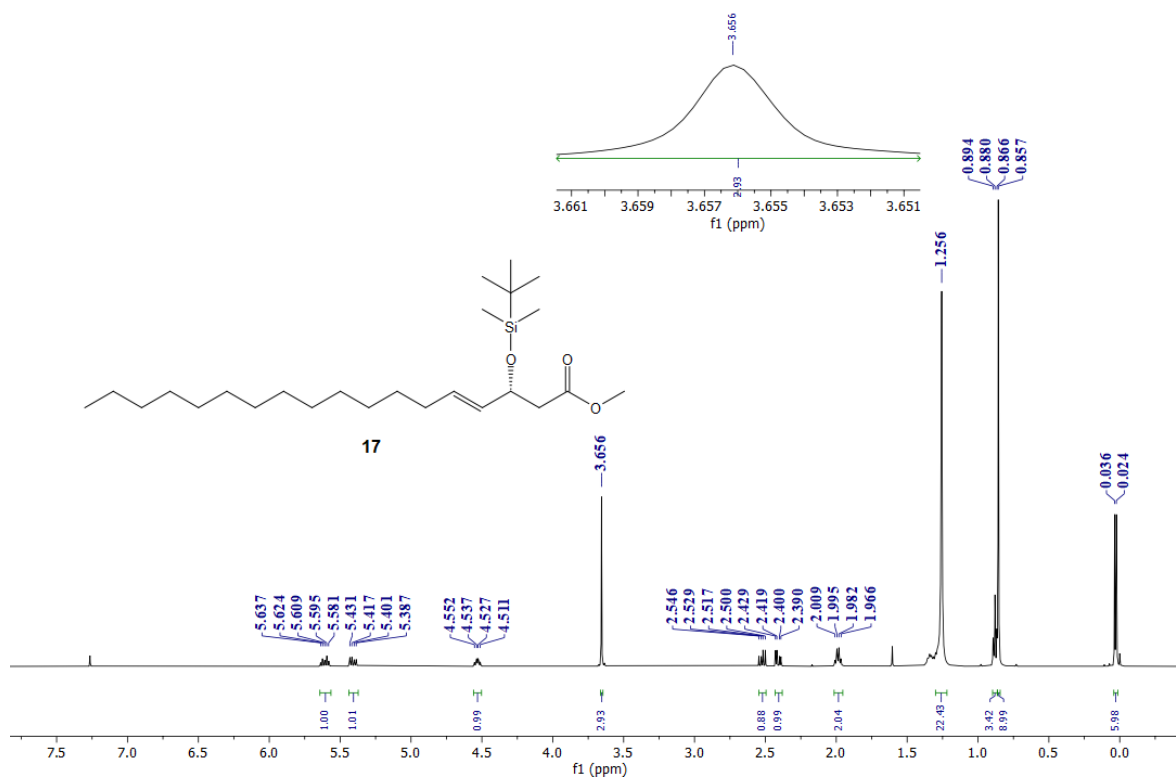


Figura 3. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **17**.

El análisis del espectro de RMN ¹³C del compuesto **17** mostró una pequeña variación con respecto a los del compuesto **15b**. Los cambios observados son la aparición de una señal en 51.6 ppm correspondiente al grupo *O*-metilo adicionado para la formación del éster (*Figura 4*).

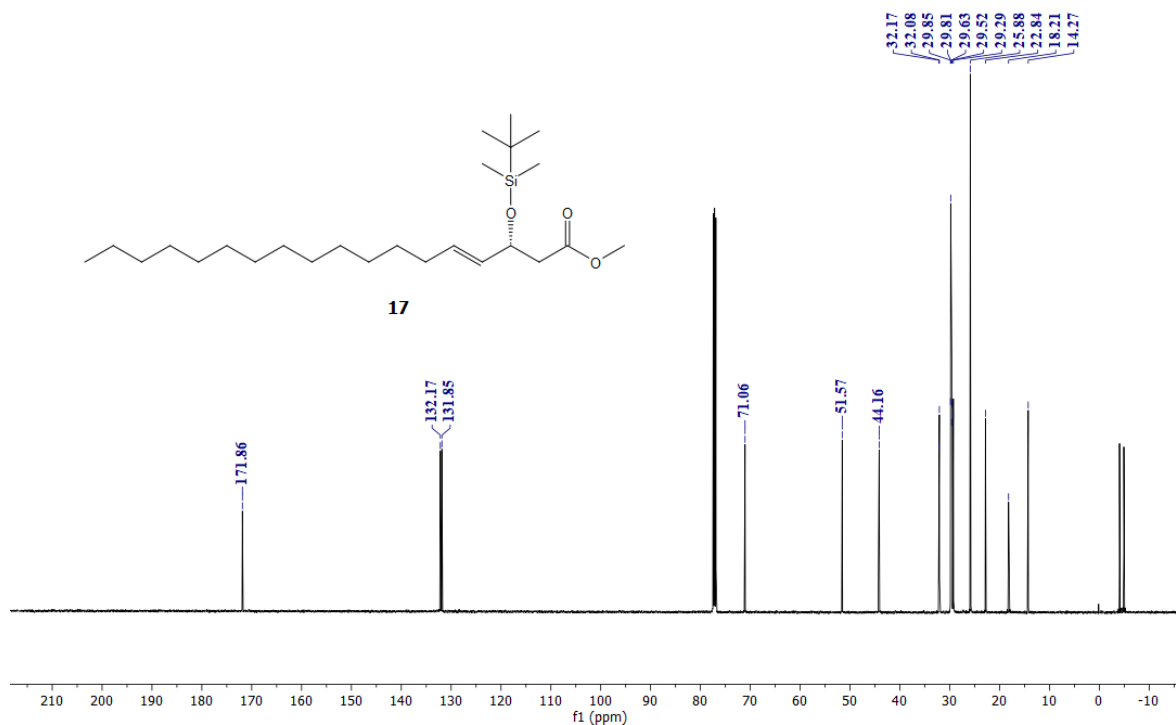


Figura 4. Espectro de RMN-¹³C (125 MHz CDCl₃) de **17**.

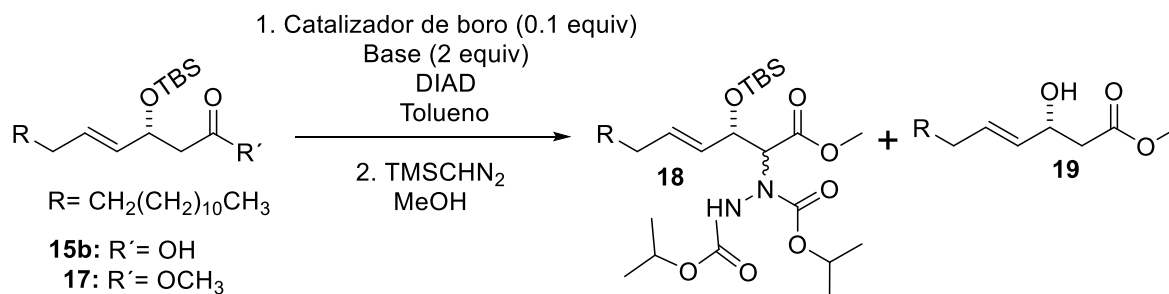
La obtención del éster **17** se confirma mediante el análisis por espectrometría de masas donde se observa el pico ion molecular a *m/z* de 427.36140 comparado con la masa calculada de 427.36075 con la formación de este compuesto procedimos a llevar a cabo la reacción de α -aminación con el uso de bases fuertes y en diferentes condiciones de temperatura.

5.5 α -Aminación del ácido (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoico **15b** y del (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoato de metilo **17**.

Siguiendo con la síntesis de este producto natural, el siguiente paso y uno de los más importantes es la α -aminación, para este objetivo se buscaron metodologías que permitieran la adición de electrófilos de aminación. En primera instancia se probó la alfa aminación partiendo del ácido **15b** haciendo uso de catalizadores de boro y de diisopropilazodicarboxilato (DIAD), el cual es un reactivo de aminación electrofílico muy comun. En este trabajo se sugiere que la formación de enolatos de boro favorecen la formación de α -aminoácidos, esta reacción tiene como paso secundario una reacción de esterificación que puede considerarse como una protección de la posición del hidroxilo en C1.

En el caso de los ensayos realizados con la metodología de Morisawa y colaboradores¹⁰ solo las entradas 1, 6 y 7 reaccionaron dando como resultado la formación del compuesto de desprotección del grupo hidroxilo **19** sin observar la α -aminación; Se realizaron modificaciones en cuanto a equivalentes, reactivos y las horas de reacción, sin embargo, en todos los demás ensayos la materia prima no reaccionó.

Tabla 2. Pruebas de α -aminación del ácido (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoico **15b** y del (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoato de metilo **17** mediante el uso de catalizadores de Boro.



Ensayo	sustrato	Catalizador	Base	DIAD (eq)	Tiempo de reacción	Producto
1	15b	BH ₃ SMe ₂	DBN	(1.0)	5 h	19
2	15b	(AcO) ₄ B ₂ O	DBU	(1.5)	24 h	NR
3 ^A	15b	(AcO) ₄ B ₂ O	DBU	(1.5)	4 h	NR
4	15b	(AcO) ₄ B ₂ O	DBU	(2.0)	5 h	NR
5 ^B	15b	(AcO) ₄ B ₂ O	DBU	(2.0)	23 h	NR
6	17	BH ₃ SMe ₂	DBN	(1.5)	12 h	19
7	17	BH ₃ -THF	DBN	(1.5)	14 h	19
8	17	(AcO) ₄ B ₂ O	DBU	(1.5)	5 h	NR
9	17	(AcO) ₄ B ₂ O	TED	(2.0)	3h	NR
10	17	(AcO) ₄ B ₂ O	DBN	(2.0)	5h	NR

A. sistema de disolventes Tolueno: MeOH (5:1); B. en CH₂Cl₂

Partiendo del éster **17** (ensayos 6-10), el uso de complejos de boro y diferentes bases y tiempos de reacción no se logró observar el compuesto de aminación. Cabe resaltar que tanto para **15b** y **17**, cuando se usó BH₃SMe₂ como catalizador fue posible obtener el éster con el grupo silano removido (desprotección del grupo hidroxilo) **19** (Tabla 2).

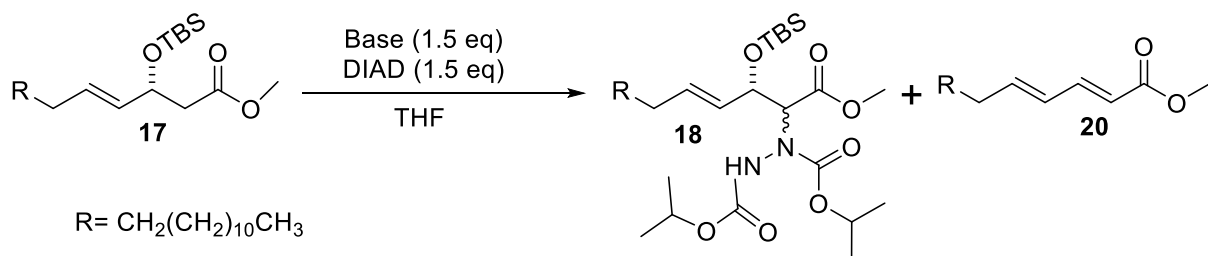
5.6 α -aminación del (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoato de metilo **17** mediante el uso de LDA y *t*-BuOK como base.

Una vez que se descartó la formación del compuesto de aminación por medio del uso de catalizadores de boro, se hizo la modificación a las condiciones de reacción planteando entonces el uso de bases capaces de extraer el hidrógeno de la posición alfa al carbonilo. El

uso de LDA y *t*-BuOK permiten llevar a cabo la formación de un carbanión en la posición alfa al carbonilo del éster, debido a esto las pruebas de α -aminación a partir del éster **17** como sustrato se elaboraron siguiendo el procedimiento reportado por Davis y colaboradores.⁹

Debido a la alta reactividad de la base LDA en esta reacción, las pruebas se realizaron a temperaturas bajas. Sin embargo, en muchos de los ensayos solo se logró la recuperación de la materia prima (*Tabla 3*, ensayos 1,2,4,5 y 7). En el caso de las pruebas 1-5 la LDA se formó *in-situ* a diferentes temperaturas y tiempos de reacción. En los ensayos 3, 6 y 10 se observó el consumo de la materia prima, pero a pesar de esto, se consiguió como producto de reacción al compuesto de eliminación del grupo OTBDS en C3 (**20**). Sabemos que un OTBDS no es considerado un grupo saliente, sin embargo, en este caso la conjugación con el enlace pi ya existente y el grupo carbonilo hizo que se formara el éster 2,4-diinsaturado **20** (*Tabla 3*).

Tabla 3. Pruebas de α -aminación del (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoato de metilo **17** mediante el uso de LDA como base.



Ensayo	Base	T de reacción (°C)	Tiempo de reacción	Producto
1	LDA	-78 °C	16 h	NR
2	LDA	-40 °C	4 h	NR

3	LDA	-40 °C	16 h	20
4	LDA	-30 °C	6 h	NR
5	LDA	-78 °C	22 h	NR
6	<i>t</i> -BuOK	-40°C	18 h	20
7	<i>t</i> -BuOK	-78°C	3 h	NR
10	<i>t</i> -BuOK	-40°C	5h	20

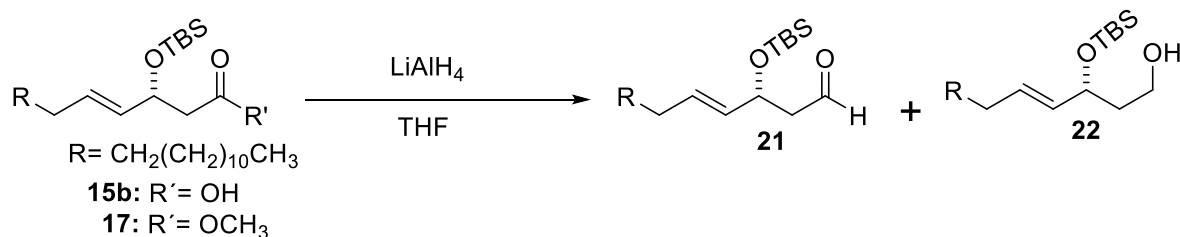
Al analizar los resultados obtenidos entre todos los ensayos anteriores se descarta la α -aminación a partir de los sustratos **15b** y **17** mediante uso de catalizadores de boro y el uso de bases fuertes. Con base en estos resultados se optó por usar el correspondiente aldehído **21**, para así explorar la reacción α -aminación haciendo uso de un organocatalizador.

A partir de esta idea se realizaron ensayos de reducción del ácido **15b** con hidruro de litio y aluminio LiAlH_4 el cual es empleado para llevar a cabo la reducción de ácidos carboxílicos a alcoholes teniendo como intermediario al aldehído. Se corrieron 5 ensayos siguiendo la metodología establecida por Yamaguchi y colaboradores.¹⁵ Haciendo modificaciones en cuanto a los equivalentes de LiAlH_4 y la temperatura con el propósito de evitar la formación del alcohol.

En la Tabla 4 se detallan las condiciones de reacción de los ensayos y los resultados de estos. Para el ensayo 1 no se observó el consumo de la materia prima, en el caso de los ensayos 2-5 no se logró obtener el aldehído esto debido a que la alta reactividad del hidruro de litio y

aluminio propicia la reducción casi inmediata del ácido carboxílico al alcohol correspondiente **22**.

Tabla 4. Pruebas de reducción para la síntesis de (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enal **21**.



Ensayo	Sustrato	Reductor (eq)	Temperatura de reacción	Tiempo de reacción.	Producto
1	15b	(1.0)	-78 °C	2 h	NR
2	15b	(2.0)	0 °C	1.5 h	22
3	15b	(1.0)	0 °C	20 min	22
4	15b	(0.5)	0 °C	4.5 h	22
5	15b	(1.2)	-30 °C	2 h	15b y 22
6*	17	(2.0)	-78°C	1 h	21

*Se usó a DIBAL como reductor en CH_2Cl_2

Debido a que las pruebas de reducción con el uso de LiAlH_4 para la obtención del aldehído **21** no resultaron efectivas, se propuso llevar a cabo la reducción del éster **17** con DIBAL, ya que es bien sabido que DIBAL es un agente reductor más selectivo que LiAlH_4 . La

metodología que resultó útil para la formación del compuesto deseado fue la establecida por Hiersemann y colaboradores en 2014.¹⁷

La formación del aldehído **21** (*S, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enal se llevó a cabo después de 1 hora de reacción a -78° C, obteniéndolo en un rendimiento del 60%.

El análisis de RMN ¹H del compuesto **21** muestra la presencia de una señal simple (s) en 9.77 ppm correspondiente a un protón característico de un aldehído, la presencia de esta es determinante para poder concluir la formación de este intermediario (*Figura 5*).

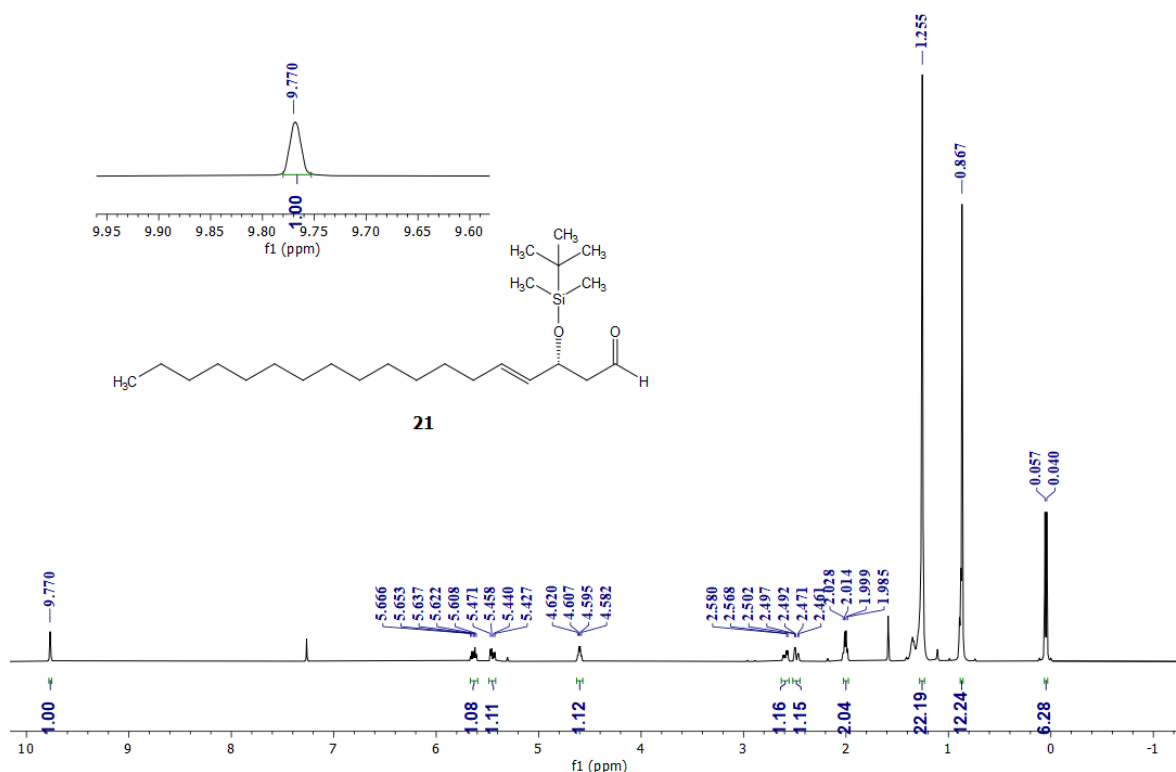


Figura 5. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **21**.

El análisis del espectro de RMN ¹³C del compuesto **21** no mostro una gran variación con respecto al espectro del compuesto **17**. Los cambios importantes observados son la señal

correspondiente del grupo carbonilo que pasa de 171.9 en el éster **17** a 202.4 ppm en el aldehído **21**, también el desplazamiento de la señal de 44.2 ppm a 51.9 ppm correspondiente al carbono α al carbonilo (*Figura 6*).

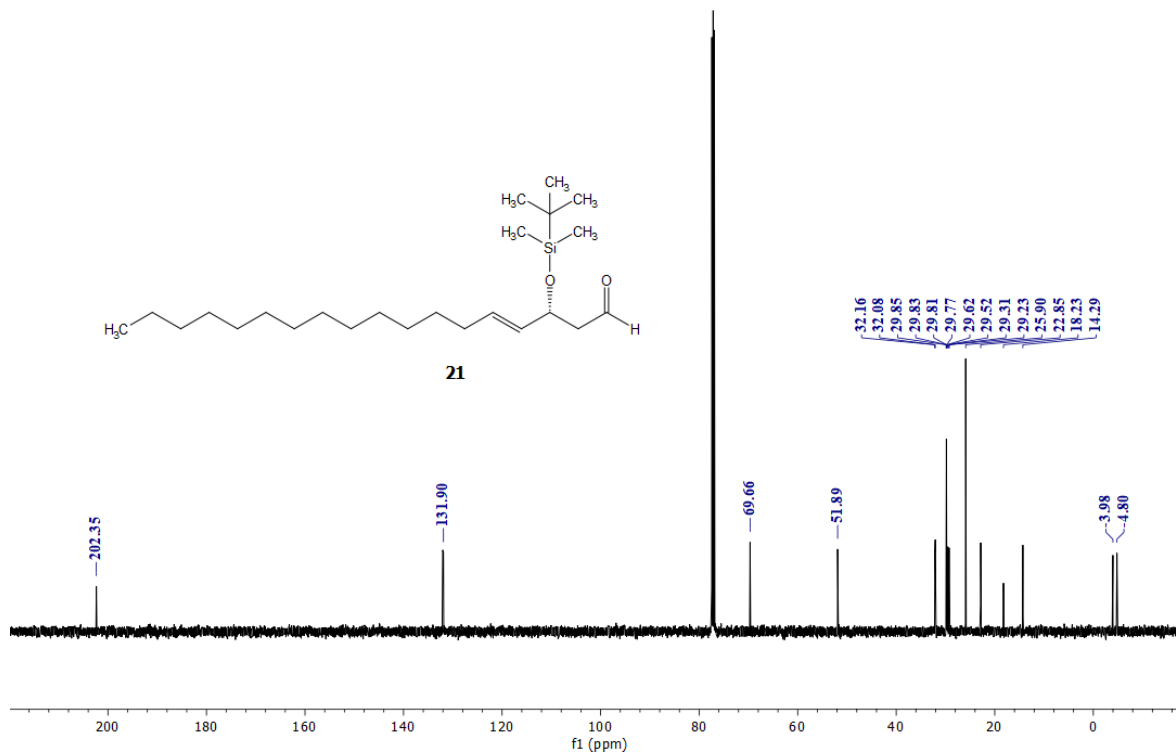
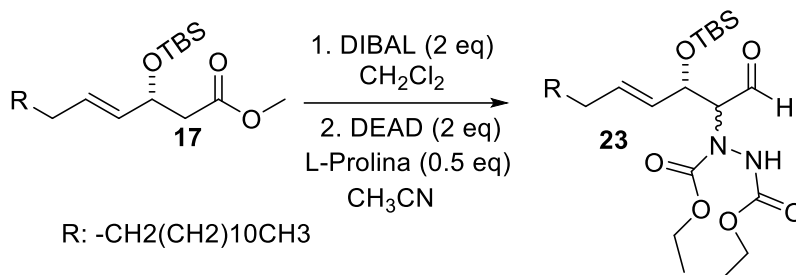


Figura 6. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **21**.

5.7 Aminación asimétrica de (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) nonadec-4-enal **21**.

La obtención del aldehído **21** permitió vislumbrar la continuación de la ruta sintética establecida por lo cual se buscaron las condiciones idóneas para llevar a cabo la alfa-aminación catalizada por *L*- Prolina. Actualmente este tipo de reacciones están tomando mucha importancia ya que son muy útiles en la construcción de bloques quirales en ausencia

de metales costosos; La metodología seguida para la obtención del compuesto de aminación fue la propuesta por Vilaivan y colaboradores en 2010.¹¹ (*Esquema 14*).



Esquema 14. catálisis asimétrica usando L-Prolina para la α -aminación de **17**.

Finalmente, el aldehído **21** se hizo reaccionar con la *L*-prolina como catalizador, DIAD como electrófilo de aminación y como disolvente al acetonitrilo. El análisis de RMN ¹H del compuesto **23** muestra el desplazamiento de una señal simple (s) en 9.72 ppm correspondiente al protón del aldehído, un desplazamiento de una señal con multiplicidad de un aparente doble de dobles (dd) en 4.16 ppm que integra para 4 protones correspondientes a los metilenos del reactivo de aminación, además de un aumento en los protones que se encuentran en 1.22 ppm debido al desplazamiento de los metilos del reactivo de aminación. (*Figura 7*).

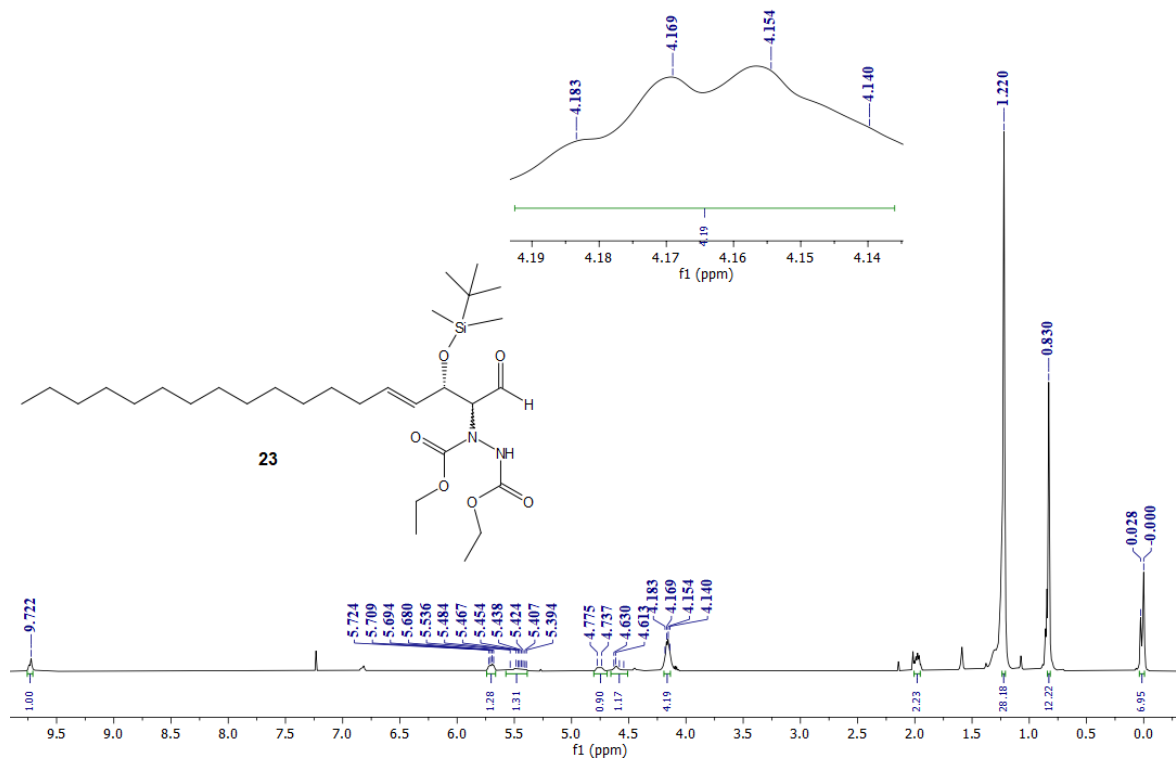


Figura 7. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **23**.

El análisis del espectro de RMN ^{13}C del compuesto **23** mostro cambios importantes, como ejemplo la aparición de 2 señales en 156.5 ppm y 155.8 ppm correspondientes a los carbonilos del reactivo de aminación, así como también las señales que están en cercanas a 60 ppm correspondientes a los metilos estas señales corroboran por lo tanto la formación del compuesto aminado **23** (Figura 8).

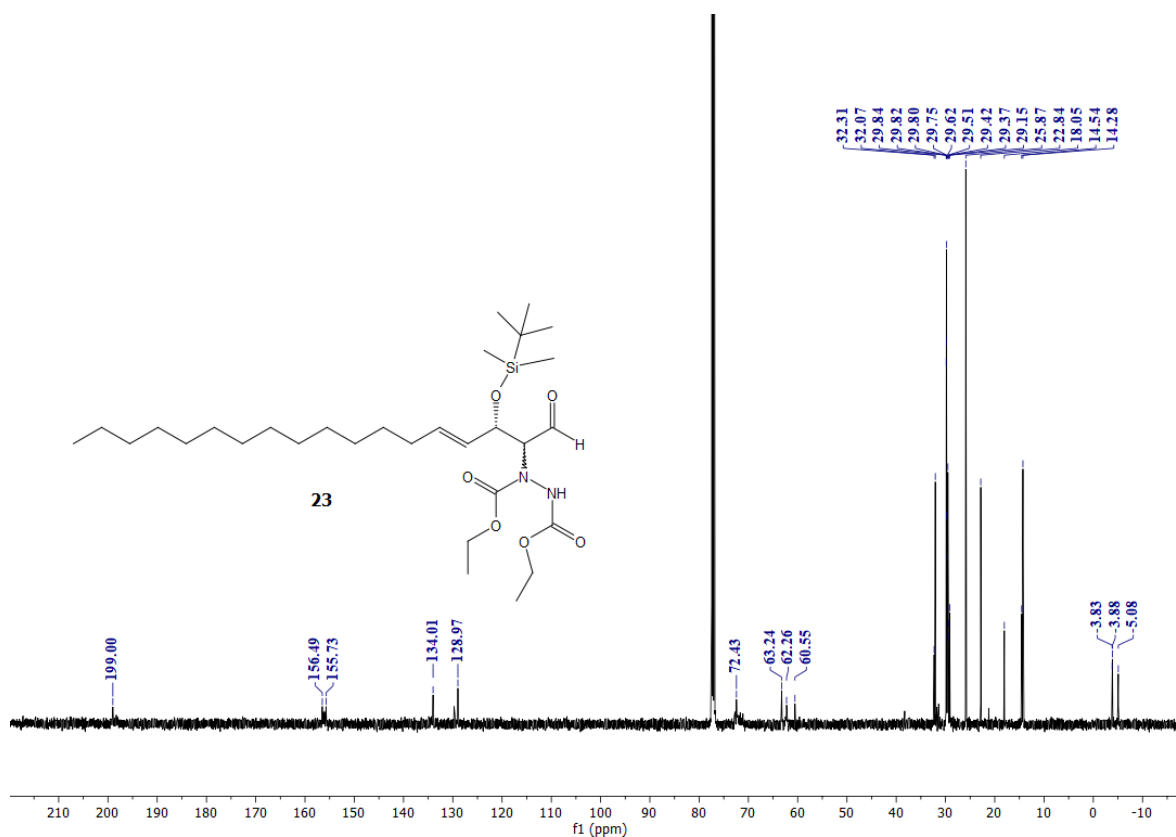


Figura 8. Espectro de RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) de **23**.

6 CONCLUSIÓN

Se logró la obtención del precursor de la esfingosina **23** a partir de la β -hidroxi- γ -lactona **13** en 5 pasos con un rendimiento global 34%. A través de una reacción selectiva de un organocuprato se pudo elongar la cadena de la lactona **13**, lo cual nos permitió construir el fragmento carbonado principal del producto natural mediante el cual después de remover los grupos protectores accederemos a la síntesis total de la esfingosina **1**.

7. SECCIÓN EXPERIMENTAL.

Generalidades

Las reacciones a temperatura ambiente se realizaron al interior de campanas de extracción y para aquellas cuyas condiciones requirieron el uso de temperaturas bajas se hizo uso de un ultra enfriador, usando gas nitrógeno para lograr una atmósfera inerte en todas las reacciones.

El uso de disolventes anhidros se realizó siguiendo los procedimientos estándar para el uso de diferentes agentes desecantes según el disolvente a usar.¹⁸

El monitoreo de las reacciones fue realizado mediante el uso de cromatografías en capa fina (CCF) donde el corrimiento fue visualizado mediante la utilización de luz UV y/o soluciones de reveladores cromatográficos como: molibdato de amonio y *p*-anisaldehído.

El tratamiento, de los respectivos crudos de reacción, por medio de cromatografías en columna fueron realizados utilizando silicagel empleando una relación 1: 20-30 veces respecto a la masa de crudo de reacción y como fase móvil se usaron diversas mezclas AcOEt-Hexano previamente destilados.

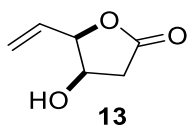
La actividad óptica (rotación específica) fue medida en un polarímetro digital, Autopol III, Rudolph Research Analytical, usando la línea D de sodio (589nm), realizando concentraciones expresadas en g/100 mL a una temperatura de 25°C.

Los espectros de RMN fueron obtenidos en un equipo Bruker de 500 MHz. Las muestras fueron preparadas usando cloroformo deuterado (CDCl₃), los desplazamientos químicos (δ) se indican como partes por millón (ppm) respecto a señales del TMS (0.00 ppm) para RMN ¹H y CDCl₃ (77.16 ppm) para ¹³C. Las constantes de acoplamiento a tres enlaces (*J*) expresadas en Hertz (Hz). La multiplicidad de las señales en RMN ¹H se denotan bajo las

siguientes abreviaturas: s (simple), d (doblete), dd (doble de doble), dt (doble de triples) t (tripleto).

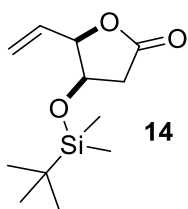
La espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) fue realizada mediante el método de ionización por electrospray (HRMS-ESI).

(4*R*,5*R*)-4-hidroxi-5-vinildihidrofuran-2(3*H*)-ona (13).



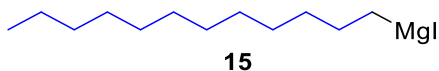
Después del tratamiento por cromatografía en columna se obtuvo al compuesto **13**, como un líquido transparente semi viscoso en un rendimiento del 40%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +49.11$ ($c = 1.0$, CHCl_3), lit⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +44.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3). RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.95 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.93 (dd, $J = 5.0, 4.5$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 17.5, 5.0$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.0, 130.1, 121.2, 84.2, 69.6, 38.7.

(4*R*,5*R*)-4-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-5-vinildihidrofuran-2(3*H*)-ona (14).



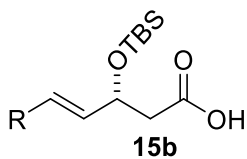
Después del tratamiento por cromatografía en columna se obtuvo al compuesto **14** como un líquido transparente en 90% de rendimiento. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +16.86$ ($c = 1.0$, CHCl_3), lit⁶ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +15.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3). RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.42, (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 10.5$ Hz, 1 H), 4.79 (dd, $J = 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.73 (dd, $J = 17.0, 5.5$ Hz, 1H), 2.48 (dd, $J = 17.0, 2.0$ Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl_3) δ : 175.3, 132.0, 120.1, 85.6, 70.9, 39.4, 25.8 (3C), 18.23, -4.7, -4.8.

Procedimiento general para la formación del bromuro de dodecilmagnesio 1M (**15**).



En un matraz redondo, seco de 25 mL provisto de una bala de agitación se pesó 0.121 mg (5 mmol) de magnesio. Dicho matraz se colocó dentro de una estufa de calentamiento durante 3 horas para posteriormente ser sellado y flameado usando un mechero de alcohol. Adaptando una atmósfera inerte, se adicionó 5 mL de éter etílico anhidro. El matraz se colocó en agitación vigorosa a temperatura ambiente para adicionar gota a gota 1.23 mL (5 mmol) de yodo dodecano en un periodo de 30-60 min. Se comprobó la formación del reactivo de Grignard deseado **15**, observando un cambio en la apariencia de la mezcla resultante, pasando de una solución ligeramente amarilla a una gris de apariencia turbia, además del consumo total del magnesio, todo esto en un lapso de 1 hora.

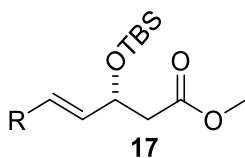
Síntesis del Ácido (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoico. (**15b**)



En un matraz de cuello largo, purgado, sellado y bajo una atmósfera inerte; se preparó una solución de 707 mg (3.70 mmol) de yoduro de cobre en 16 mL de THF anhidro. El matraz de la solución se colocó en agitación a -50°C para adicionar 9 mL (9 mmol) de reactivo de Grignard 1M **15** gota a gota, la mezcla de reacción se dejó a esta temperatura durante 15 min para finalmente añadir una solución de 600 mg (2.47 mmol) de la lactona sililada **14** en 1 mL de THF anhidro (usando 1 mL más de disolvente para enjuagar el matraz) al terminar la adición se aumentó la temperatura a -15°C por 2 horas. Tras la confirmación del consumo de la materia prima por CCF, el matraz de reacción se llevó a un baño de hielo para adicionar gota a gota solución saturada de carbonato de sodio, se eliminó

el THF a presión reducida, se realizaron extracciones, una usando CH₂Cl₂-H₂O y cuatro AcOEt-H₂O, la fase orgánica se secó usando sulfato de sodio y el exceso de disolvente se destiló a presión reducida. El crudo de reacción fue tratado por cromatografía en columna usando una mezcla de AcOEt-Hexano en una relación 1:10 y 7:1 respectivamente; purificando al ácido carboxílico **15b** como un líquido ligeramente amarillo y semi viscoso en un rendimiento del 80% (817 mg). $[\alpha]_D^{25} = +2.40$ ($c = 1.2$, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.64 (dt, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 15.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 12.5, 7.0$ Hz, 1H), 2.53 (m, 2H), 1.99 (dd, $J = 14.0, 7.0$ Hz, 2H), 1.35 (s, 22H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 12H), 0.06 (d, $J = 9.5$, 6H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 175.5, 132.7, 131.2, 70.8, 43.5, 32.2, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8 (2C), 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 25.9 (3C), 22.8, 18.2, 14.3, -4.05, -4.93. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ calculado para C₂₄H₄₉O₃Si, 413.34510; encontrado, 413.34529.

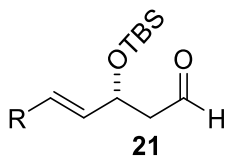
Síntesis de (*R, E*)-3-((*terc*-butildimetilsilil) oxi) octadec-4-enoato de metilo (**17**).



En un matraz redondo de 25 mL seco provisto de una barra magnética de agitación, se colocó 90 mg (0.281 mmol) del compuesto **15b**, posteriormente el matraz fue sellado, purgado y adaptando una atmósfera inerte se adicionó 2.180 mL de una mezcla de disolventes metanol-tolueno (grado reactivo) en una relación 2:3 respectivamente. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente para adicionar gota a gota 0.210 mL (0.421 mmol) de Trimetilsilil diazometano 2M. Después de una hora de reacción, se confirmó por CCF el consumo total de la materia prima, se eliminó el exceso de disolvente a presión reducida obteniendo de esta manera al crudo de reacción, el cual fue tratado por cromatografía en columna usando como fase móvil un sistema 20:1 Hexano- AcOEt

respectivamente. Se purificó al compuesto **17** obteniéndolo como un líquido transparente en un rendimiento de 85% (78 mg). $[\alpha]_D^{25} = + 8.50$ ($c = 1.7$, CHCl_3). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.61 (dt, $J = 14.5, 7.0$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.52 (dd, $J = 14.5, 8.5$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 14.5, 5.0$ Hz, 1H), 1.98 (dd, $J = 13.5, 7.0$ Hz, 2H), 1.26 (s, 22H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.86 (s, 9 H), 0.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 171.8, 132.2, 131.8, 71.1, 51.6, 44.2, 32.2, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8 (2C), 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 29.3, 25.9 (3C), 22.8, 18.2, 14.3, -4.0, -4.9. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{O}_3\text{Si}$, 427.36075; encontrado, 427.36140.

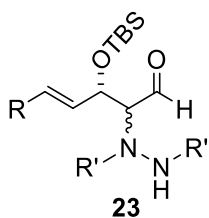
Síntesis de (*R, E*)-3-((*tert*-butildimetilsilil) oxi)-1-octadec-4-enal (**21**).



En un matraz de 10 mL provisto de una barra magnética se colocó 30 mg del compuesto **17**, el matraz se selló, se purgó y adaptando una atmósfera inerte se agregó 0.5 mL de CH_2Cl_2 anhidro, se colocó en agitación a -70°C para adicionar 0.168 mL (0.168 mmol) de DIBAL-H 1M. La mezcla de reacción se dejó en agitación a esta temperatura por 20 min. Posteriormente el matraz de reacción se llevó a un baño de hielo y se adicionó solución saturada de cloruro de amonio, se realizó cuatro extracciones con $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el exceso de disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción fue tratado por cromatografía en columna usando como fase móvil AcOEt-Hexano en una relación 1:20. El aldehído **21** se purificó como un líquido transparente de apariencia viscosa en un 60% (16.7 mg) de rendimiento. $[\alpha]_D^{25} = +12.77$ ($c = 0.5$, CHCl_3). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.77 (s, 1H), 5.64 (dt $J = 14.5, 6.5$ Hz, 1H), 5.45

(dd, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 12.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J = 15.5, 7.5$ Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.01 (dd, $J = 14.5, 7.0$ Hz, 2H), 1.25 (s, 22H), 0.87 (s, 12H), 0.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 202.3, 132.0, 131.9, 69.7, 51.9, 32.2, 32.1, 29.8, 29.8, 29.8 (2C), 29.8, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 25.9 (2C), 22.8, 18.2, 14.3, -4.0, -4.8. HRMS se envió muestra.

Síntesis de 1- ((*R, E*)-3- ((*tert*- butildimetilsilil) oxi)-1-oxooctadec-4-en-2-il) hidrazina-1,2-dicarboxilato de dietilo (23**).**



En un matraz de 10 mL provisto de una barra magnética se colocó 60 mg (0.151 mmol) del aldehído **21** el matraz se selló, se purgó y adaptando una atmósfera inerte se adicionó 1mL de CH_3CN anhidro y 0.137 mL (0.302 mmol) de DEAD al 40%. El matraz se colocó en agitación a temperatura ambiente y finalmente se adicionó 8.70 mg (0.075 mmol) de L-Prolina. Tras 2 horas de reacción, a temperatura ambiente, se confirmó el consumo de la materia prima por CCF. La reacción se inactivó con agua destilada, se evaporó el CH_3CN y se realizaron tres extracciones con CH_2Cl_2 - H_2O , la fase orgánica se secó usando sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción fue tratado por cromatografía en columna usando como fase móvil una mezcla de AcOEt-Hexano en una relación 1:6. Se purificó al compuesto **23** como un líquido transparente de apariencia ligeramente viscosa, en un rendimiento del 34 % (30 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.18$ ($c = 0.7, \text{CHCl}_3$). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 9.72 (s, 1H), 5.70 (aparente dd $J = 15.0, 7.0$ Hz, 1H), 5.46 (m, 1H), 4.76 (aparente d, $J = 19.0$ Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.16 (aparente d, $J = 7.5$ Hz 1H),

1.99 (m, 2H), 1.22 (s, 28H), 0.83 (s, 12H), 0.02 (d, $J = 14.0$ Hz, 6H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 199.0, 156.5, 155.7, 134.0, 129.0, 72.4, 63.2, 62.3, 60.5, 32.3, 32.1, 29.8 (2C), 29.8, 29.8 (2C), 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.1, 25.9 (3C), 22.8, 18.0, 14.3, -3.9, -5.1.

HRMS se envió muestra

8 REFERENCIAS.

1. Sankar, A.; Chen, I.C.; Luo, S.Y. A rapid synthesis of sphingosine from phytosphingosine, *Carbohydrate Research*. **2018**, *463*, 1-5.
2. Sturgill, J. Sphingolipids and their enigmatic role in asthma. *Advances in Biological Regulation*. **2018**, *70*, 74-81.
3. Hannun, Y. *Science*. **1996**, *274*, 1855–1859.
4. Fernandes, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *6*, 634-645.
5. Olofsson B.; Somfai, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2514-2517.
6. Shapiro, D.; Segal, H.; Flowers, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1194-1197.
7. Peltzer, R. M.; Gauss, J.; Eisenstein, O.; Cascella, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2984- 2994.
8. Oueslati, F.; Perrio, C.; Dupas, G.; Barre, L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 153-156.
9. Davis, F.A.; Deng, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2789-2792.
10. Morisawa, T.; Sawamura, M.; Shimizu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7466-7469.
11. Vilaivan, T.; Bhanthumnavin, W. *Molecules*. **2010**, *15*, 917-958.
12. Fernandes, R. A.; Kattanguru, P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9357- 9360.
13. Ramarishna, G. V.; Fernandes, R. A. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5827-5831.
14. Solinski, A. E.; Koval, A. B.; Brzozowski, R. S.; Morrison, K. R.; Fraboni, A. J.; Carson, C. E.; Eshraghi, A. R.; Zhou, G.; Quivey, R. G.; Voelz, V. A.; Buttaro, B. A.; Wuest, W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7188-7191.
15. Presser, A.; Hüfner, A. *Monatshefte für Chemie*. **2004**, *135*, 1015–1022.
16. Yamaguchi, J.; Seiple, I.; Young, I. S.; O'Malley, D. P.; Maue, M.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 3578–3580.
17. Hiersemann, M.; Butt, L. *Synthesis*. **2014**, *46*, 3110-3120.

18. Perrin D.; Amarego. W. L. *Purification of Laboratory Chemicals* **1989**. 3^a Ed.
Pergamon Press.