



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

Laboratorio de Síntesis Orgánica

Tesis presentada para obtener el grado de:

Licenciado en Farmacia

“Síntesis de la 1-deoxinorjirimicina 1-DNJ a partir de la δ -lactona 7,3-LXF”

Presenta:

Aldo Guillermo Amaro Hernández

Director de tesis:

Dra. Rosa Luisa Meza León

Asesor de tesis:

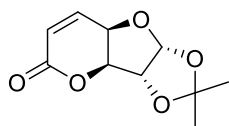
M.C. Tomasa Rodríguez Tzompantzi

Noviembre 2019

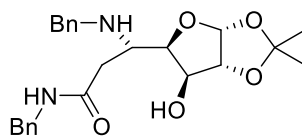
Índice

Índice de compuestos:	1
Abreviaturas:	2
Introducción:	7
Antecedentes:	11
Objetivos:	21
Objetivo general:.....	21
Objetivos particulares:	21
Metodología:	22
Discusión de resultados:	23
Síntesis de lactona 7,3-LXF	23
Reactividad del anillo de la lactona frente a nucleófilos nitrogenados: Adición de Michael de alquilaminas a la lactona 7,3-LXF	24
Síntesis de la Homo-deoxinorjirimicina (HDNJ)	24
Epoxidación del doble enlace de la lactona 7,3-LXF	33
Síntesis de la deoxinorjirimicina (DNJ)	33
Conclusiones:	45
Parte experimental:.....	46
Espectros:	60
Referencias:.....	70

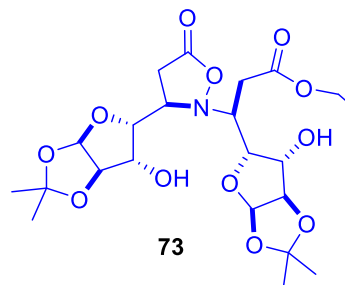
Índice de compuestos:



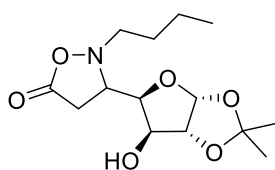
7,3-LXF



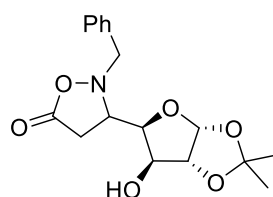
71



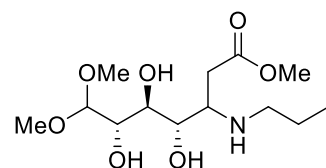
73



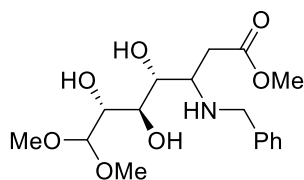
82



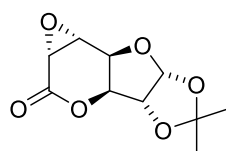
83



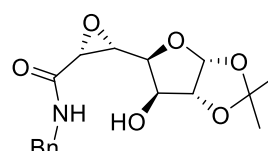
88



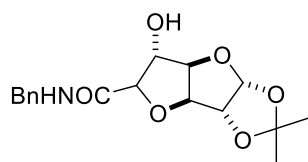
89



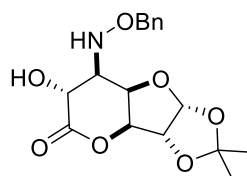
90



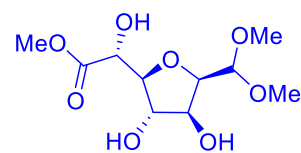
91



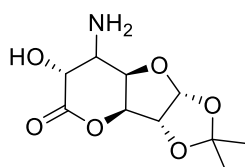
97



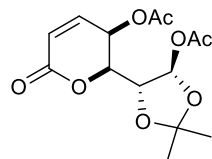
98



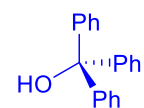
100



101



102



Trifenilmetanol

Abreviaturas:

7,3-LXF	7,3- δ -lactona- α -D-xilofuranosa
(Ph) ₂ CHNH ₂	Dibencilamina
°C	Grados Celsius
μ L	Microlitros
¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
¹ H	Resonancia magnética nuclear de protón
Ac ₂ O	Anhídrido acético
AcOH	Ácido acético
Anh	Anhidro
Aq	Acuoso
atm	Atmósferas
BaCl ₂ .2H ₂ O	Cloruro de bario dihidratado
BCl ₃	Cloruro de boro
BnBr	Bromuro de bencilo
Boc ₂ O	Di- <i>terc</i> -butilo dicarbonato
NBDNJ	<i>N</i> -Butil-deoxinojirimicina
CCF	Cromatografía en capa fina
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano

CH ₃ CN	Acetonitrilo
d	doble
DAG	Diacetona- <i>D</i> -glucosa
DBU	1,8 Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
dd	doble de doble
DHAP	Dihidroxiacetona fosfato
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNJ	Deoxinojirimicina
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
FBP	Fructosa-bifosfato aldolasa
g	Gramo
GPa	Gigapascal
h	Hora
H ₂	Hidrógeno
H ₂ O	Agua
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
HNBDNJ	Homo <i>N</i> -butil-deoxinojirimicina
HCl	Ácido clorhídrico
HCOOH	Ácido fórmico
HDNJ	Homo-deoxinojirimicina
HIO ₄	Ácido peryódico

Hz	Hertz
J	Constante de acoplamiento
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
Li	Litio
LiAlH ₄	Hidruro de litio y aluminio
M	Molar
m	múltiple
<i>m</i> -CPBA	Ácido meta-cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
MHz	Mega-Hertz
mL	Mililitros
NaOAc	Acetato de sodio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaBH ₃ CN	Cianoborohidruro de sodio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
NaIO ₄	Peryodato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
NaOMe	Metóxido de sodio
nBuBr	Bromuro de n-butilo
nBuOMs	<i>p</i> -toluensulfonato de butilo

NH ₂ Bn	Bencilamina
NH ₂ OBn •HCl	Clorhidrato de O-bencil hidroxilamina
NH ₂ OH.HCl	Clorhidrato de hidroxilamina
NH ₃	Amoníaco
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NJ	Nojirimicina
O ₂	Oxígeno
OXONE	Monopersulfato de potasio
P.E	Éter de petróleo
Pd(OH) ₂ /C	Hidróxido de paladio sobre carbono
Pd/C	Paladio sobre carbono
pH	Potencial de hidrógeno
Ph ₃ CBF ₄	Fluoroborato de Trytilo
psi	Libra por pulgada cuadrada
Py	Piridina
R _f	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
RuO ₄	Tetraóxido de rutenio
s	simple
SHOWO	Secuencia de hidrólisis-oxidación-olefinación de Wittig
SO ₂	Dióxido de azufre
t	triple
ta	Temperatura ambiente

TBAF	Fluoruro de tetrabutil amonio
t-BuOH	Alcohol ter-butílico
td	Triple doblete
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIBAI	Yoduro de tetrabutil amonio
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo

Introducción:

Los procesos de reconocimiento bioquímico en los que intervienen los carbohidratos son objetivos de estudio interesantes en el desarrollo de nuevos fármacos. Las glicosidasas y glicosiltransferasas son las enzimas más importantes en la activación y conversión de los carbohidratos en glicoconjugados con actividad biológica.¹ Por tanto, el desarrollo de inhibidores específicos de éstas puede conducir al descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades y desórdenes metabólicos como la diabetes², procesos tumorales³ e infecciones virales⁴.

En consecuencia, esto ha generado un creciente interés en un grupo heterogéneo de alcaloides constituido por derivados hidroxilados de piperidinas, pirrolidinas, pirrolizidinas, indolizidinas y nortropanos.⁵ (Figura 1)

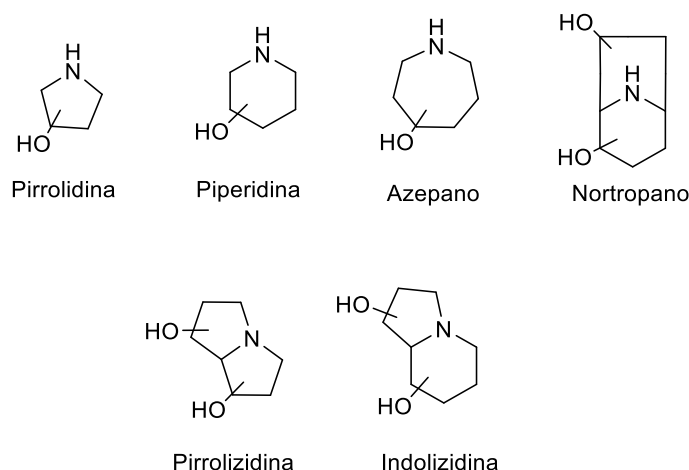


Figura 1. Ejemplos de alcaloides hidroxilados presentes en la naturaleza

Los miembros de este grupo resaltan por su parecido estructural con los azúcares, donde el intercambio del átomo de oxígeno endocíclico por un átomo de nitrógeno forma a los llamados iminoazúcares,⁶ (Figura 2) debido a esto se les han dado varios nombres genéricos como: alcaloides polihidroxilados, azaazúcares o aminoazúcares.

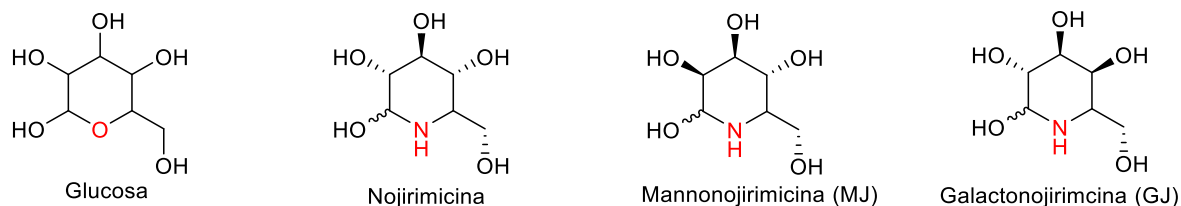


Figura 2. Ejemplos de iminoazúcares

Algunos compuestos heterocíclicos como la nojirimicina (NJ), la 1-desoxinojirimicina (DNJ) y sus derivados *N*-sustituidos como la *N*-butil desoxinojirimicina (NBDJN), han sido sintetizados química o enzimáticamente junto a un gran número de estereoisómeros para dar inhibidores de las glicosidasas⁷ específicos. (Figura 3)

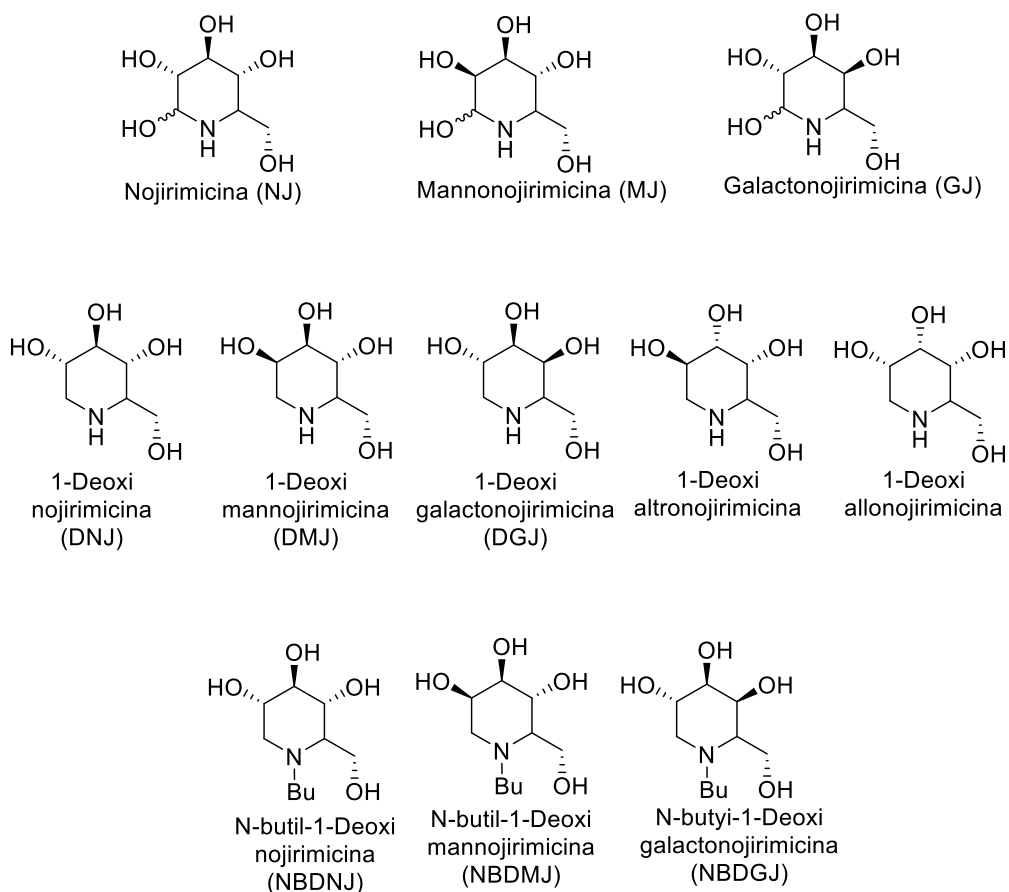


Figura 3. Ejemplos aminoazúcares y deoxiaminoazúcares

En la práctica, una síntesis total puede valerse de estrategias como el *Chiron Approach*, la cual consiste en partir de fuentes naturales como pueden ser aminoácidos, carbohidratos, hidroxiaácidos y terpenos, éstos compuestos son llamados *quirones*, los cuales tienen centros estereogénicos bien definidos mismos que pueden conservarse durante el transcurso de una síntesis, o bien ser selectivamente manipulados para la obtención sintética de otros compuestos naturales, en otras palabras, regalos de la naturaleza para el químico sintético⁸. En nuestro grupo de investigación se ha usado esta estrategia para la síntesis total de productos naturales usando el *Quirón* 7,3-LXF^{9,10,11} derivado de la *D*-glucosa. (Figura 4)

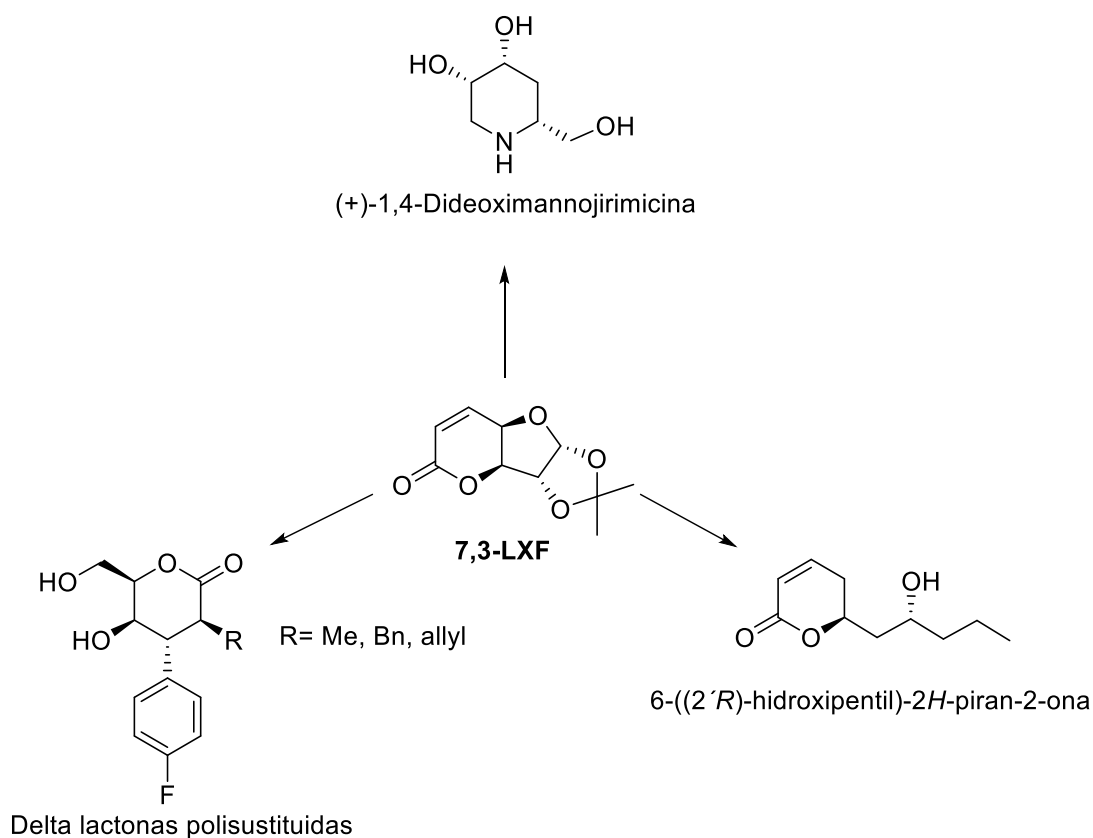


Figura 4. Aplicaciones de la lactona 7,3-LXF como Quirón

En este trabajo se presenta el estudio de la reactividad de la lactona 7,3-LXF frente a fuentes de nitrógeno como alquilaminas e hidroxilaminas como estrategia para la síntesis de 1-deoxinojirimicina (DNJ) y *N*-Butildeoxinojirimicina (NBDNJ) aprovechando la estereoquímica definida de sus centros estereogénicos. (Figura 5)

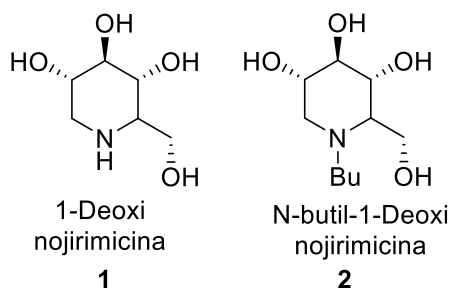
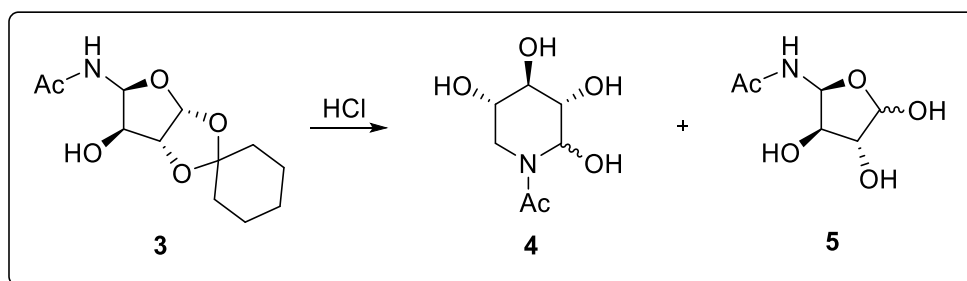


Figura 5. Iminoazúcares objetivo

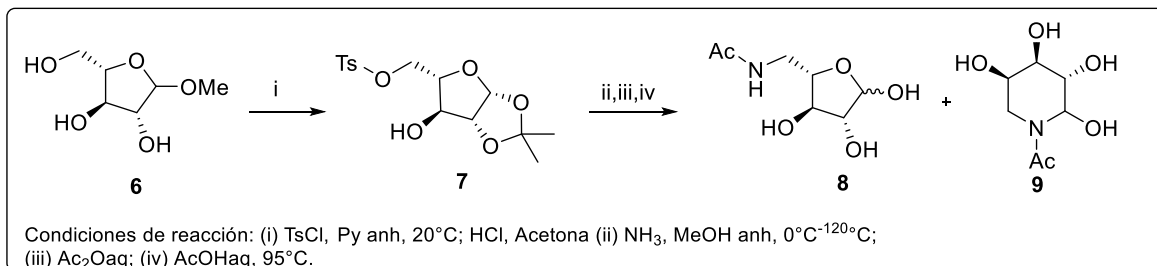
Antecedentes:

Los aminoazúcares son los más importantes miméticos de los carbohidratos reportados hasta ahora, sus usos se remontan a la antigua fitoterapia oriental donde como tratamiento contra la diabetes se recomendaba el aceite de Haarlem, obtenido del extracto de hojas de *Morus alba* o mejor conocida como morera, una fuente rica en aminoazúcares.¹² La historia reciente de estos alcaloides nos sitúa en 1962 con la primera síntesis reportada por Paulsen¹³ donde la hidrólisis de **3** lo lleva a la obtención de **4** y **5** en relación 2:1. (Esquema 1)



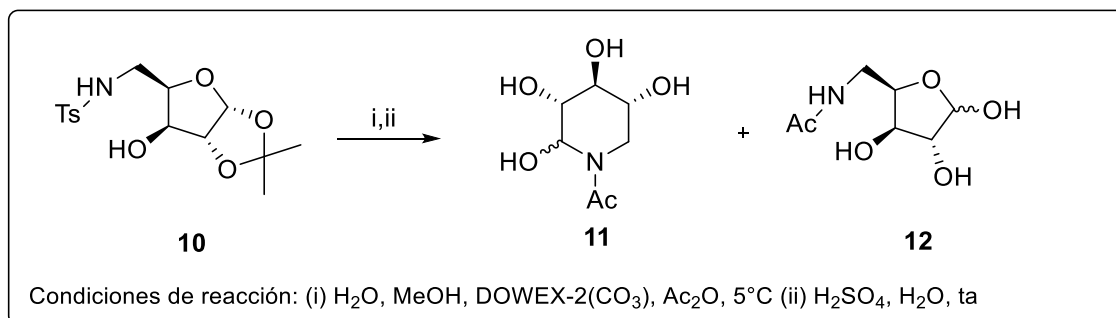
Esquema 1. Síntesis aminoazúcares por Paulsen

Por su parte Jones¹⁴ reporta la obtención de un aminoazúcar como subproducto en la síntesis de **8**, en la que la metil-*L*-arabofuranosida **6** es sometida a una tosilación del alcohol en posición C5 dando el derivado **7**, para obtener el grupo amino, éste se trata con amoníaco en metanol y después se lleva a cabo una *N*-acetilación e hidrólisis para tener el producto deseado **8** más otro compuesto cíclico de seis miembros con un átomo de nitrógeno **9** y rendimientos de 18% y 11% respectivamente. (Esquema 2)



Esquema 2. Ruta sintética de Jones para obtener **9**.

En 1963 Hanessian¹⁵ también reporta sus hallazgos partiendo del 5-amino-5-deoxi-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-xylosa *p*-toluenesulfonato **10**, el cual es acetilado en presencia de anhídrido acético, obteniendo después de la hidrólisis la piperidina polihidroxilada **11** y su isómero de cinco miembros **12** con rendimientos de 20% y 17% respectivamente. (Esquema 3)

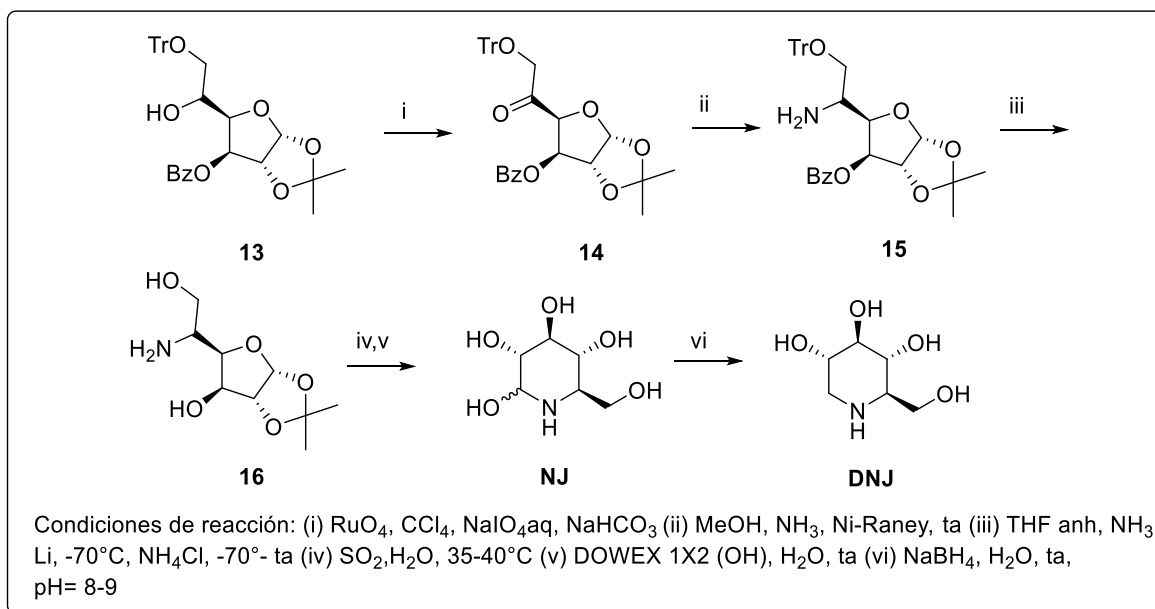


Esquema 3. Síntesis de la piperidina **11** por Hanessian

En 1966 Paulsen¹⁶ publica un resumen sobre su trabajo en la síntesis total de iminoazúcares y tioazúcares. Sin embargo, todos estos descubrimientos donde se reportaba la reactividad de dichos derivados de azúcares, en ocasiones habían sido accidentales.

No fue hasta que, en ese mismo año la nojirimicina (NJ) tomaría su actual valía al aislarse de un filtrado de cepas de *Streptomyces* (*Str. roseochromogenes*, *Str. lavendulae* y *Str. nojiriensis*) y determinar sus propiedades antibacterianas por

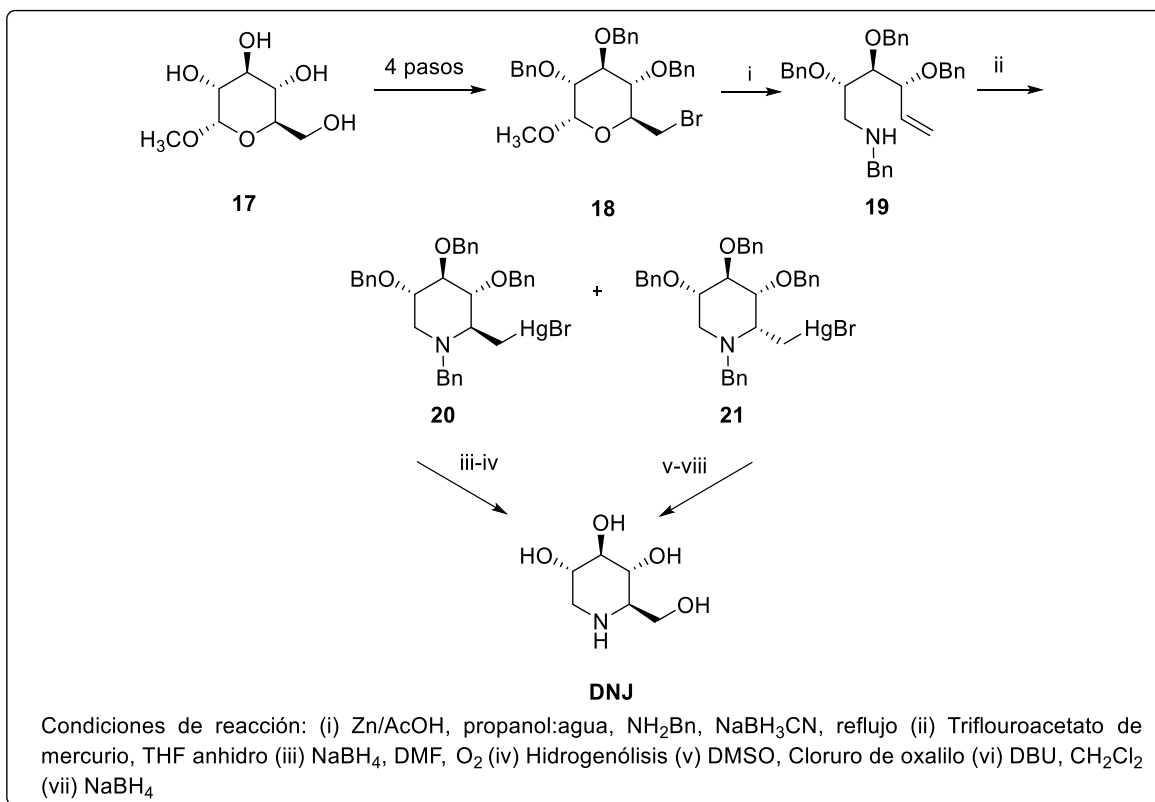
Inouye et al.¹⁷ Quien inspirado en sus hallazgos, en 1968 reporta la síntesis de la NJ partiendo de un derivado de la diacetona-D-glucosa **13**,¹⁸ en el cual el hidroxilo de la posición C5 es oxidado para posteriormente hacer reaccionar el carbonilo con amoníaco para obtener la imina, misma que es reducida para obtener la amina **15** la cual después de ser desprotegida produce **NJ** en un 85%. A partir de la **NJ** obtienen **DNJ** mediante una reducción con NaBH₄ con un rendimiento del 4% (Esquema 4). Por su parte la **DNJ** es un metabolito que fue encontrado presente en *Mori Cortex* por Yagi et al¹⁹ en 1976 y en caldos de cultivo aisladas por Murao y Miyata²⁰ en 1980.



Esquema 4. Síntesis total de **NJ** y **DNJ** por Inouye.

Por otro lado, en 1985 Bernotas y Ganem²¹ reportan la síntesis total de **DNJ** con rendimientos globales de 35% partiendo de **18**, el cual es obtenido a partir de un derivado tribencilado de la metil- α -D-glucopiranososa **17**. Al someter a **18** bajo condiciones reductivas de Zn-AcOH, se logró la apertura del anillo y la aminación reductiva en una sola etapa para obtener el aminoalqueno **19**, que en presencia de (CF₃CO₂)₂Hg provoca una aminomercuración intramolecular dando los epímeros

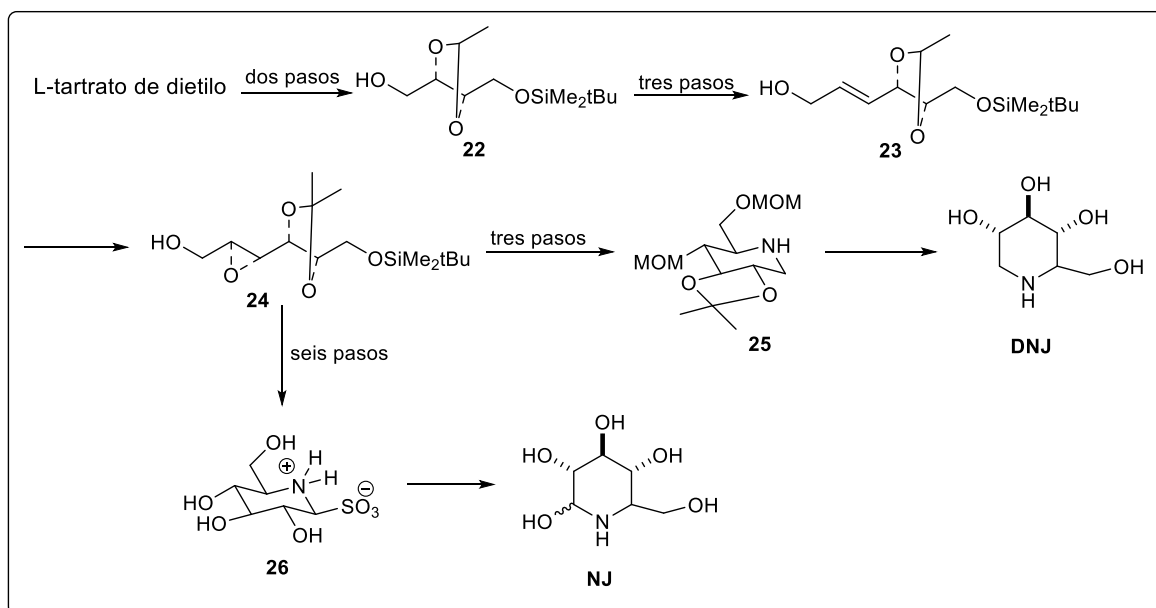
bromomercurados **20** y **21** con rendimientos de 61% y 39% respectivamente, el compuesto **20** es sometido a una reducción con borohidruro de sodio para eliminar el mercurio de la molécula, después una hidrogenólisis para desbencilar los alcoholes y grupo amino, por último una oxidación del metilo unido al anillo seguido de una reducción da el alcohol en la cadena lateral, lo que permite la obtención de **DNJ**, de la misma manera se puede convertir a **21** en **DNJ** después de 3 etapas. (Esquema 5)



Esquema 5. Ruta sintética propuesta por Bernotas y Ganem para obtener **DNJ**

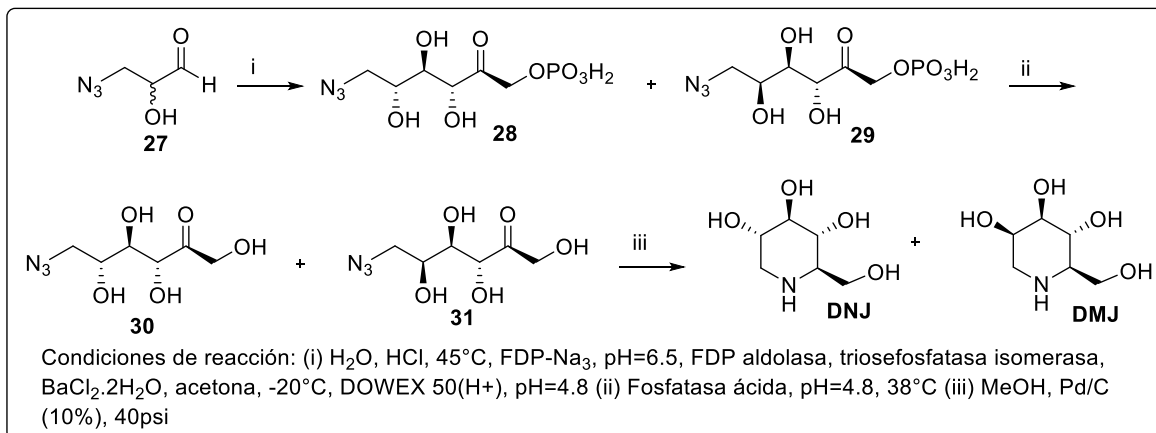
Kibayashi²² en 1987 propone una síntesis total eficiente de (+)-nojirimicina **NJ** y (+)-1-desoxinojirimicina **DNJ** en forma ópticamente pura a través del intermediario común **24** derivado de una fuente quiral como lo es el tartrato de dietilo. El derivado monosililado **22** se convirtió en el alcohol (*E*)-alílico **23**, que al ser asimétrico sufre una epoxidación selectiva que proporcionó el epóxido *syn* **24**. La reacción de

apertura de epóxido con azida de sodio es regio y estereoselectiva, proporciona en seis etapas (+)-1-desoxinojirimicina **DNJ** con un rendimiento global del 21%. y (+)-nojirimicina **NJ**, que se obtiene así en siete pasos con un rendimiento del 92%. (Esquema 6)



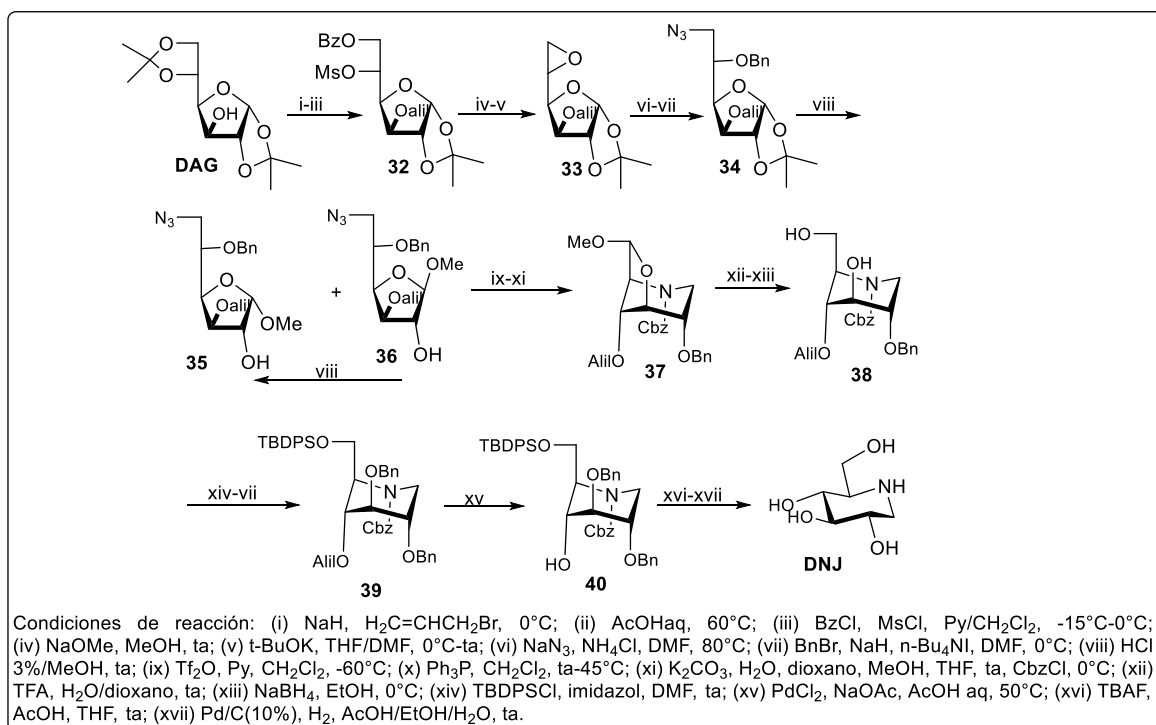
Esquema 6. Síntesis de **NJ** a partir de *L*-tartrato de dietilo por Kibayashi

Por otra parte, Wong²³ en 1988 también reporta un procedimiento químico-enzimático para la síntesis en 3 pasos de **DNJ** y **DMJ** partiendo de **27**, el cual interacciona con DHAP mediante una condensación aldólica catalizada por FDP, obteniendo los estereoisómeros **28** y **29**. Los pasos posteriores son la desfosforilación de **28** y **29** y la aminación reductiva catalítica intramolecular de ambos **30** y **31** para dar **DNJ** y **DMJ** en relación (1:4) y con un rendimiento de 59%. (Esquema 7)



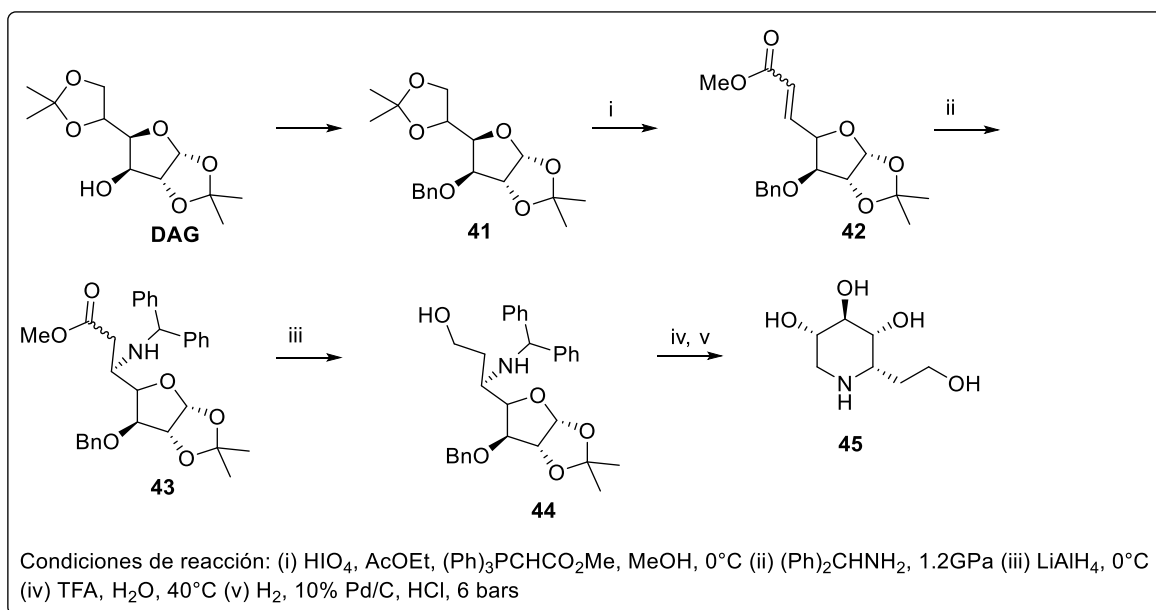
Esquema 7. Ruta químico-enzimática de Wong para obtener **DNJ** y **DMJ**

Takahashi et al²⁴ en 2001 proponen la síntesis de **DNJ** a partir de **DAG** en una secuencia de 25 pasos, con un rendimiento global del 3%. (Esquema 8)



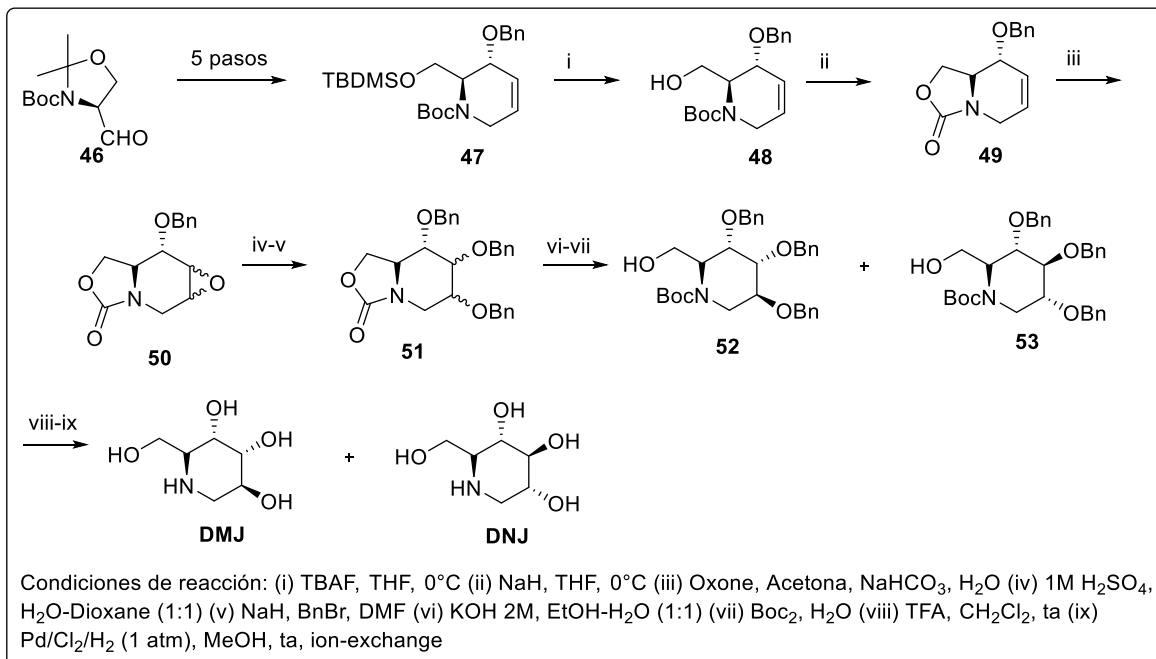
Esquema 8. Síntesis total de 1-deoxinorjirimicina propuesta por Takahashi

En 2011 Dumas²⁵ realiza en cinco etapas la síntesis asimétrica del análogo de DNJ **45** partiendo de DAG y allofuranosa, los pasos clave son el uso del protocolo SHOWO, reportado por nuestro grupo de investigación, y una adición asimétrica aza-Michael a presión ultra alta. (Esquema 9)



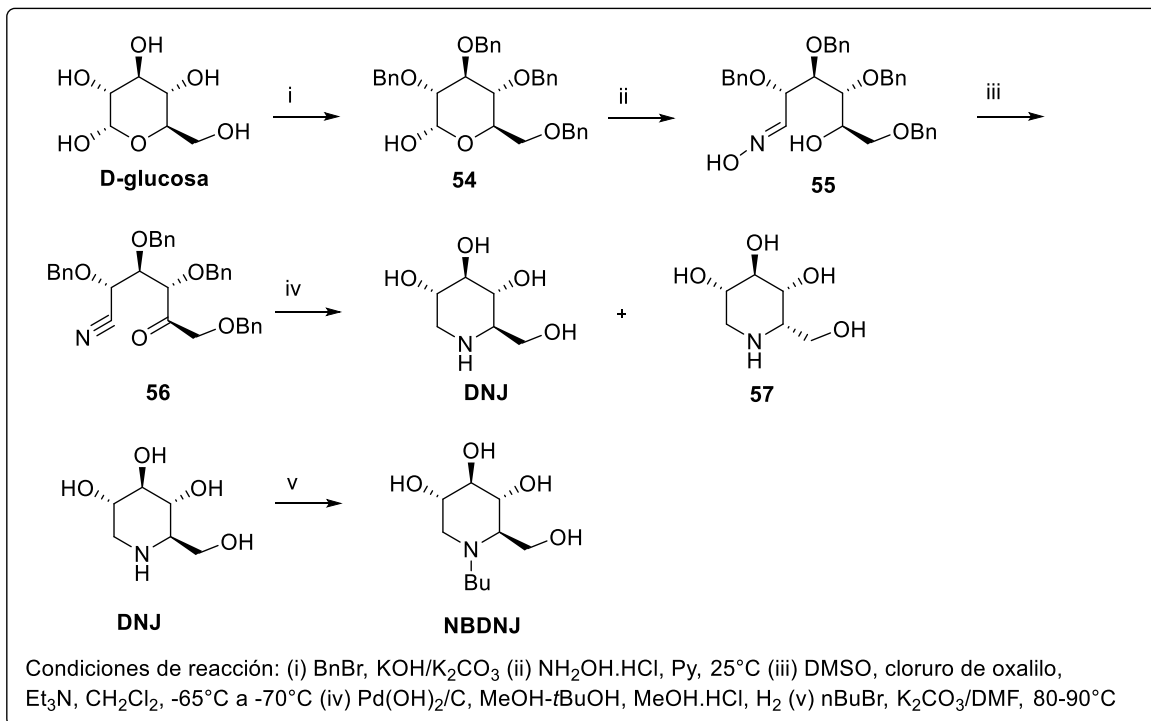
Esquema 9. Síntesis propuesta por Dumas en la que **45** es un análogo de **DNJ**

En 2014 Singh²⁶ sintetiza varios iminoazúcares, entre ellos **DNJ** y **DMJ** a partir del derivado **47** del aldehído de Garner **46**. Después de una epoxidación de **49**, seguida de una serie de protecciones y desprotecciones, se obtienen los diastereoisómeros **52** y **53** en relación 95:5, ambos son desprotegidos bajo condiciones ácidas y reductivas para obtener **DMJ** y **DNJ** con rendimientos globales de 29% y 2% respectivamente. (Esquema 10)



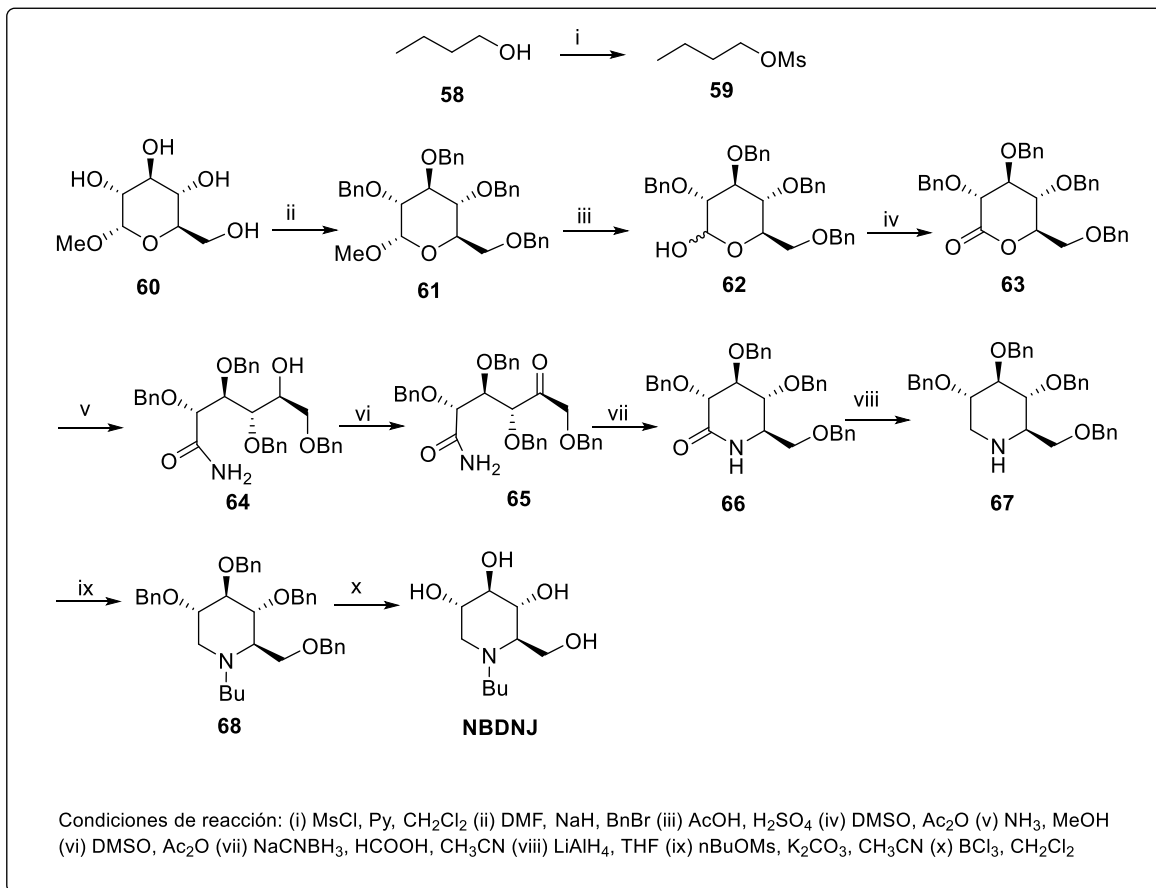
Esquema 10. Ruta sintética propuesta por Singh para la obtención de **DMJ** y **DNJ**

Khobare²⁷ en 2016 publica la síntesis de **DNJ** y **NBDNJ** a partir del derivado tetrabencilado de la D-glucosa **54**. Las reacciones clave son obtención de la oxima **55** para obtener el 5-oxo-,2,3,4,6-tetrabenciloxihexanonitrilo **56** y la reducción para obtener la amina, misma que interacciona intramolecular con el carbonilo en C5 dando la mezcla de diastereoisómeros **DNJ** y **57** en una relación 1.2:1 y con un rendimiento del 95%. **DNJ** es tratada con un haluro de alquilo para obtener **NBDNJ** (miglustat) con un rendimiento del 76%. (Esquema 11)



Esquema 11. Síntesis total de **DNJ** y **NBDNJ** propuesta por Khobare.

En 2017 Wang²⁸ reporta la síntesis total de **NBDNJ** partiendo desde el compuesto comercial **60**. El paso clave es la alquilación de **67** con metansulfonato de n-butilo **59**, la posterior desbencilación del intermediario **68** da **NBDNJ** tras 10 etapas de reacción con un rendimiento de 92%. (Esquema 12)



Esquema 12. Síntesis total de **NBDNJ** propuesta por Wang

Objetivos:

Objetivo general:

Síntesis de la Homo-deoxinorjirimicina (HDNJ) y deoxinorjirimicina (DNJ) a partir de la δ -lactona 7,3-LXF.

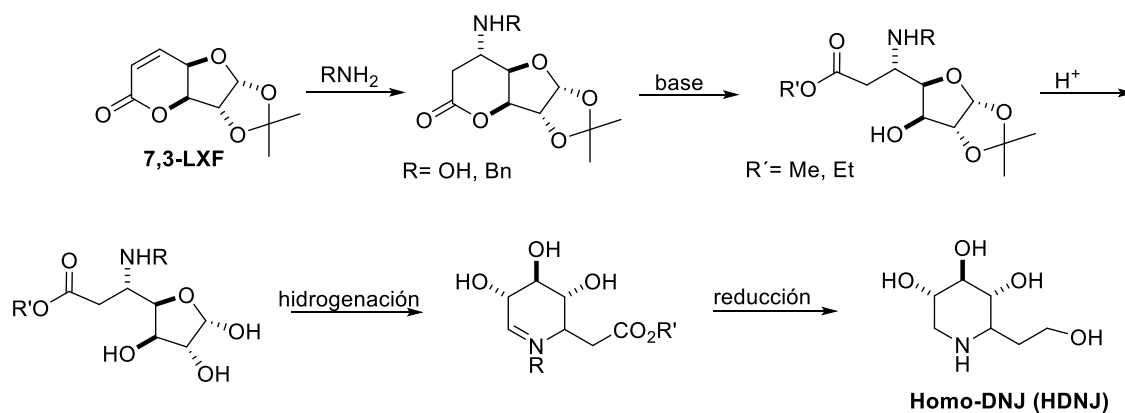
Objetivos particulares:

- Estudiar la reactividad de la lactona 7,3-LXF frente a especies nitrogenadas como alquilaminas e hidroxilaminas.
- Encontrar la metodología adecuada para realizar la adición selectiva de aminas en la posición beta de la lactona o bien en el C8.

Metodología:

La ruta sintética propuesta para obtener homo-deoxinorjirimicina. Esquema 13

- Sintetizar la lactona 7,3-LXF.
- Realizar una adición de Michael de alquilaminas o hidroxilamina en la posición β al carbonilo de la lactona 7,3-LXF.
- Hidrolizar el anillo de la lactona en condiciones básicas.
- Desproteger el diol del anillo del furano bajo condiciones acidas.
- Hidrogenar la molécula para desbencilar el grupo amino y finalmente ciclar la molécula.
- Reducir el grupo carboxilo.

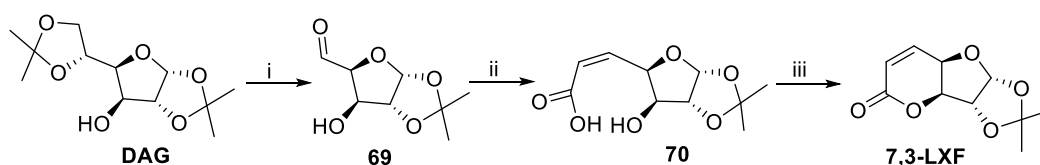


Esquema 13. Ruta sintética propuesta para la síntesis de Homo-DNJ

Discusión de resultados:

SÍNTESIS DE LACTONA 7,3-LXF

El *Quirón* **7,3-LXF** posee centros estereogénicos definidos que no serán perturbados en la síntesis y que corresponden a los centros estereogénicos de la molécula objetivo. Así, nuestra búsqueda por la homo-DNJ comenzó con la síntesis de lactona **7,3-LXF** en tres pasos a partir de **DAG**, la cual se sometió a una secuencia de reacciones, la hidrólisis en medio ácido del acetonido en C5 y C6, la oxidación con peryodato de sodio para romper el enlace C5-C6 y dar en un solo paso el aldehído **69**, posteriormente **69** se hizo reaccionar con un iluro de fosforo derivado del bromoacetato de metilo para formar la olefina **70**. Una ciclación intramolecular de **70** promovida por la DCC nos permite acceder a la lactona **7,3-LXF** con rendimientos del 80%. (Esquema 14)



Condiciones de reacción: (i) EtOH, H₂O, HCl (70:29:1), ta, NaHCO₃ sol (pH=7), NaIO₄, ta (ii) EtOH, H₂O (40:60), Br⁺[PPh₃CH₂CO₂CH₂CH₃], KOH, ta, HCl sol (pH=3), ta (iii) DCC, CH₂Cl₂ anh, ta

Esquema 14. Síntesis del versátil *Quirón* 7,3-LXF

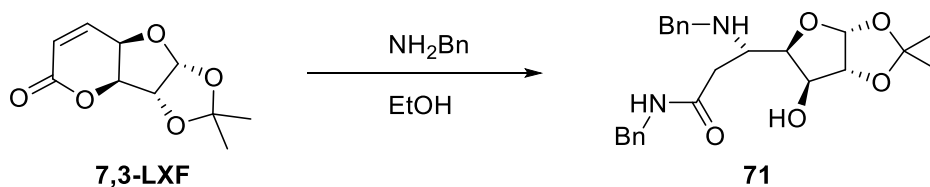
Reactividad del anillo de la lactona frente a nucleófilos nitrogenados: Adición de Michael de alquilaminas a la lactona 7,3-LXF

SÍNTESIS DE LA HOMO-DEOXINORJIRIMICINA (HDNJ)

Para alcanzar nuestro objetivo, la formación de un enlace C-N en posición β al carbonilo del ciclo de lactona es necesaria para la síntesis de iminoazúcares. Este tipo de adición conjugada que implica el uso de nucleófilos centrados en nitrógeno son llamadas reacciones aza-Michael, las cuales requieren de un nucleófilo nitrogenado o donador de Michael como aminas, amidas, oximas, etc. y aceptores de Michael como aldehídos, cetonas, ésteres, conjugados²⁹

En nuestro caso la lactona **7,3-LXF** fungirá como aceptor de Michael y los nucleófilos NH_2Bn , $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, $\text{NH}_2\text{OBn}\cdot\text{HCl}$ como donadores de Michael.

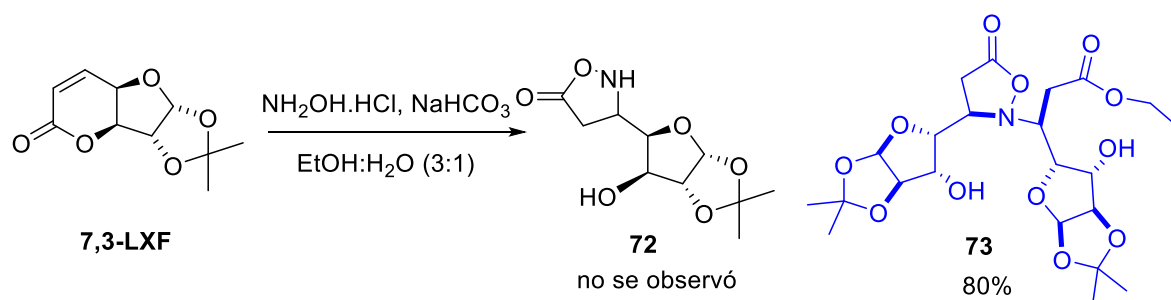
El primer intento de una adición aza-Michael fue usando la lactona **7,3-LXF** y NH_2Bn en EtOH, bajo estas condiciones se esperaba la adición de la bencilamina en el carbono beta de la lactona, sin embargo, obtuvimos el producto de una adición sobre el carbono beta y sustitución nucleofílica sobre el carbonilo de la lactona, formando una amida para dar **71**. (Esquema 15)



Esquema 15. Doble ataque nucleofílico de la bencilamina a **7,3-LXF**

Cuando una hidroxilamina reacciona con δ lactonas α,β -insaturadas se logra la adición aza-Michael seguido de la ciclación para formar isoxazolidinonas.³⁰ Por tal razón, esperando no formar la amida, se decidió probar las adiciones de Michael del $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ a la lactona **7,3-LXF**.

Para llevar a cabo la adición, el clorhidrato de hidroxilamina se neutralizó con una solución de NaHCO_3 a un pH=7 para liberar la hidroxilamina, luego se agregó por goteo la lactona **7,3-LXF** disuelta en EtOH. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, se mantuvo en agitación por el lapso de 1 h, esperándose la formación de la isoxazolidinona **72**, sin embargo, en su lugar se obtuvo el producto de doble adición aza-Michael **73**. (Esquema 16)



Esquema 16. Formación del sistema isoxazolidinona y doble adición de Michael

El producto **73** resultó ser un sólido blanco cristalino, por lo que pudimos realizar sus estudios de difracción de rayos X, (Figura 6) esto nos ayudó a visualizar su estructura. Si bien **73** no es el producto deseado nos confirmó que el primer paso de la reacción es la adición aza-Michael a la lactona y la posterior ciclación entre el oxígeno de la hidroxilamina y el carbonilo de la lactona para formar una isoxazolidinona. Sin embargo, se observa la adición a una segunda molécula de lactona **7,3-LXF** la cual a su vez sufre una transesterificación, abriendo el anillo de la lactona formando un éster, esto debido a la presencia del etanol.

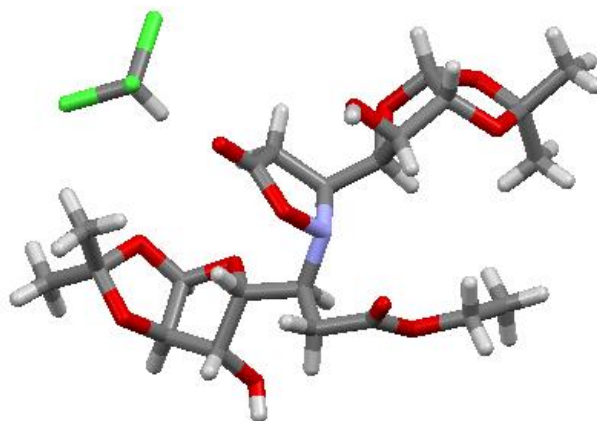


Figura 6. Estructura de rayos X de **73**

La estructura de rayos X de **73** resulta interesante en relación a la cristalografía, ya que quien induce la cristalización es la presencia de una molécula de cloroformo.

Además, estos son compuestos del tipo Amadori, su relevancia radica en su importancia como potenciales antioxidantes naturales, saborizantes y aromatizantes de comida procesada.³¹ (Figura 7)

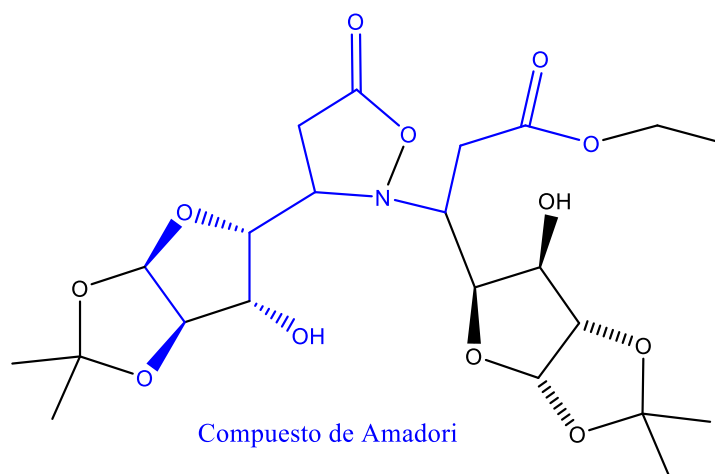


Figura 7. Compuesto de Amadori

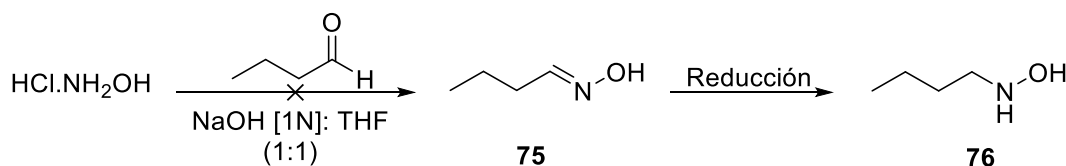
Debido a los resultados obtenidos llegamos a la conclusión de que una forma de evitar la doble adición sería realizar una *N*-alquilación de la hidroxilamina, lo que a su vez nos llevaría a obtener isoxazolidinonas *N*-sustituidas, éstos sustratos *N*-alquilados nos permitirían acceder a iminoazúcares *N*-alquilados como homo-*N*-butil-deoxinorjirimicina **HNBDNJ**.

Nuestra primera propuesta para obtener la *N*-butil hidroxilamina **74**, fue la alquilación directa de la hidroxilamina haciendo reaccionar $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ y $n\text{BuBr}$, (Tabla 1) sin embargo, tras varios ensayos variando condiciones de reacción, siempre recuperamos la materia prima.

Tabla 1. Alquilación de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$

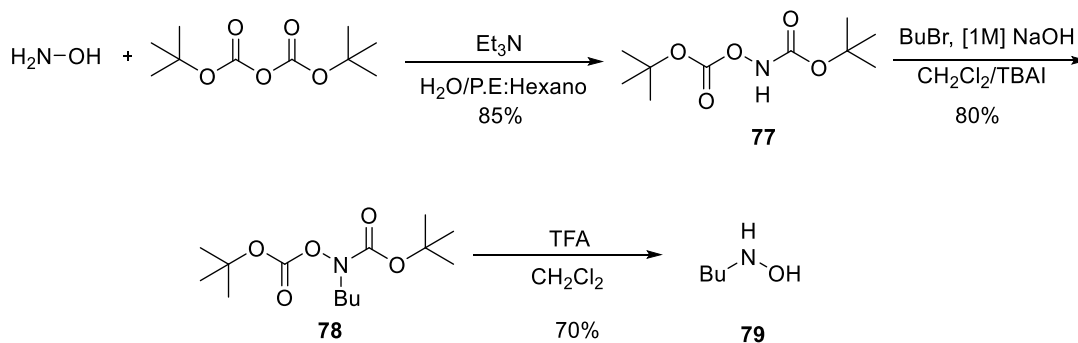
$\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl} \xrightarrow{n\text{BuBr, Base}} n\text{BuNHOH}$ 74				
Experimento	Base	Disolvente	Tiempo (h)	Producto
1	NaHCO ₃ 3 eq	THF:H ₂ O	1	Materia prima
2		CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O	6	
3		EtOH:H ₂ O	12	
4	NaOH 3 eq	THF:H ₂ O	1	
5		CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O	6	
6		EtOH:H ₂ O	12	
7	Na ₂ CO ₃ 3 eq	THF:H ₂ O	1	
8		CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O	6	
9		EtOH:H ₂ O	12	

Otra forma de obtener la hidroxilamina *N*-alquilada consiste en la formación de la oxima **75** seguida de una reducción que nos llevaría a **76**. De esta manera se hizo reaccionar butanal con $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ en NaOH [1 M] de acuerdo con las condiciones reportadas por Lee³², sin embargo, **75** no fue aislado. (Esquema 17)



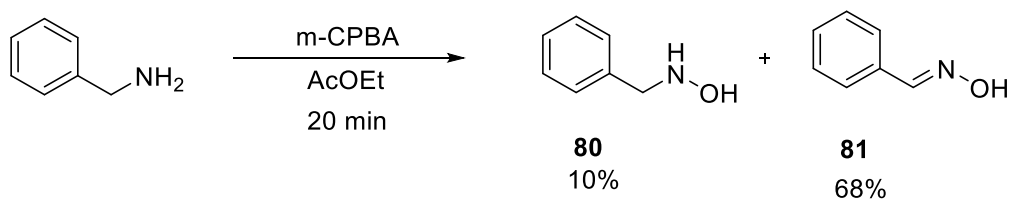
Esquema 17. Estrategia para la síntesis de *N*-butil hidroxilamina

Para la obtención de *N*-alquil hidroxilaminas, Staszak propone proteger tanto al grupo amino como el hidroxilo con diterbutildicarbonato y posteriormente llevar a cabo una alquilación con un haluro de alquilo.³³ Por consiguiente, se trató $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ con Boc_2O y Et_3N en una mezcla de Éter de petróleo:Hexano (5:1) a 0°C durante 6 h, luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación por 12 h obteniendo la hidroxilamina *N* y *O* protegida **77** con rendimientos del 85%. Posteriormente llevamos a cabo la alquilación utilizando *n*BuBr y TBAI en CH_2Cl_2 bajo condiciones básicas, la reacción se mantuvo en agitación por 12 h a temperatura ambiente para obtener la amina terciaria **78** con un rendimiento del 80%, por último, llevamos a cabo la desprotección usando TFA en CH_2Cl_2 a 0°C por 18 h, aislando **79** con un rendimiento del 70%. (Esquema 18)



Esquema 18. Obtención de **79** utilizando la metodología de Staszak

Otra forma de obtener *N*-alquilhidroxilaminas es a partir de oximas, en 2016 Patil et al³⁴ reporta un protocolo para la obtención de oximas a partir de la oxidación de alquilaminas con *m*-CPBA, cuyo intermediario de reacción es la alquilhidroxilamina. Por consiguiente, llevamos a cabo la oxidación de la bencilamina en presencia de 1 eq de *m*-CPBA, con la finalidad de no realizar una doble oxidación y solo obtener la *N*-bencilhidroxilamina **80**, sin embargo, obtuvimos **80** con un rendimiento del 10% más la oxima **81** como producto mayoritario. (Esquema 19)



Esquema 19. Obtención de **80** siguiendo el protocolo de Patil.

Con las hidroxilaminas *N*-sustituidas, probamos la adición aza Michael de **79** sobre la lactona **7,3-LXF** para obtener las isoxazolidinonas *N*-sustituidas correspondientes. (Tabla 2)

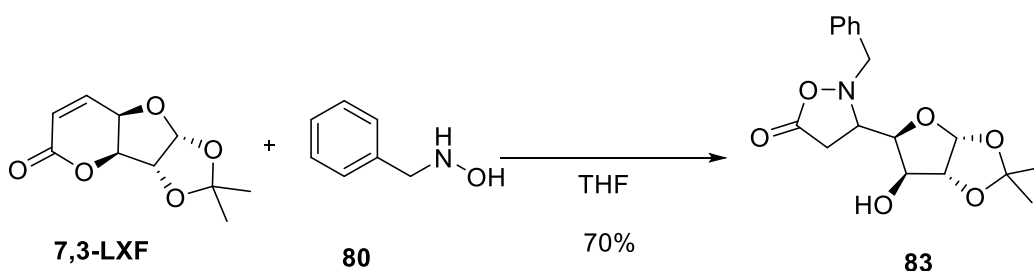
Siguiendo nuestro protocolo a una solución de hidroxilamina **79** en EtOH le adicionamos la delta lactona **7,3-LXF** disuelta en EtOH, la reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente y se siguió por CCF, después de 12 h de reacción no se observaron cambios, recuperamos la materia prima. Con la finalidad de variar el pH agregamos NaHCO_3 , de esta manera logramos obtener **82** aunque en bajos rendimientos (Exp 2-4), por lo que optamos por cambiar el disolvente, así con CH_2Cl_2 logramos aumentar el rendimiento hasta 50%. Sin embargo, el mejor resultado lo obtuvimos tratando **79** con solución de NaHCO_3 y agregando **7,3-LXF** disuelta en THF, después de 12 h de reacción se obtuvo la isoxazolidinona **82** en rendimientos del 70%.

Tabla 2. Adición de *N*-butilhidroxilamina sobre **7,3-LXF**

 7,3-LXF + 79 → 82			
Experimento	Disolvente	Tiempo (h)	Producto (Rend%)
1	EtOH	12	7,3-LXF
2	EtOH:H ₂ O	1	7,3-LXF
3		6	82 (20%) ^a
4		12	82 (40%) ^a
5	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O	6	82 (30%) ^a
6		12	82 (50%) ^a

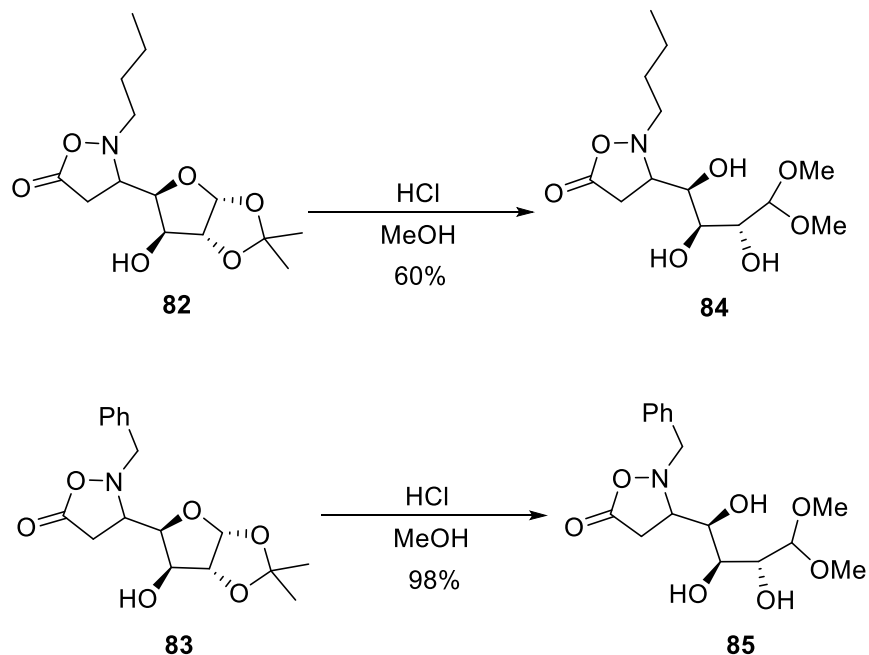
7	THF:H ₂ O	12	82 (70%) ^a
---	----------------------	----	------------------------------

Llevamos a cabo la adición de la *N*-bencilhidroxilamina **80** con **7,3-LXF** bajo las condiciones estandarizadas, **80** se disolvió en una solución de THF a la cual se le agregó **7,3-LXF** disuelta en THF por goteo a la reacción, después de 12 h de reacción, la isoxazolidinona **83** fue aislada con rendimientos moderados del 70%. (Esquema 20)



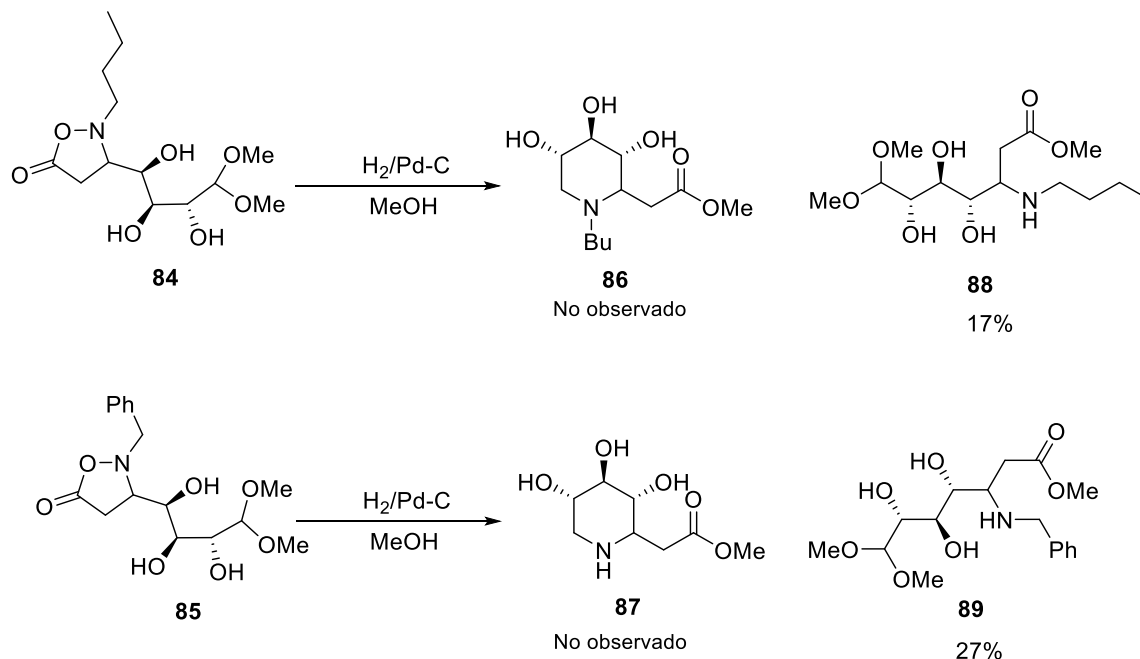
Esquema 20. Síntesis de la *N*-bencilisoxazolidinona **83**

Una vez que logramos la adición del amino en posición beta de la lactona a través de la formación de la isoxazolidinona, el siguiente paso en nuestra ruta sintética fue la hidrólisis del acetonido en las isoxazolidinonas **82** y **83**, nos dimos a la tarea de buscar las condiciones de hidrólisis adecuadas para obtener los dioles **84** y **85** respectivamente. Nuestras pruebas comenzaron hidrolizando **82** bajo condiciones clásicas de ácido trifluoroacético en agua (TFA:H₂O, 2:1) a temperatura ambiente por 2 h, sin embargo, el diol **84** no fue aislado. Variando condiciones, usamos HCl al 10% en MeOH para disolver **82**, después de 12 h en agitación se logró aislar **84** en rendimientos del 60%. Las mismas condiciones fueron usadas para **83** obteniendo el diol **85** en rendimientos del 98%. (Esquema 21)



Esquema 21. Síntesis de los dioles **84** y **85**

Debido a la alta polaridad de los compuestos **84** y **85**, decidimos llevar a cabo la reducción de éstos sin purificar para lograr la ruptura del enlace N-O de las isoxazolidinonas, mediante una hidrogenación catalítica utilizando paladio sobre carbono como catalizador en metanol por 18 h, bajo estas condiciones también lograríamos la *N*-desbencilación de **85**. Dicha hidrogenolisis de los compuestos **84** y **85** nos llevaría a las piperidinas polihidroxiladas **86** y **87** respectivamente, las cuales no se observaron en los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , pero sí los precursores avanzados **88** y **89** en rendimientos del 17 y 27% respectivamente. (Esquema 22)

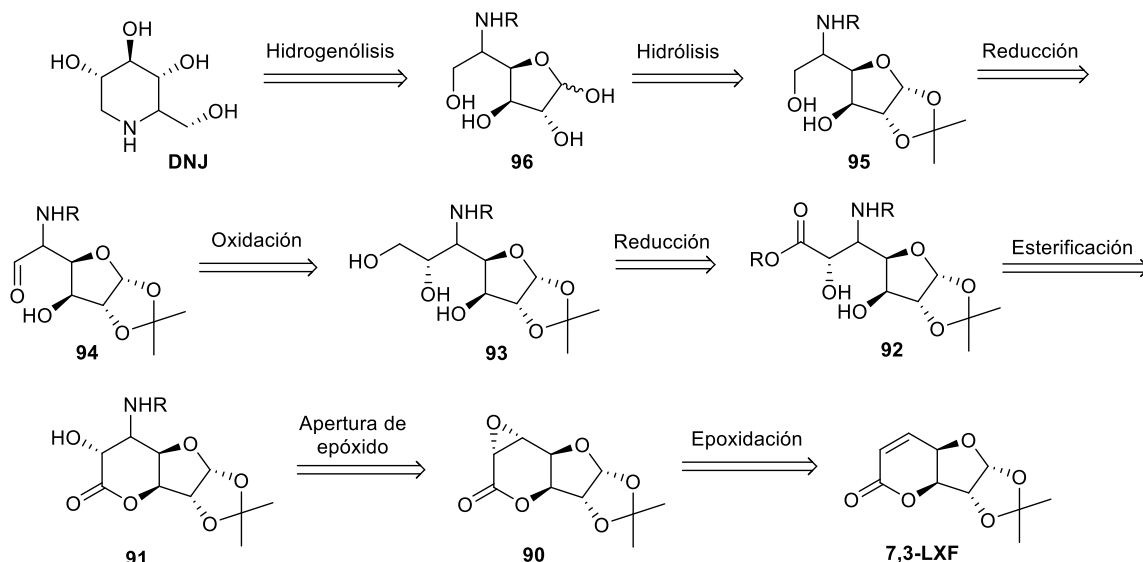


Esquema 22. Hidrogenólisis de **84** y **85**

Epoxidación del doble enlace de la lactona 7,3-LXF

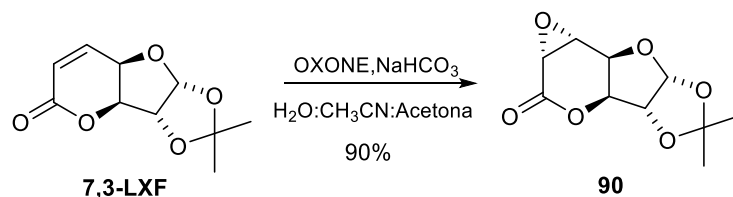
SÍNTESIS DE LA DEOXINORJIRIMICINA (DNJ)

Por otro lado realizamos experimentos que nos conducirían a la síntesis de deoxinorjirimicina **DNJ**, para ello era necesario un grupo hidroxilo alfa al carbonilo para llevar a cabo una ruptura oxidativa C-C, que nos daría el esqueleto carbonado con el número de carbonos exacto, llevamos a cabo la epoxidación del doble enlace de **7,3-LXF**, el cual sería sujeto a la apertura selectiva mediante la adición de la bencilamina, y nos daría un carbonilo alfa hidroxilado, mismo que podría someterse a una ruptura oxidativa del enlace CO-COH, dejando la estructura carbonada de la **DNJ**. (Esquema 18)



Esquema 18. Ruta retrosintética para la obtención de **DNJ** a partir de **7,3-LXF**

La obtención del epóxido **90** se llevó a cabo disolviendo **7,3-LXF** en un sistema 1:2:1 ($\text{H}_2\text{O}:\text{CH}_3\text{CN}:\text{Acetona}$) y OXONE como agente oxidante. A la mezcla se le agregó solución de NaHCO_3 (15 mL) y al cabo de 20 min se obtuvo un solo producto, **90** con rendimientos del 90%. (Esquema 19)



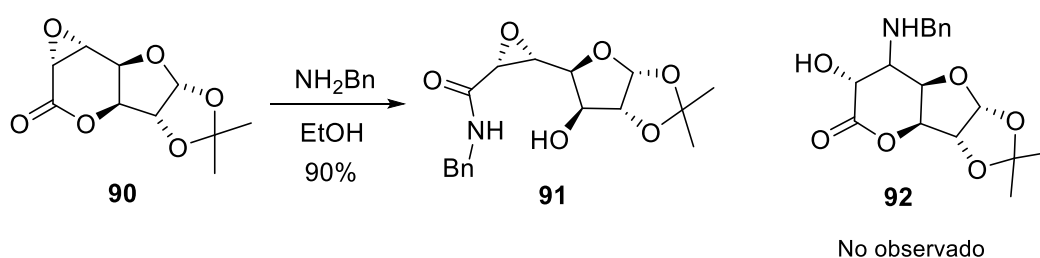
Esquema 19. Epoxidación de **7,3-LXF** para obtener **90**

El compuesto **90** es un sólido cristalino, al cual se le pudieron realizar estudios de difracción de rayos X, pudimos determinar que la reacción es estereoselectiva y el epóxido se encuentra *trans* al ciclo de furano de **7,3-LXF**. (Figura 8)



Figura 8. Estructura de rayos X de **90**

Posteriormente, llevamos a cabo la adición de la bencilamina sobre el carbono beta del compuesto **90**, la reacción se llevó a cabo en etanol a temperatura ambiente, con la finalidad de abrir selectivamente el epóxido, sin embargo, la adición de la bencilamina a **90**, fue en el carbonilo de la lactona para dar el producto de sustitución **91** y no el esperado producto de adición con la apertura del epóxido **92**. (Esquema 20)



Esquema 20. Apertura del epóxido **90** con NH_2Bn

El compuesto **91** se logró cristalizar y pudimos realizar su análisis de difracción de rayos X, pudimos así observar que se conserva el epóxido en posición *trans* al ciclo de furano y la formación de la amida. (Figura 9)

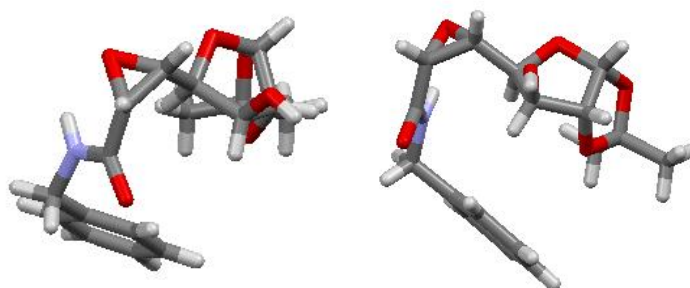
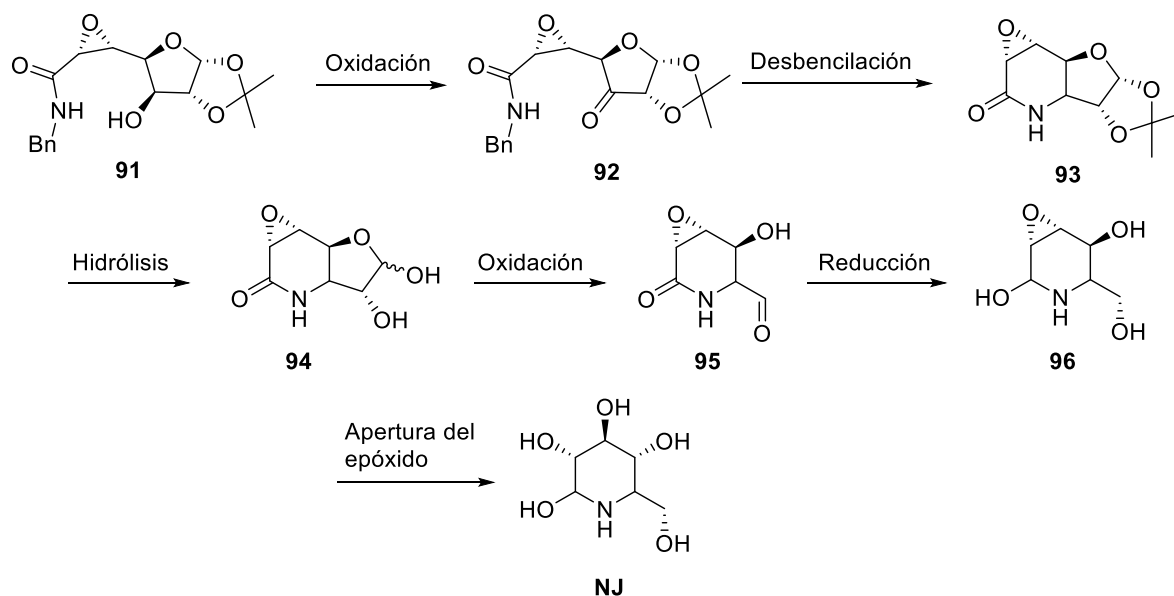


Figura 9. Estructura de rayos X de **91**

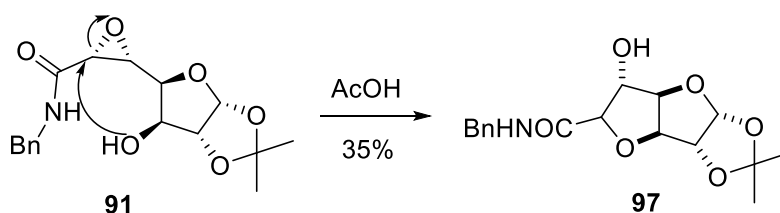
El compuesto **91** nos da otra opción para la síntesis de la **NJ**, por lo que proponemos que la formación del anillo piperidinico podría proceder de una ciclación intramolecular y desbencilación, seguida de una secuencial hidrólisis, ruptura oxidativa C-C, reducción y apertura del epóxido para formar el diol, completando así la estructura de la **NJ**. (Esquema 21)



Esquema 21. Ruta sintética propuesta para la **NJ** a partir de **91**

Los intentos por llevar a cabo la ciclación intramolecular bajo condiciones oxidantes no tuvo éxito, por lo que optamos por la ciclación bajo condiciones ácidas,

empezamos probando con ácido acético a temperatura ambiente, con lo que se logró una ciclación intramolecular, pero no del anillo piperidinico, sino por la formación de un nuevo anillo de furano, resultado del ataque del alcohol en C3 al carbono alfa de la amida. (Esquema 22)



Esquema 22. Rearreglo de **91** en medio ácido

Este tipo de derivados bicíclicos son potenciales intermediarios sintéticos como lo es el caso del isorbide, el cual ha sido aplicado para la síntesis de biopolímeros, o como auxiliar quiral.³⁵ (Figura 10)

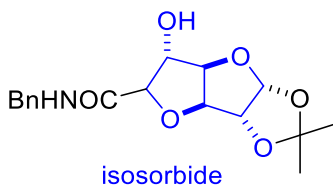
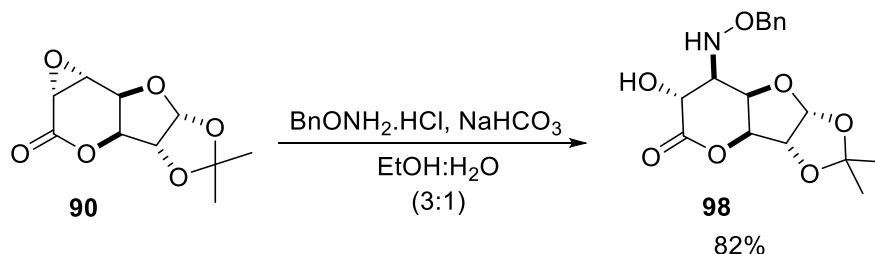


Figura 10. Sistema isorbide presente en **97**

Otra prueba realizada para llevar a cabo la apertura del epóxido, fue la adición del clorhidrato de *O*-bencilhidroxilamina (obtenida siguiendo la metodología reportada por Bonaccorsi)³⁶ a **90** para la apertura selectiva del epóxido. Para ello, primero adicionamos NaHCO₃ a BnONH₂•HCl en una solución acuosa para llevarla a un pH=7, después adicionamos una solución de **90** en etanol, la reacción se mantuvo

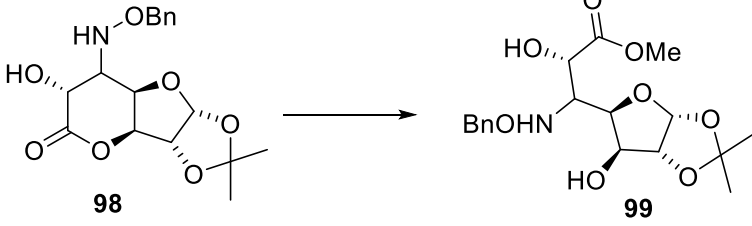
en agitación a temperatura ambiente durante una hora, logrando la adición en C4 y apertura regioselectiva del epóxido para dar **98** con un rendimiento del 82%. (Esquema 23)



Esquema 23. Apertura del epóxido **90** con $\text{BnONH}_2 \cdot \text{HCl}$

El siguiente paso fue someter a **98** a la apertura del anillo de la lactona mediante una transesterificación para obtener **99** bajo condiciones básicas a temperatura ambiente, sin embargo, se recuperó siempre la materia prima. Tabla 1

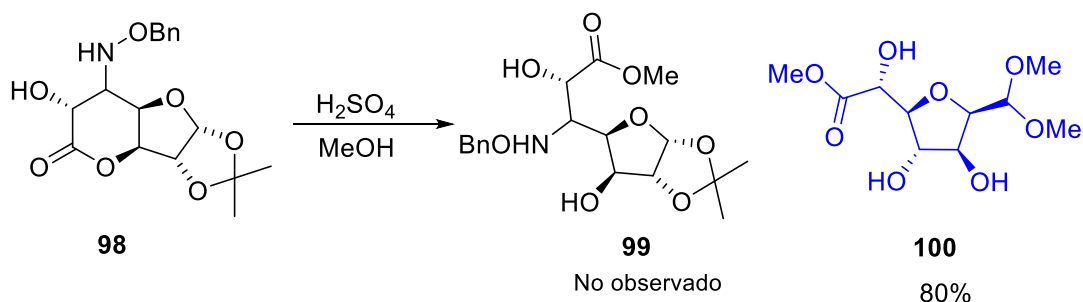
Tabla 3. Transesterificación de **98** bajo condiciones básicas.

			
Experimento	Base	Tiempo (h)	Producto
1 ^a	Na_2CO_3	12	98
2 ^a			
3 ^a			
4 ^a	KOH	12	98
5 ^a	NaOH	12	98
6 ^a		18	
7 ^a		24	

8 ^a		48	
9 ^a	Na(OAc) ₂	12	98
10 ^a		24	
11 ^a	DBU	1	Descompone
12 ^b	NaOMe	12	98

la reacción se llevó a cabo en ^a MeOH, ^b THF_{seco}

Realizamos la apertura del anillo de la lactona de **98** bajo condiciones ácidas, para lo cual se disolvió **98** en MeOH y se agregaron 7 equivalentes de H₂SO₄, la reacción se dejó en agitación y la temperatura fue incrementada a 50°C, así se mantuvo por un lapso de 1 h. El producto de transesterificación **99** no se observó y en su lugar **100** fue obtenido con rendimientos del 80%. (Esquema 24)



Esquema 24. Apertura del anillo de **7,3-LXF** para la obtención de **100**

El compuesto **100** es un sólido cristalino al cual le realizamos su estudio por difracción de rayos X, dejando ver su estructura. (Figura 10)

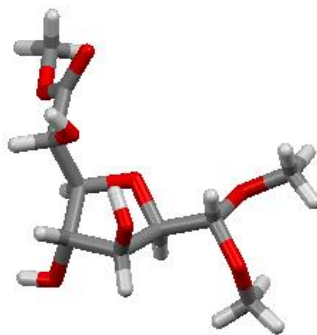
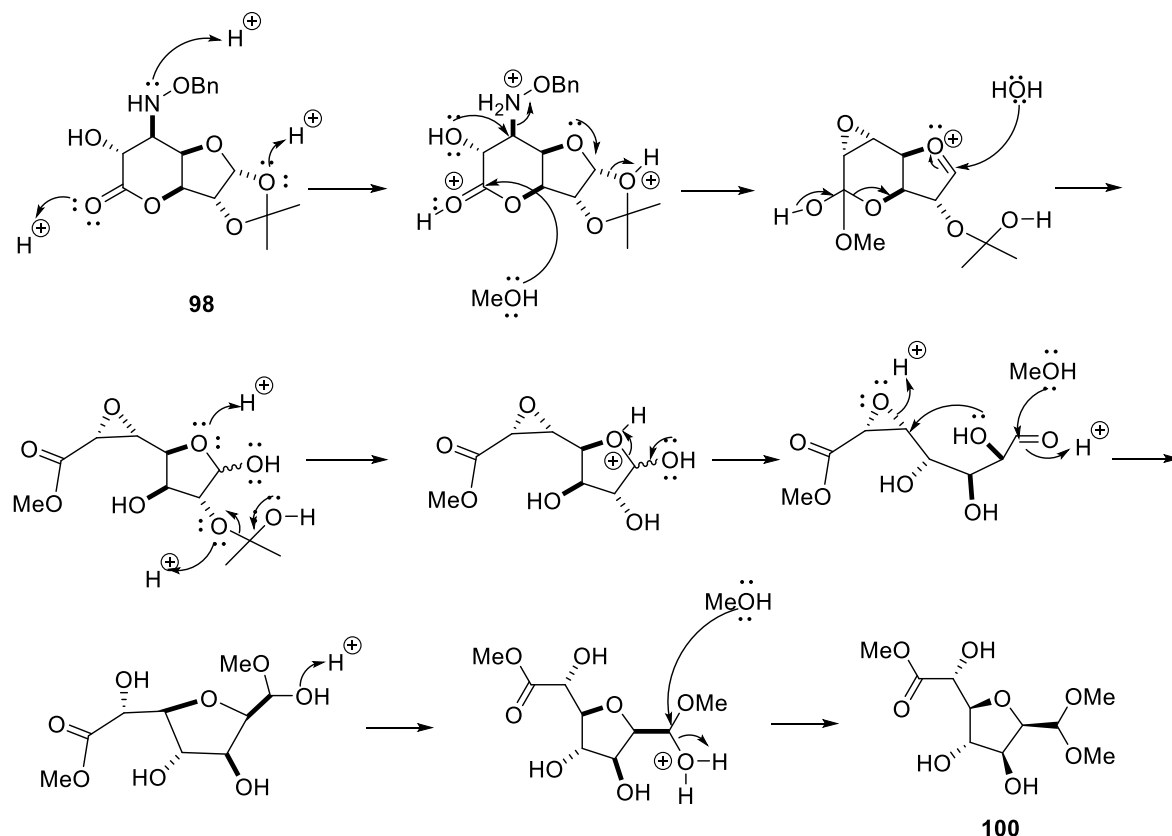


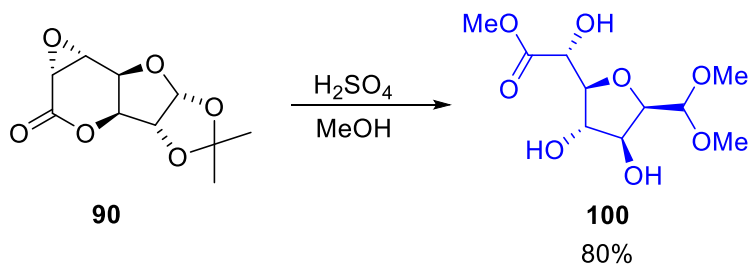
Figura 10. Estructura de difracción de rayos X de **100**

Por lo que proponemos el siguiente mecanismo (Esquema 25): el grupo amino es protonado en el medio ácido volviéndose un buen grupo saliente, de manera que es atacado por el alcohol alfa al carbonilo, regresando al epóxido, posteriormente se hidroliza el acetal eliminando el isopropilideno, dejando un carbonilo de aldehído en cual bajo las condiciones de reacción fácilmente forma un acetal, mientras el epóxido protonado es atacado por el alcohol de la posición alfa al acetal, dando como resultado **100**.



Esquema 25. Mecanismo propuesto para la obtención de **100**

Para corroborar nuestra propuesta llevamos a cabo la reacción del epóxido **90** bajo las mismas condiciones, ácido sulfúrico en metanol y calentamiento a 50°C, llegando al mismo compuesto **100**. (Esquema 26)



Esquema 26. Obtención de **100** a partir de **90**

Este compuesto resulta de gran importancia como unidad estructural para la síntesis de oligómeros de carbohidratos y aminoácidos (carbopeptoides)^{37,38} los cuales tienen la habilidad de mimetizar las conformaciones de biopolímeros naturales, esto impactará en la formación del producto natural, que presenta alta afinidad y especificidad por un objetivo como tejido, célula, así como modular tanto el mecanismo, como las propiedades in vivo, por tanto nos ofrece una estrategia viable para producir nuevas entidades químicas con mejoras en propiedades farmacológicas y actividades biológicas.

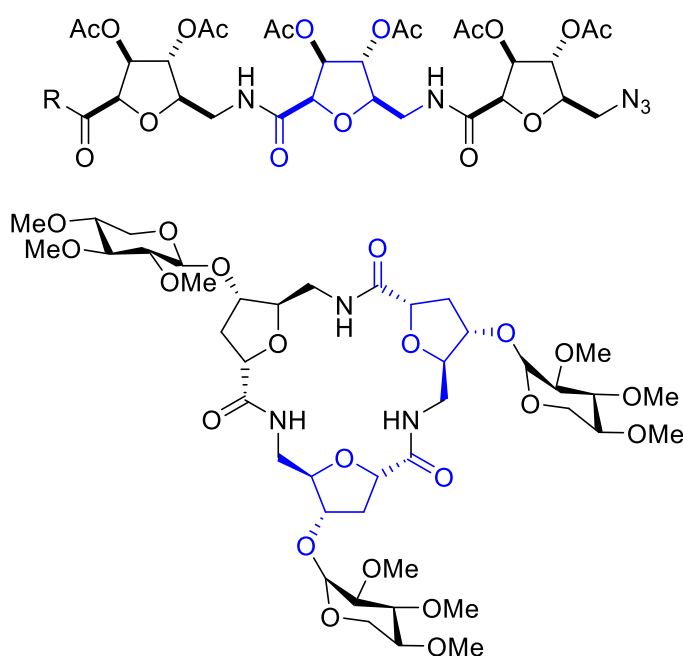
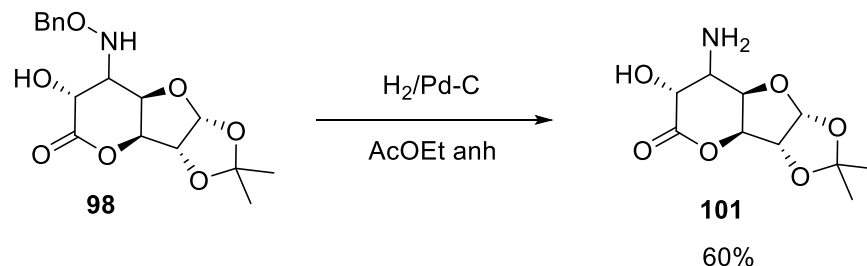


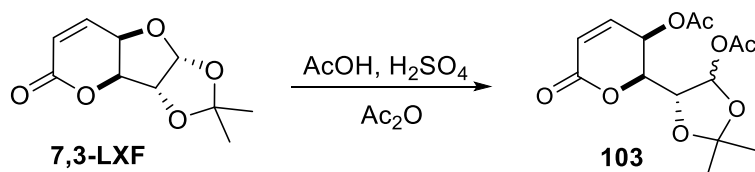
Figura 11. Carbopeptoide

Por lo tanto, intentamos realizar primero la hidrogenación de **98** para desbencilar el grupo amino, para ello **98** se disolvió en AcOEt anhidro y se agregó el 10% en peso de Pd/C. La reacción se hizo bajo atmósfera de H₂ a 100 psi por 48 h para dar el aminoalcohol **101** con rendimientos del 60%. (Esquema 27)



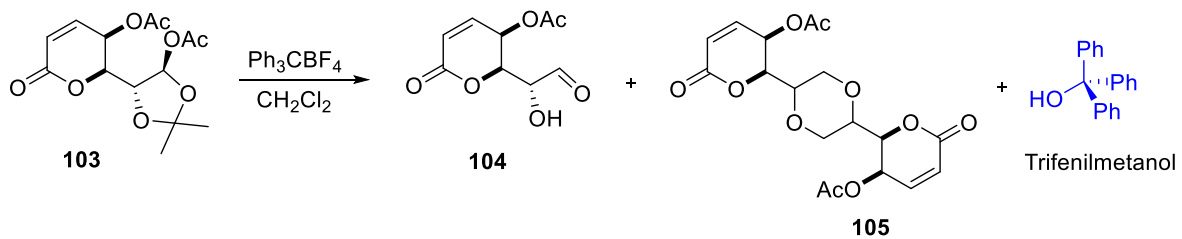
Esquema 27. Hidrogenación de **98** para dar el aminoalcohol **101**

Los intentos por llevar a cabo la hidrólisis del isopropilideno y lactona **101**, no dieron resultados utilizando medios ácidos como sulfúrico y acético. Por lo que decidimos probar con el trytil fluoroborato (Ph_3CBF_4), ya que ha sido utilizado ampliamente como reactivo para desproteger acetales,³⁹ sin embargo, utilizamos al compuesto diacetilado **103** como materia prima para establecer las condiciones de reacción, ya que es más fácil de obtener. El compuesto **103** a su vez, fue obtenido a partir de la lactona **7,3-LXF** tras someterla a una mezcla ácida compuesta por Ac_2O , AcOH y H_2SO_4 a cero centígrados en agitación por 2.5 h. (Esquema 28)



Esquema 28. Doble acetilación de **7,3-LXF**

La hidrólisis se lleva a cabo, dando como productos de reacción el aldehído **104** (trazas) y el dímero **105** como producto mayoritario, como subproducto el trifenilmetanol, (Esquema 29) el cual formó cristales muy bien definidos por lo que llevamos a cabo su estudio de rayos X, encontrándose en el cristal interacciones intermoleculares por puentes de hidrógeno entre los grupos hidroxilo, esto le confiere al cristal cierta asimetría interna lo que resultó ser un tema tan interesante en la cristalografía, que fue publicable⁴⁰.



Esquema 29. Hidrolisis del acetonido de **103**, producción de trifenilmetanol

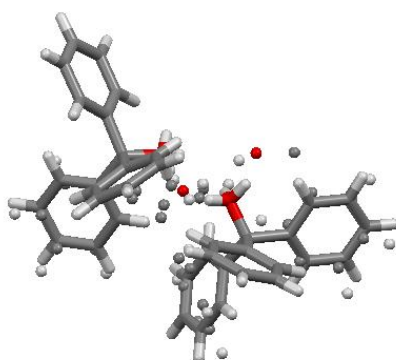


Figura 12. Trifenilmetanol

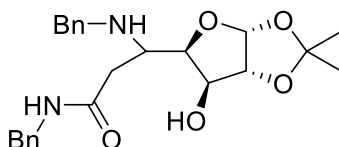
Conclusiones:

Las estrategias que hemos desarrollado en este trabajo nos llevan a concluir lo siguiente:

- Se obtuvieron los intermediarios en la síntesis de compuestos con actividad biológica potencial
 - i) **73** un compuesto tipo Amadori
 - ii) **97** compuesto similar al isosorbide
 - iii) **100** unidad estructural en la síntesis de biopolímeros
 - iv) Trifenilmetanol cuyo estudio de difracción de rayos X mostró poseer una simetría interna.
- Se obtuvieron los compuestos **88** y **89** quedándonos a dos pasos de la síntesis de homo-deoxinorjirimicina (**HDNJ**) y homo-*N*-butil-deoxinorjirimicina (**HNBDNJ**) respectivamente.
- De manera análoga llegamos a la obtención de **91** y **98** a dos pasos de la obtención de nojirimicina (**NJ**) a partir de **91** y deoxinorjirimicina (**DNJ**).
- Quedando demostrada una vez más la versatilidad del Quirón **7,3-LXF**

Parte experimental:

Síntesis de *N*-bencil-3-(bencilamino)-3-((3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il) propanamida (**71**).



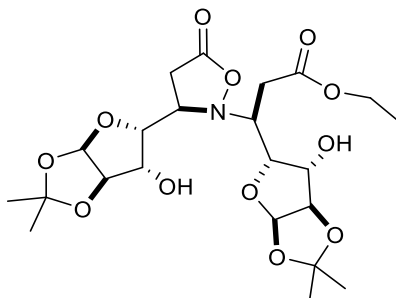
A una solución de **7,3-LXF** (0.214 g; 1 mmol) en EtOH (3 mL) se adicionó por goteo NH_2Bn durante 10 s (0.11 mL; 1 mmol) y se dejó en agitación a ta. La reacción se siguió por CCF y se observó que después de 1 h **7,3-LXF** desapareció. Posteriormente el disolvente se evaporó dando un aceite amarillo que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:3) obteniendo 0.263 g (60%) de un aceite ligeramente amarillo.

Aceite ligeramente amarillo, $R_f = 0.7$ (Hexano: acetato de etilo, 1:3)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 1.28$ (s, 3H), 1.38(s, 3H), 2.49 (dd, $J = 14, 8.5$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 14.25, 3.5$ Hz, 1H), 3.68-3.667 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.35 (dd, $J = 14.5, 5$ Hz, 1H), 4.45(d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.50(dd, $J = 5.5, 14.75$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 10H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 26.12, 26.93, 38.40, 43.63, 50.65, 54.53, 76.7, 78.84, 85.89, 104.80, 111.59, 127.57, 127.61, 127.91, 128.37, 128.57, 128.69, 128.77, 137.94, 138.41, 170.41.

Síntesis de (S)-3-((3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro [2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-3-((R)-3-((3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro [2,3-d][1,3]dioxol-5-yl)-5-oxoisoxazolidin-2-il)propanoato de etilo (**73**)



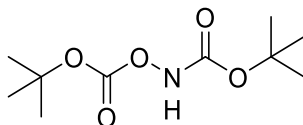
Una solución de $\text{HCl.NH}_2\text{OH}$ (0.0085 g; 0.025 mmol), en H_2O (1 mL), se neutralizó con solución de NaHCO_3 (pH=7), después de 10 min se añadió **7,3-LXF** (0.05 g; 0.23 mmol) disuelto en EtOH (3 mL) por goteo durante 30 s y se dejó en agitación a ta, la reacción se siguió por CCF y al cabo de 1 h se observó que **7,3-LXF** se consumió. Después la mezcla se filtró por celite/ Na_2SO_4 , el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:1) obteniendo 0.095 g (80%) de sólidos blancos cristalinos a los que se realizó un estudio de difracción de rayos X.

Cristales blancos $R_f = 1.3$ (Hexano/ acetato de etilo: 1:3) p.f= 199-201

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 1.29 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.31 (s, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.57-2.69 (m, 3H), 3.24 (dd, $J=9.5, 17.5\text{ Hz}$, 1H), 3.91 (td, $J= 4.5, 9.5\text{ Hz}$, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 4.15 (d, $J=7, 1\text{H}$), 4.21 (d, $J=7, 1\text{H}$), 4.38 (dd, $J=2.5, 9.25\text{ Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J= 3.5\text{ Hz}$, 1H), 4.49 (m, 2H), 5.93 (d, $J= 3.5\text{ Hz}$, 1H), 5.94 (d, $J= 3.5\text{ Hz}$, 1H).

^{13}C RMN (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 13.81, 25.85, 25.93, 26.37, 30.48, 32.29, 36.52, 61.08, 62.1, 62.844, 74.77, 74.79, 78.19, 82.20, 84.42, 85.11, 104.81, 105.12, 111.77, 112.01, 172.04, 176.49.

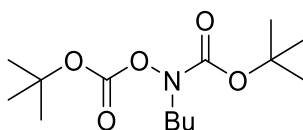
*Síntesis de tert-butil ((tert-butoxicarbonil)oxi)carbamato (**77**).*



Una mezcla a 0°C de dicarbonato de di-ter-butilo (0.527 g; 2.41 mmol) y Et₃N (0.325 mL; 2.4 mmol) en 1 mL de éter de petróleo y 0.2 mL de hexano (5:1) se agregó a goteo durante 45 min a una solución a 0°C de HCl.NH₂OH (0.084 g; 1.20 mmol) en H₂O (1 mL). La reacción se dejó en agitación a 0°C durante 6 h y luego a ta. por 12 h, después de este tiempo en la CCF se observó la desaparición de mp. Posteriormente se trató con salmuera y solución de NH₄Cl, se extrajo con AcOEt (3X3 mL) la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor dando 0.239 g (85%) un sólido blanco que se usó en la siguiente reacción sin purificar.

Sólido blanco, p.f= 62-64 (teórico lit.67-70°C)

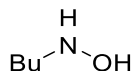
*Síntesis de ter-butil ((ter-butoxicarbonil)oxi)(butil)carbamato (**78**).*



A una solución de **77** (0.243 g; 1.04 mmol) en CH₂Cl₂ (2.5 mL) se añadió nBuBr (0.450 mL; 4.16 mmol) posteriormente se trató con una solución de NaOH [1M] (1.2 mL) y TBAI (0.077 g; 0.2 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente, se siguió por CCF y se observó que al cabo de 12 h se había consumido toda la materia prima. A continuación, la reacción se trató con salmuera y solución de NH₄Cl, se extrajo con CH₂Cl₂ (3x3 mL), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente a presión reducida para dar 0.241 g (80%) de un sólido blanco cristalino que se usó en la siguiente reacción sin purificación.

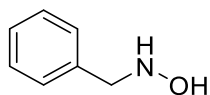
Sólido blanco cristalino, p.f= 103-105

Síntesis de N-butilhidroxilamina (79).



Una solución a 0°C de **78** (0.241 g; 0.83 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añadió por goteo TFA durante 1 min (0.645 mL; 8.42 mmol) y se dejó en agitación a 0°C. La reacción se siguió por CCF y al cabo de 18 h se vio la desaparición de **78**. Después el disolvente se evaporó al vacío obteniéndose 0.05 g (67%) de un jarabe ligeramente marrón.

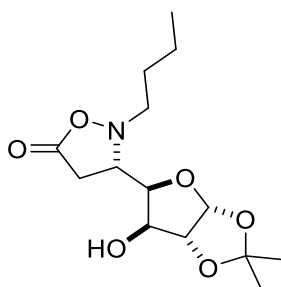
Síntesis de N-bencilhidroxilamina (80).



Una mezcla de NH₂Bn (0.4 mL; 3.73 mmol) disuelta en AcOEt anhidro (25 mL), se dejó en agitación por 10 min bajo una atmósfera inerte. Luego se agregó m-CPBA en una sola porción (0.380 g; 2.2 mmol) manteniendo una agitación constante y a ta. La reacción se siguió por CCF y después de 10 min se vio la desaparición de NH₂Bn. Posteriormente se trató con salmuera, se extrajo con AcOEt (3x20 mL) se secó con Na₂SO₄ y se evaporó en el rotavapor para dar 0.4 g de un sólido blanco cristalino que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:1).

Sólido blanco. p.f= 112-115

Síntesis de (S)-2-butyl-3-((3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro [2,3-d][1,3]dioxol-5-il)isoxazolidin-5-ona (82).

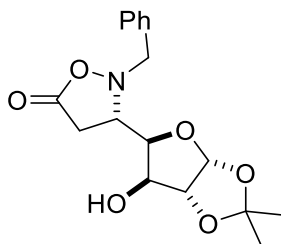


El compuesto **7,3-LXF** (0.1 g; 0.47 mmol) se disolvió en THF (3 mL) y se agregó a goteo durante 1 min a una mezcla neutralizada con solución de NaHCO_3 de *N*-butil hidroxilamina (0.095 g; 0.47 mmol). La reacción se dejó en agitación a t_a y se siguió por CCF, después de 12 h se observó que se había consumido toda la materia prima. Posteriormente se trató con salmuera, se extrajo con AcOEt (3x3 mL) se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente en el rotavapor para dar un líquido aceitoso amarillo que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:1) obteniendo 0.099 g (70%) de un líquido aceitoso incoloro.

Aceite incoloro, R_f = 1 (Hexano: acetato de etilo, 1:1)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 0.93 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.61-1.68 (m, 2H), 2.77 (dd, J = 7.5, 17.5 Hz, 1H), 2.97-3.04 (m, 2H), 3.19 (dt, J = 8, 7.5, 13 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 7.5, 14.25 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 2.5, 6 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.49 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.5 Hz, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 13.81, 20.12, 26.16, 26.71, 29.33, 32.40, 60.06, 64.92, 76.16, 80.14, 85.15, 104.96, 111.89, 174.40

Síntesis de (S)-2-bencil-3-((3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il) isoxazolidin-5-ona (83).

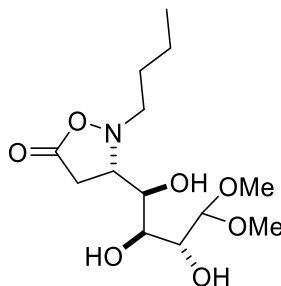


Una mezcla de **7,3-LXF** (0.053 g; 0.25 mmol) y *N*-bencil hidroxilamina (0.04 g; 0.32 mmol) en THF (2.5 mL) se dejó en agitación a ta. La reacción se siguió por CCF y después de 12 h se observó que se había consumido toda la materia prima. El disolvente restante se evaporó a presión reducida obteniendo un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:1) obteniendo 0.07 g (70%) de un sólido blanco.

Sólido blanco, R_f = 1.2 (Hexano: acetato de etilo, 1:1) p.f= 160-164

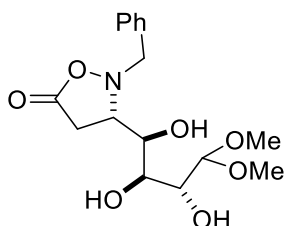
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 1.31 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.72 (dd, J = 3.5, 8 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 8, 14 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.17 (dd, J =2.5, 6 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.37 (m, 5H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.18, 26.73, 32.55, 63.19, 63.22, 76.23, 80.24, 85.20, 104.97, 112.01, 128.30, 128.72, 129.77, 134.36, 174.00

Síntesis de (3S)-2-butil-3-((2R,3R,4R)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il) isoxazolidin-5-ona (84).



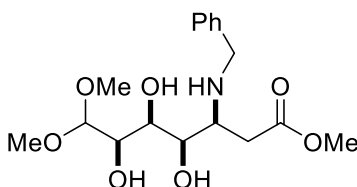
A una mezcla de **82** (0.058 g; 0.19 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió 100 μ L de HCl a goteo durante 10 s y se llevó a agitación a ta. La reacción se siguió por CCF y después de 12 h se observó que **82** se había consumido. Posteriormente la reacción se neutralizó con solución de NaHCO₃ (pH=7), se hicieron extracciones con AcOEt (3x2 mL) la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida obteniéndose 0.028 g (60%) de un aceite amarillo que se usó sin purificar para la siguiente reacción.

Síntesis de (3S)-2-benzil-3-((2R,3R,4R)-3,4,5-trihidroxitetrahydrofuran-2-il)isoxazolidin-5-ona (85).



A una mezcla de **83** (0.071 g; 0.21 mmol) en MeOH (1 mL) se añadió 100 μ L de HCl a goteo durante 10 s y se dejó en agitación a temperatura ambiente. La reacción se siguió por CCF y después de 12 h se observó que **83** se había consumido. A continuación, la reacción se neutralizó con solución de NaHCO₃ (pH=7), se hicieron extracciones con AcOEt (3x2 mL) la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida obteniéndose 0.061 g (98%) de una espuma incolora que se usó sin purificar para la siguiente reacción.

Síntesis de (3S,4R,5S,6R)-3-(bencilamino)-4,5,6-trihidroxi-7,7-dimetoxiheptanoato de metilo (89).



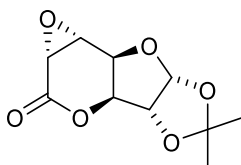
Una mezcla de **85** (0.061g; 0.20 mmol) y 10% Pd/C (0.006 g) en MeOH (1.5 mL) se hidrogenó a 100 psi por 18 h en el hidrogenador, después de este tiempo en la CCF se observó la desaparición de **85**. A continuación, la reacción se filtró por celite y se lavó con MeOH, el filtrado se evaporó a presión reducida obteniendo un aceite incoloro que se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:metanol, 4:1) para dar 0.02 g (32%) de una espuma incolora.

Espuma incolora, R_f = 1.6 (Hexano: acetato de etilo, 1:6)

RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ (ppm): 2.43 (dd, J = 16.7, 7.25 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 16.7, 5.5 Hz, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.43 (s, 3H), 3.68 (dd, J = 12.65, 6.95 Hz, 2H), 3.94-3.96 (m, 2H), 4.00 (d, J = 4.35 Hz, 2H), 4.27 (s, 3H), 4.32 (dd, J = 6.74, 4.3 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.33-7.35 (m, 6H).

RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 32.98, 49.04, 55.02, 55.27, 55.47, 56.14, 75.60, 79.91, 81.81, 103.81, 129.37, 176.05

Síntesis de (1aR,3aS,3bR,6aR,7aR,7bR)-5,5-dimetilhexahidro-2H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-b]oxirano[2,3-d]piran-2-ona (**90**).



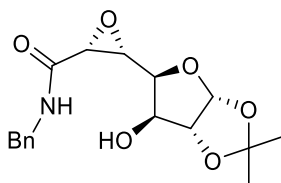
El compuesto **7,3-LXF** (0.1 g; 0.47 mmol) se disolvió en una mezcla de H_2O , CH_3CN , acetona (1:2:1, 12 mL) y se dejó en agitación durante 10 min, luego se agregó OXONE® en una sola porción (1.73 g; 2.82 mmol) seguido por alícuotas de solución de NaHCO_3 hasta dejar de ver efervescencia y manteniendo la agitación a ta. La reacción se siguió por CCF y se observó después de 20 min que **7,3-LXF** se había consumido. Posteriormente se hicieron extracciones con AcOEt, (3x10 mL) la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo 9:1) obteniendo 0.09 g (90%) de sólidos blancos cristalinos, a los que se les hizo un estudio de difracción de rayos X.

Cristales blancos R_f = 2.4 (Hexano: acetato de etilo, 1:1) p.f = 98-100

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.33 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 3.66 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 3.5, 3.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.84 (dd, J = 3, 2.7

Hz, 1H), 5.97 (d, J= 4 Hz, 1H). ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.11, 26.60, 48.34, 52.03, 72.13, 80.80, 82.59, 105.77, 112.95, 165.01

Síntesis de (2*R*,3*R*)-*N*-bencil-3-((3*aR*,5*S*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il) oxirano-2-carboxamida (**91**).

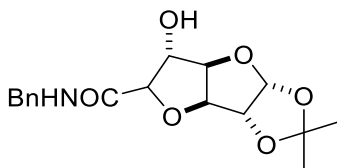


A una solución de **90** (0.05 g; 0.21 mmol) en EtOH (3 mL), se agregó NH₂Bn (0.023 mL; 0.20 mmol), y se dejó en agitación a ta. La reacción se siguió por CCF y se observó la desaparición de **90** después de 1 h. Posteriormente el disolvente se evaporó para dar un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:2) obteniendo 0.06 g (90%) de sólidos blancos cristalinos a los que se les hizo un estudio de difracción de rayos X.

Cristales blancos R_f = 1 (Hexano: acetato de etilo, 1:3) p.f= 123-125

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 1.28 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 5.5, 7 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 3, 7 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 2.5, 1H), 4.36 (dd, J = 6, 14.75 Hz, 2H), 4.48 (dd, J = 6, 14.75 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 5H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.19, 26.94, 43.34, 52.95, 57.29, 75.01, 79.77, 85.43, 105.33, 111.89, 127.84, 127.86, 128.96, 136.87, 167.68

Síntesis de (3*aR*,3*bS*,6*R*,6*aR*,7*aR*)-*N*-bencil-6-hidroxi-2,2-dimetilhexahidrofuro[2',3':4,5]furo[2,3-*d*][1,3]dioxolo-5-carboxamida (**97**).



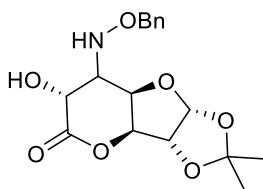
Una solución de **91** (0.12 g; 0.37 mmol) en AcOH (1 mL; 0.017 mol) se llevó a agitación a reflujo a 60°C, la reacción se siguió por CCF y se observó la desaparición

de **91** después de 1 h. Luego se hicieron extracciones con AcOEt (3x5 mL) la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente en el rotavapor para dar un líquido aceitoso amarillo que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:3) obteniendo 0.099 g (70%) de un líquido aceitoso incoloro.

Aceite incoloro, R_f = 0.3 (Hexano/ acetato de etilo: 1/3) ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_H : 1.28 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.50 (dd, J = 7.2, 5.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 5.1, 1H), 3.84 (dd, J = 6.9 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ : 26.16, 26.94, 29.69, 30.00, 31.92, 37.08, 43.32, 46.78, 50.80, 52.90, 57.39, 79.90, 105.27, 127.86, 128.97, 135.94, 161.18

Síntesis de (3aR,3bS,6R,7aR,8aR)-7-((benciloxi)amino)-6-hidroxi-2,2-dimetilhexahidro-5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-b]piran-5-ona (**98**)

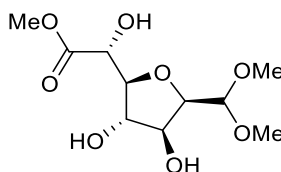


Una mezcla de BnONH₂.HCl (0.034 g; 0.21 mmol) en H₂O (1 mL), se neutralizó con solución de NaHCO₃ (pH=7), posteriormente se agregó **90** (0.025 g; 0.10 mmol) disuelta en EtOH (3 mL) por goteo durante 1 min y se dejó en agitación a ta. La reacción se monitoreó por CCF y al cabo de 1 h se observó la desaparición de **90**. La mezcla de reacción se filtró por celite/Na₂SO₄ y se lavó con EtOH, el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener un sólido amarillo que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:1) obteniendo 0.031 (82%) g de un sólido blanco.

Sólido blanco, R_f = 1 (Hexano: acetato de etilo, 1:3) p.f= 120-124

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 1.29 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.49 (dd, J = 5,7 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 5 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 3, 7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.90 (dd, J = 11, 18.5 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 5H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 26.15, 26.91, 51.73, 56.67, 74.94, 78.89, 79.53, 85.41, 105.31, 112.07, 128.77, 129.14, 129.20, 134.34, 164.83.

Síntesis de metil (R)-2-((2*S*,3*S*,4*S*,5*R*)-5-(dimetoximetil)-3,4-dihidroxitetrahidrofuran-2-il)-2-hidroxiacetato (**100**).



Método A

En un tubo sellado se pesó **98** (0.05 g; 0.14 mmol), se disolvió en MeOH (0.5 mL) y en agitación se añadió 50 μ L de H₂SO₄ a goteo durante 5 s, la reacción se llevó a 50°C. La reacción se siguió por CCF y después de 1 h se observó la desaparición de **98**. La reacción se neutralizó con solución de NaHCO₃ (pH=7), se realizaron extracciones con AcOEt (3x3 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor para dar un aceite que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo 1:9) obteniendo 0.04 g (80%) de pequeños sólidos cristalinos traslúcidos a los que se les hizo un estudio de difracción de rayos X.

Método B

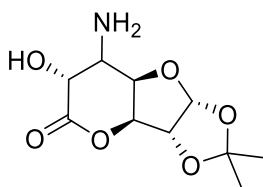
En un tubo sellado se pesó **90** (0.05 g; 0.21 mmol), se disolvió en MeOH (0.5 mL) y en agitación se añadió 50 μ L de H₂SO₄ a goteo durante 5 s, la reacción se llevó a 50°C. La reacción se siguió por CCF y después de 1 h se observó la desaparición de **90**. La reacción se neutralizó con solución de NaHCO₃ (pH=7), se realizaron extracciones con AcOEt (3x3 mL), la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en el rotavapor para dar un líquido aceitoso que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:9) obteniendo 0.04 g (68%) de pequeños sólidos cristalinos traslúcidos a los que se les hizo un estudio de difracción de rayos X.

Cristales traslúcidos, R_f = 0.3 (Hexano: acetato de etilo, 1:3)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 3.36 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.97 (a, 2H), 4.15 (d, J= 3 Hz, 1H), 4.20 (t, J= 2.1 Hz, 1H), 4.24 (a, 1H), 4.33 (a, 1H), 4.49 (d, J= 6.6 Hz, 1H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.61, 53.04, 55.48, 70.72, 76.57, 78.67, 81.29, 85.88, 103.06

Síntesis de (3aR,3bS,6R,7aR,8aR)-7-amino-6-hidroxi-2,2-dimetilhexahidro-5H-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-b]piran-5-ona (**101**).



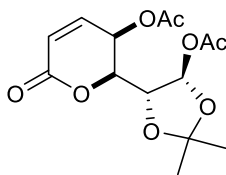
Una mezcla de **98** (0.08 g; 0.22 mmol) y Pd/C (20%) se disolvió en AcOEt anhidro (2 mL). La reacción se hidrogenó a 100 psi por 48 h en el hidrogenador, después de este tiempo en la CCF se observó la desaparición de **98**. A continuación, la reacción se filtró por celite y se lavó con AcOEt, el filtrado se evaporó dando un aceite café que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:6) obteniendo 0.033 g (60%) de un aceite ligeramente amarillo.

Aceite ligeramente amarillo, R_f = 0.2 (Hexano: acetato de etilo, 1:6)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm)= 1.30 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 4.8, 6.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 2.7, 7.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 3 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H)

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 26.04, 26.49, 51.42, 56.34, 74.47, 79.79, 85.44, 105.26, 112.07, 164.77

Síntesis de (2S,3R)-2-((4R,5R)-5-acetoxi-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-6-oxo-3,6-dihidro-2H-piran-3-il acetato (**103**).



El compuesto **7,3-LXF** (1g, 4.7 mmol) se disolvió en Ac_2O (1.41 mL, 14mmol) y se dejó en agitación durante 15 min a 0°C, posteriormente se agregó por goteo AcOH

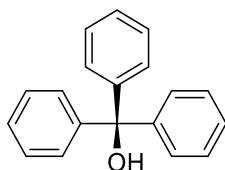
(0.26 mL, 4.7 mmol) y 2.5 gotas de H_2SO_4 por cada mmol de **7,3-LXF** a la mezcla. La reacción se dejó en agitación a 0°C y se siguió por CCF, después de 2.5 h la **7,3-LXF** se consumió. La reacción se neutralizó con solución de NaHCO_3 ($\text{pH}=7$), se realizaron extracciones con AcOEt (3×10 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en el rotavapor para dar un líquido aceitoso que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 4:1) obteniendo 1.2 g (85%) de un líquido viscoso.

Líquido viscoso, $R_f = 2.3$ (Hexano/ acetato de etilo: 1/1)

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 500 MHz) δ : 1.46 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 4.54 (dd, 1H, $J = 5.5, 3.0$ Hz), 4.75 (dd, 1H, $J = 5.5, 3.0$ Hz), 5.50 (dd, 1H, $J = 5.5, 2.5$ Hz), 6.24 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 6.45 (d, 1H $J = 3$ Hz), 6.95 (dd, 1H, $J = 9.5, 5.5$ Hz).

RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 20.5, 20.6, 25.8, 26.2, 61.0, 76.2, 80.1, 95.9, 113.5, 124.9, 139.9, 161.6, 169.8, 170.1.

Síntesis de trifenilmetanol

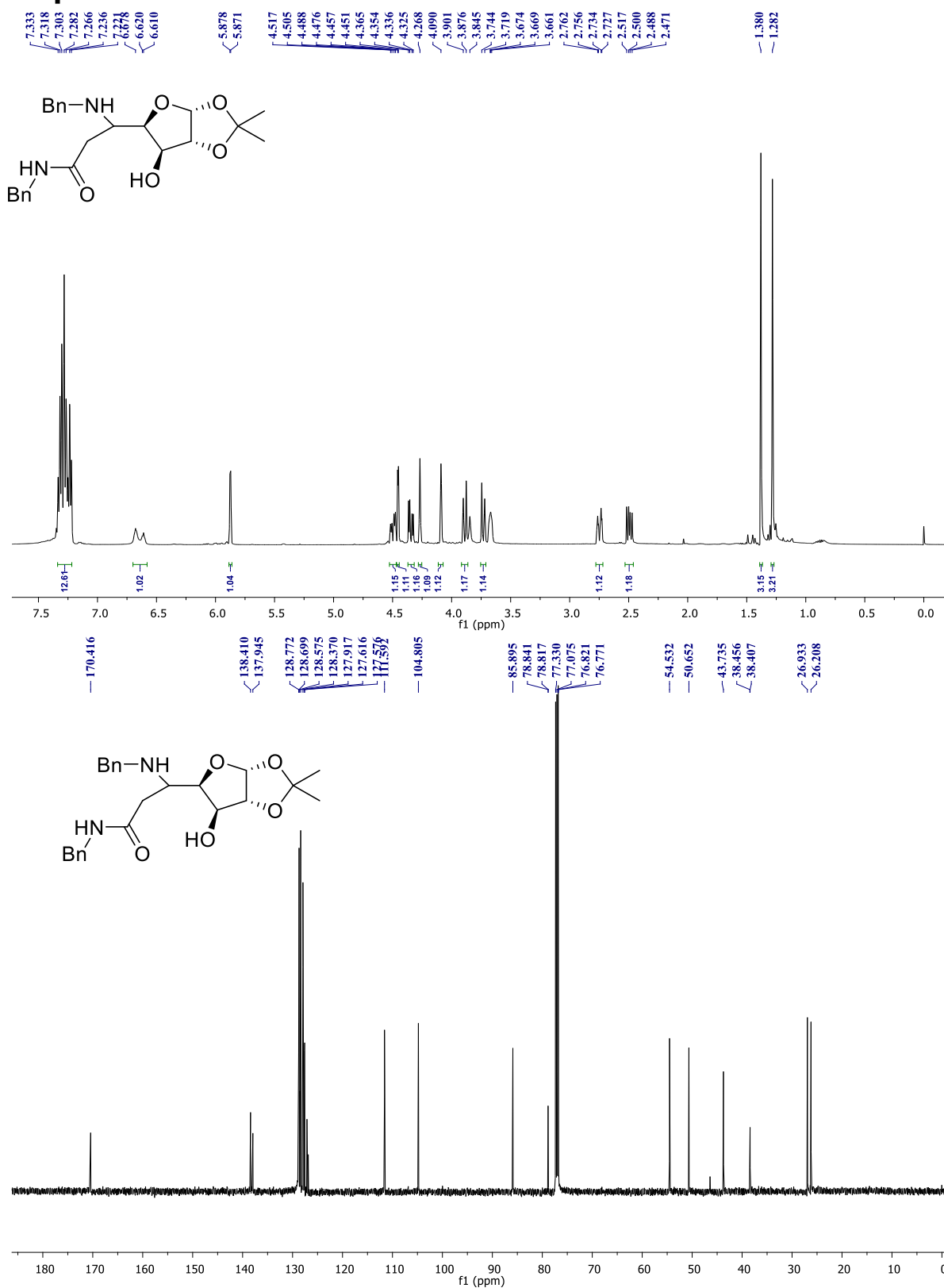


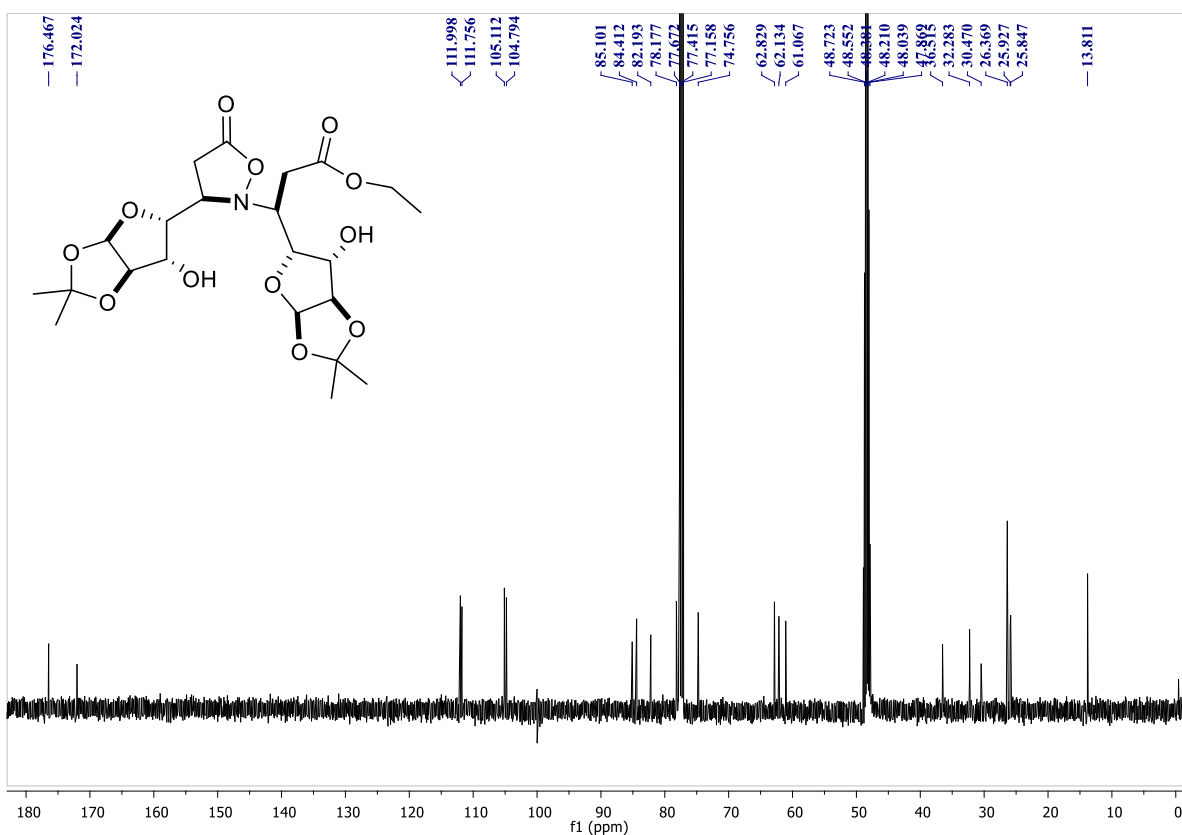
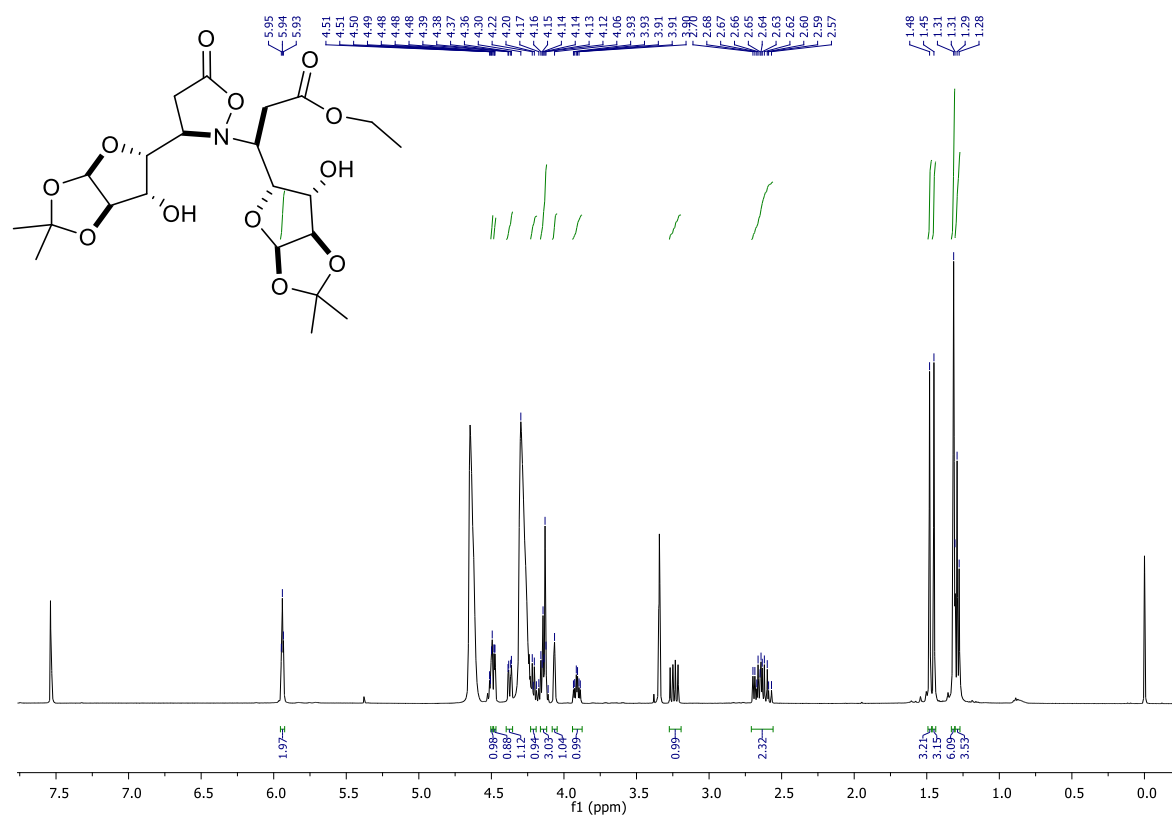
Una mezcla de **103** (0.100 g, 0.318 mmol) y Ph_3CBF_3 (0.099 g, 0.380 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 anhidro (20 mL) y se agitó a rt bajo atmósfera inerte, la reacción se siguió por CCF y al cabo de 15 min se observó la consumación de **103**. Luego se agregó una solución saturada de NaHCO_3 (10 mL) y se extrajo con AcOEt (3×3 mL), la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró en el rotavapor para dar un sólido amarillo que se purificó por cristalización (hexano:acetato de etilo, 95:5) obteniendo 0.03 g (36%) de cristales blancos. Se hizo un estudio de difracción de rayos X.

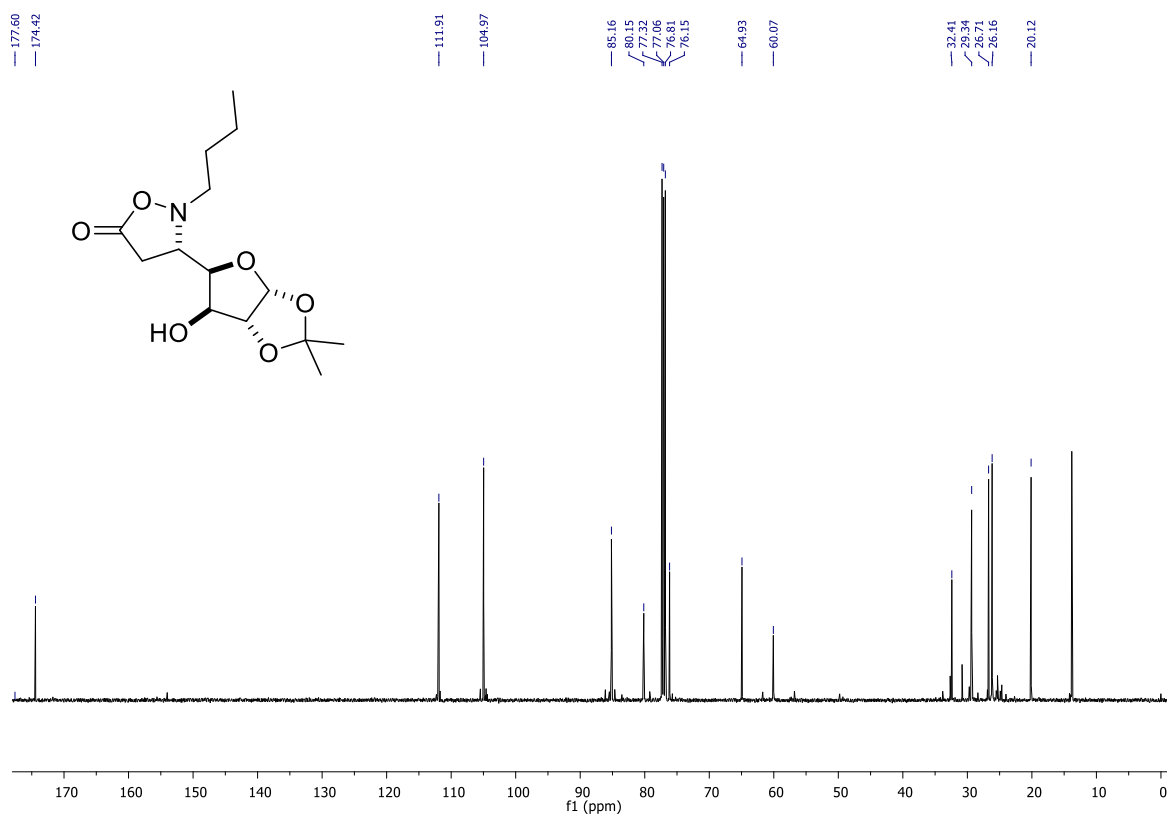
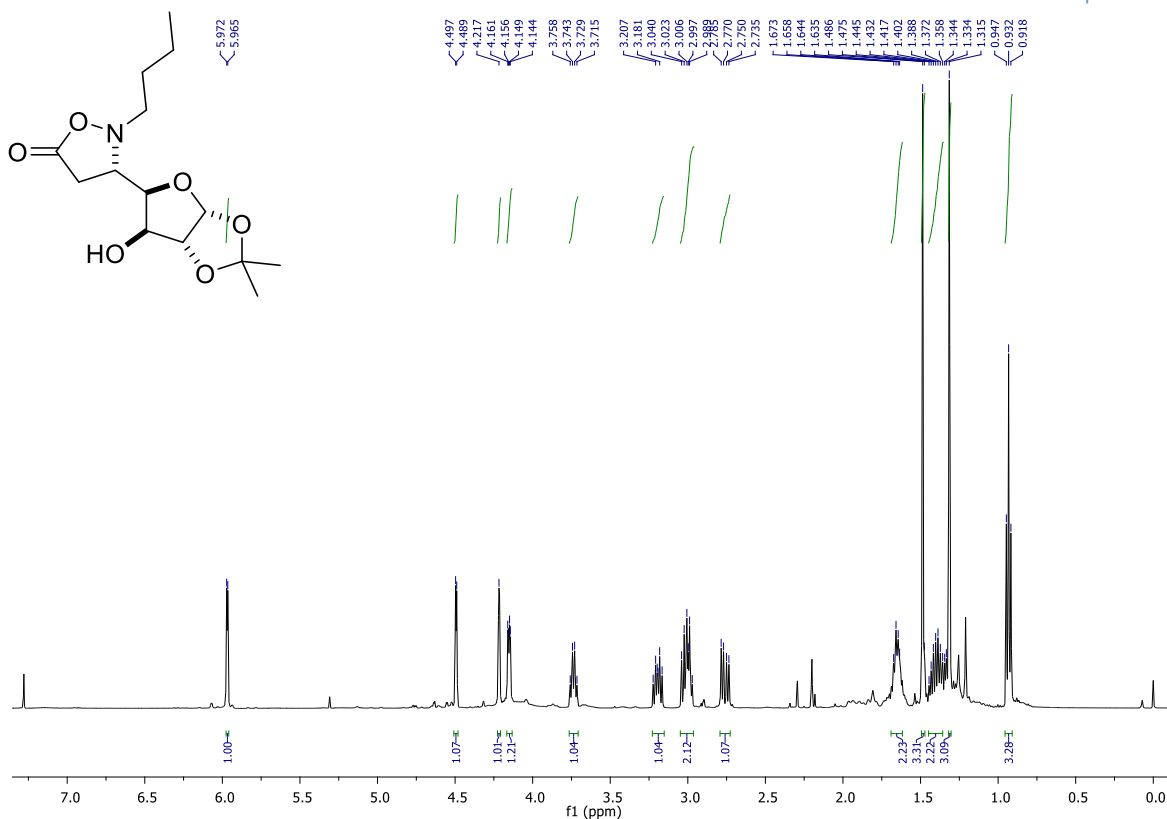
Sólido cristalino blanco, $R_f = 2.3$ (Hexano/ acetato de etilo: 1/1), $p.f = 157-159$, (lit. 160-161)

^1H NMR (CDCl_3/TMS , 300 MHz): 2.8 (s, 1H), 7.30 (s, 15H). ^{13}C NMR (CDCl_3/TMS , 75 MHz): 99.8, 127.2, 127.9, 146.8.

Espectros:

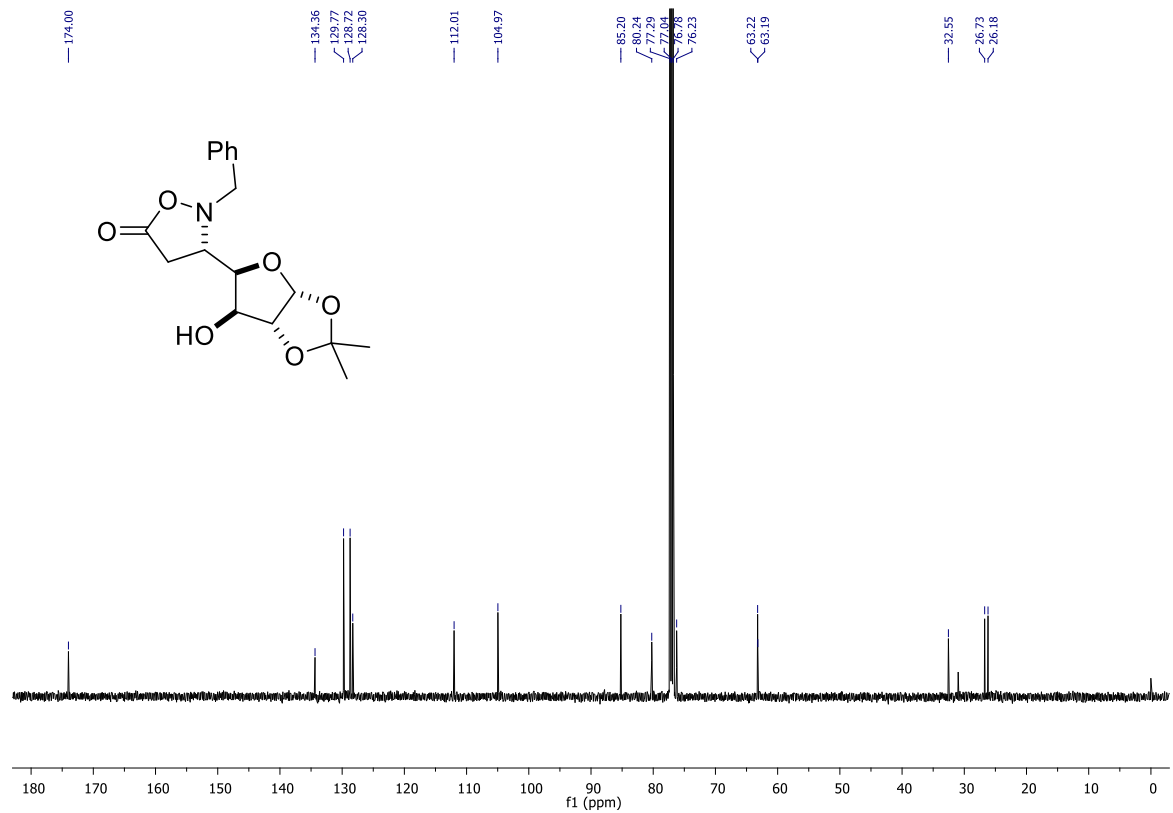
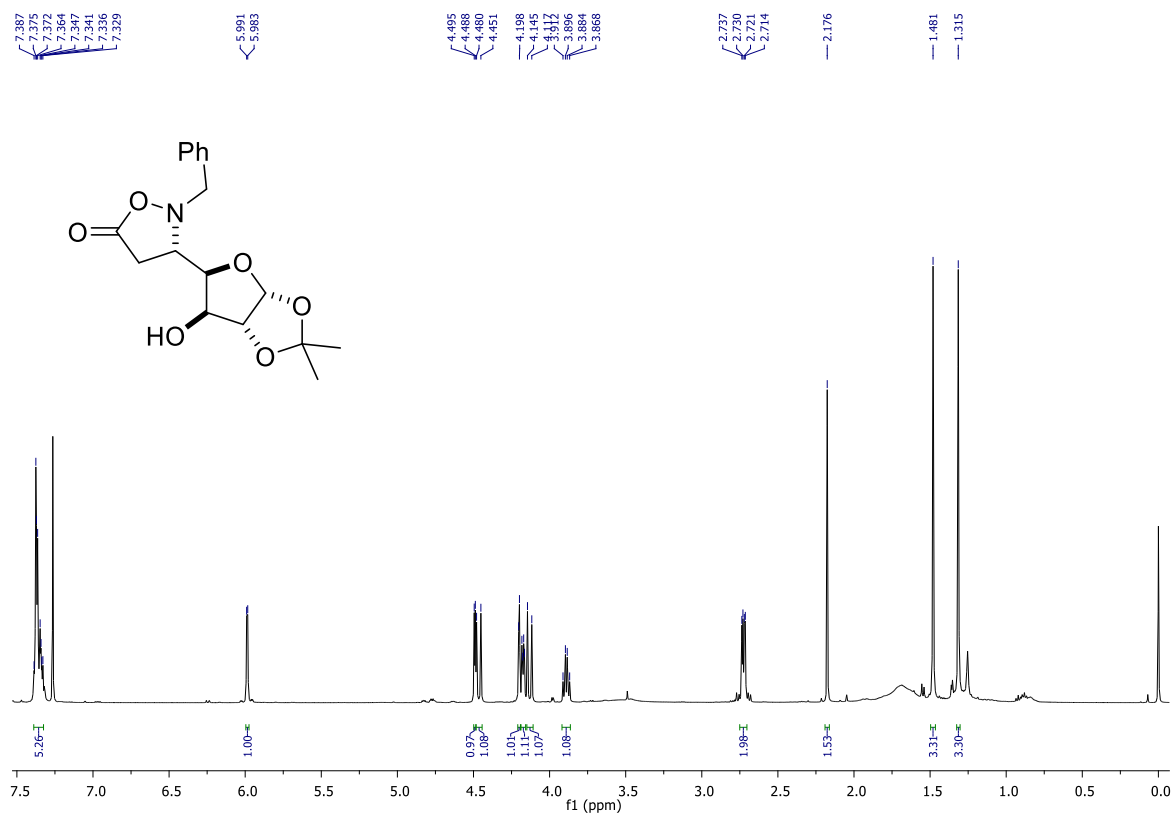






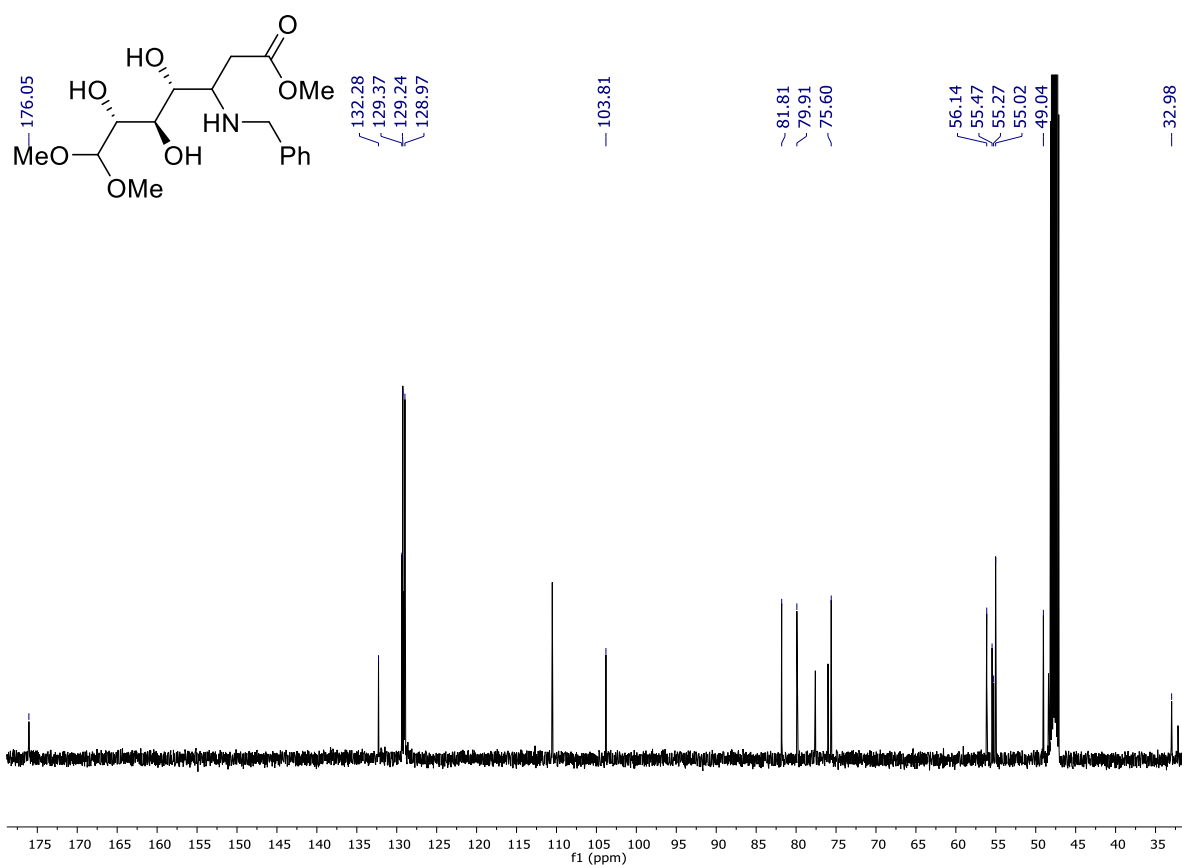
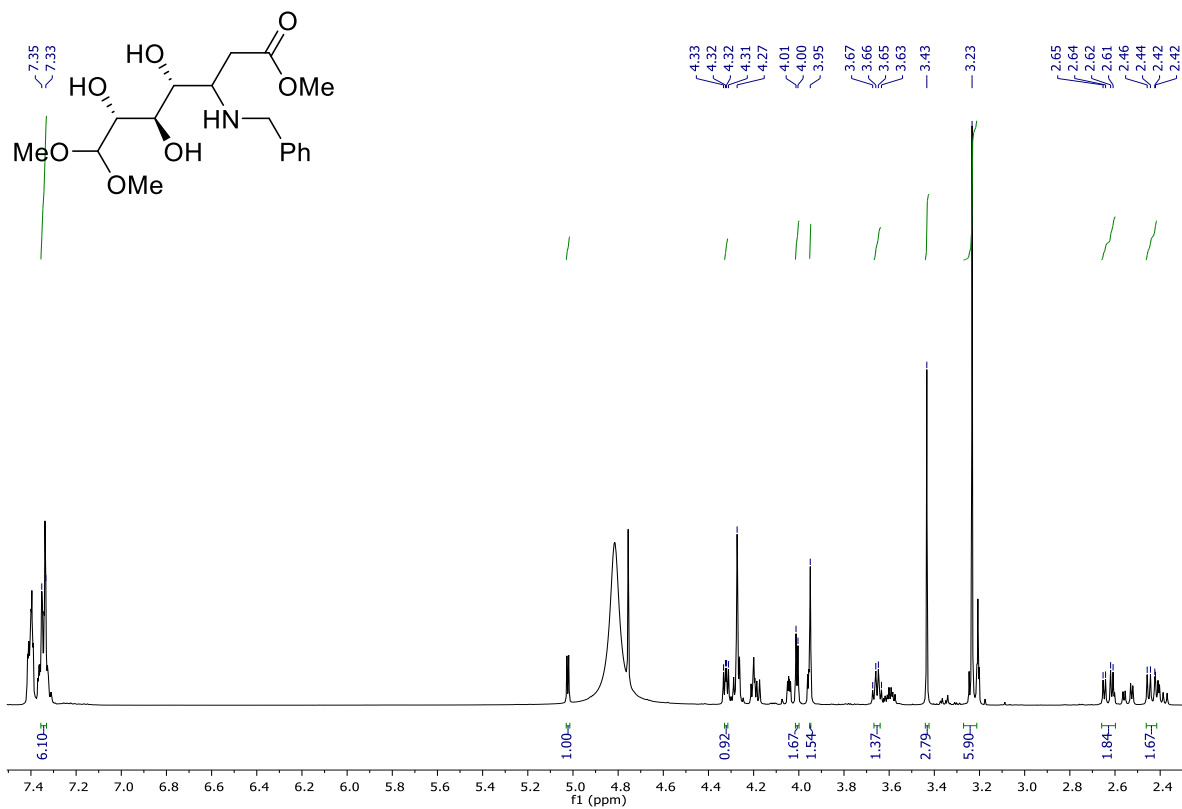
"Síntesis de la 1-deoxinorjirimicina 1-DNJ a partir de la δ -lactona 7,3-LXF"

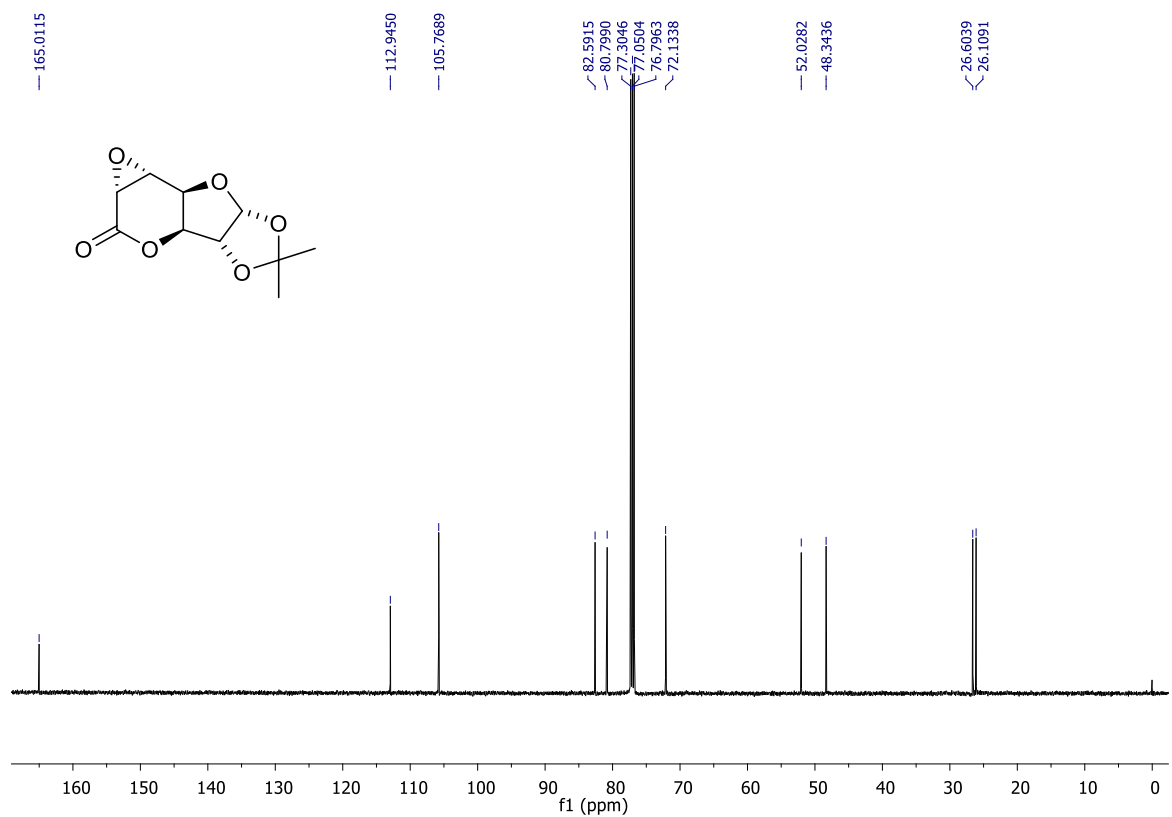
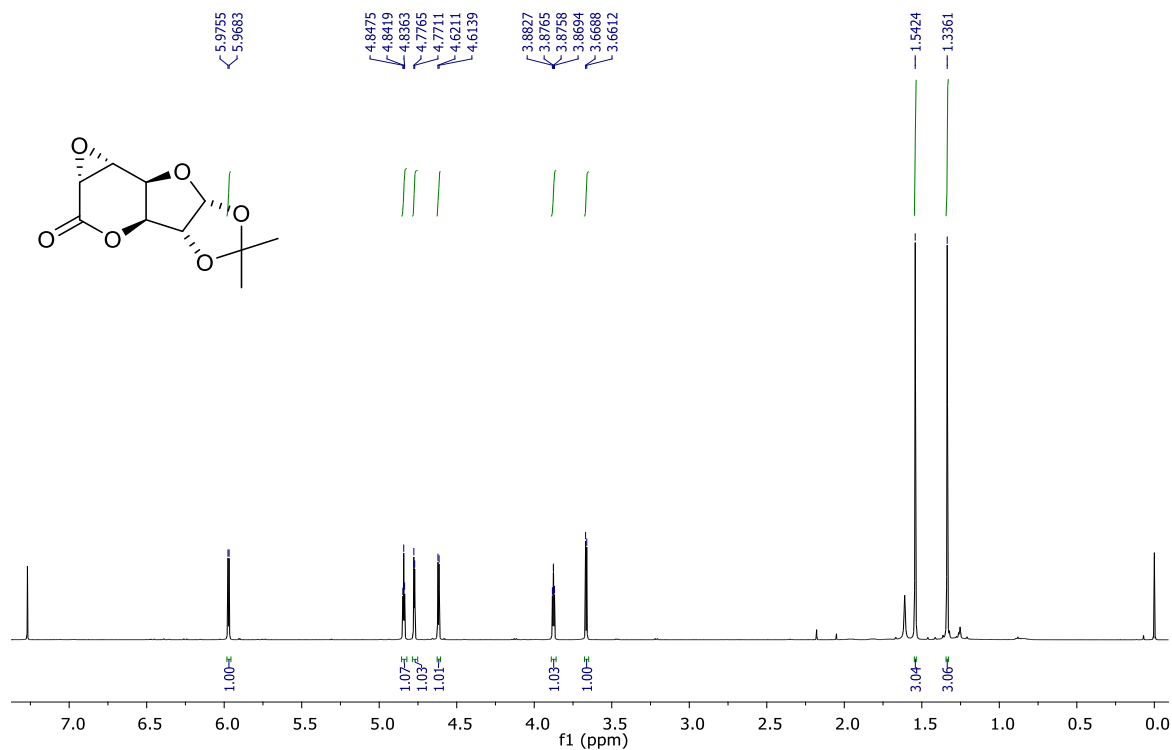
Espectros

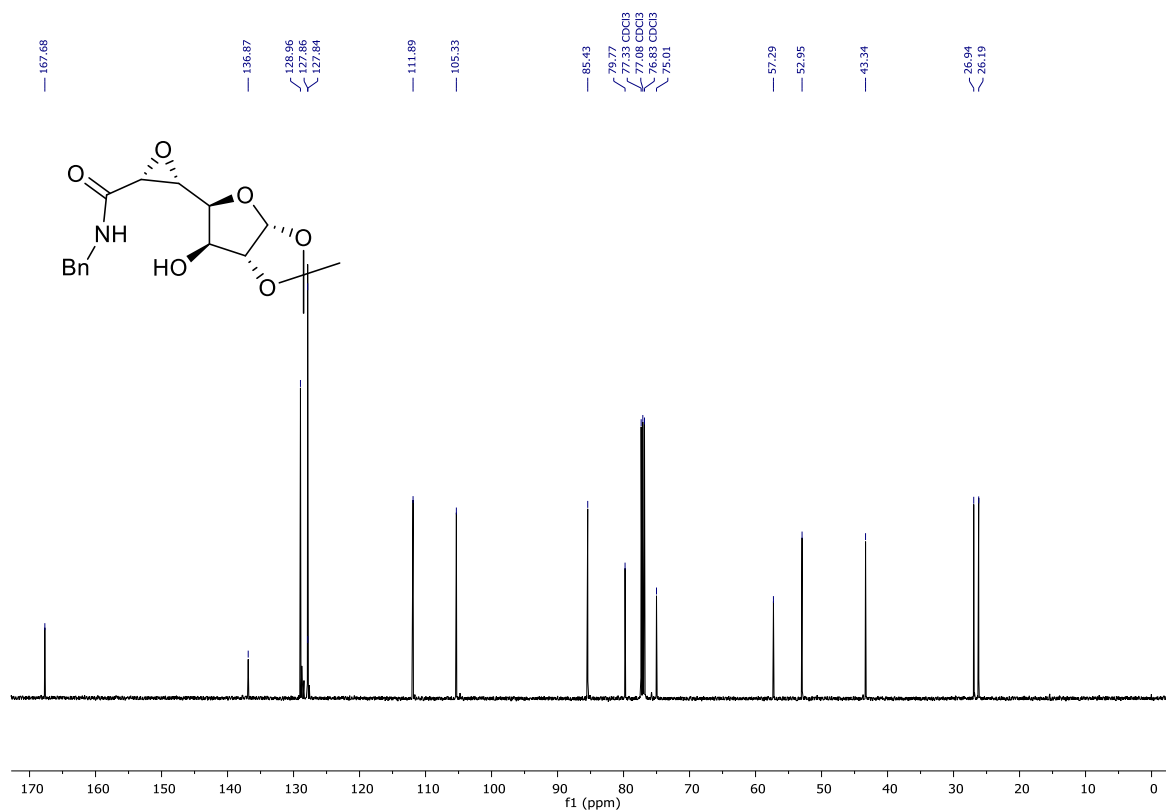


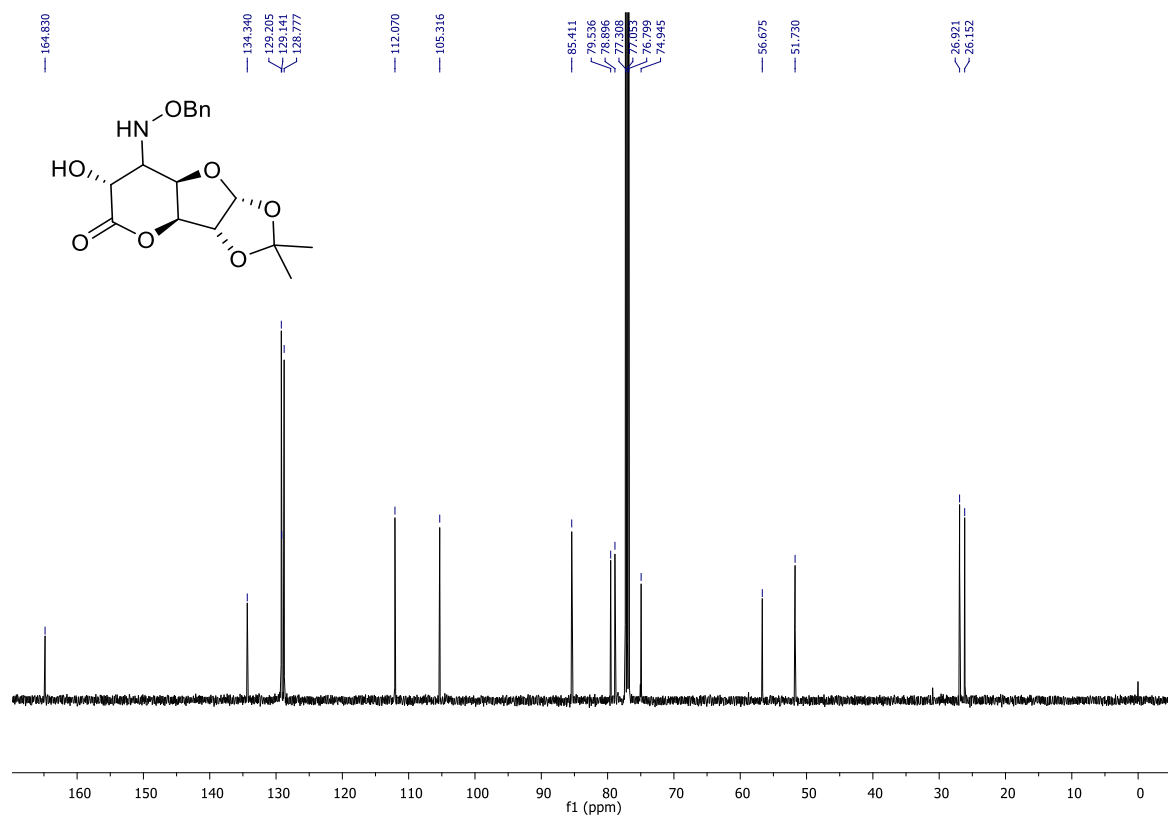
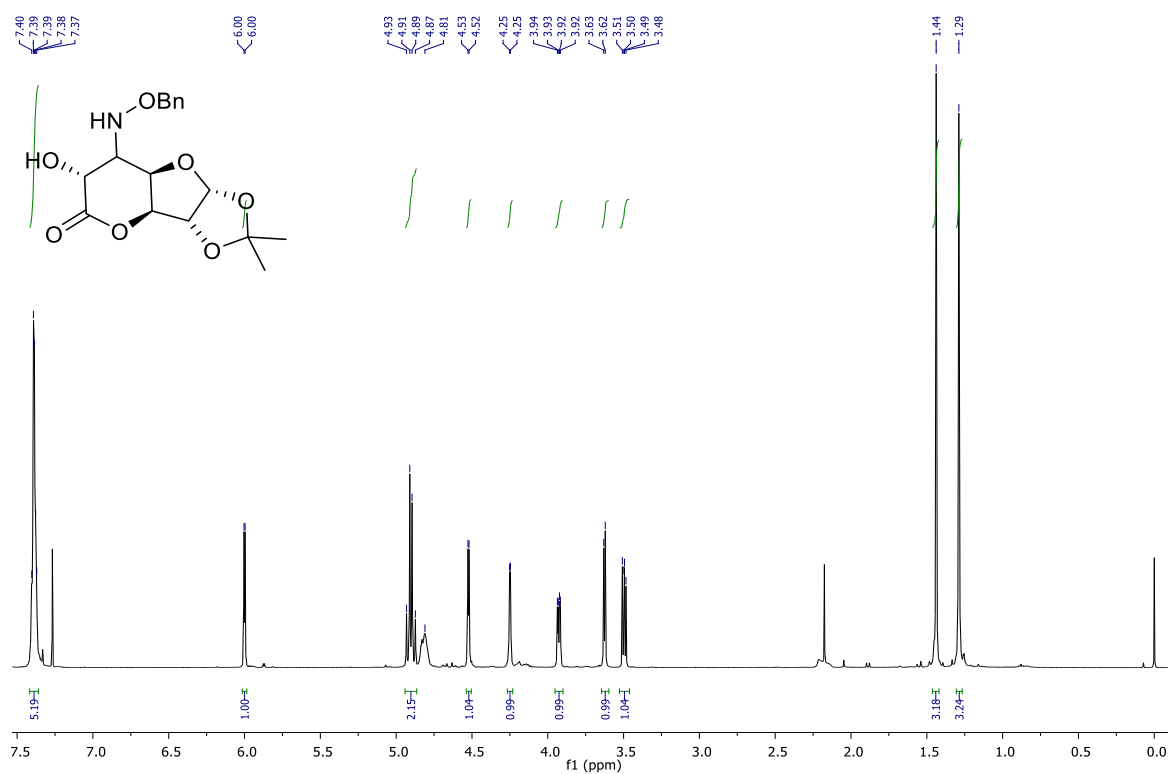
"Síntesis de la 1-deoxinorjirimicina 1-DNJ a partir de la δ -lactona 7,3-LXF"

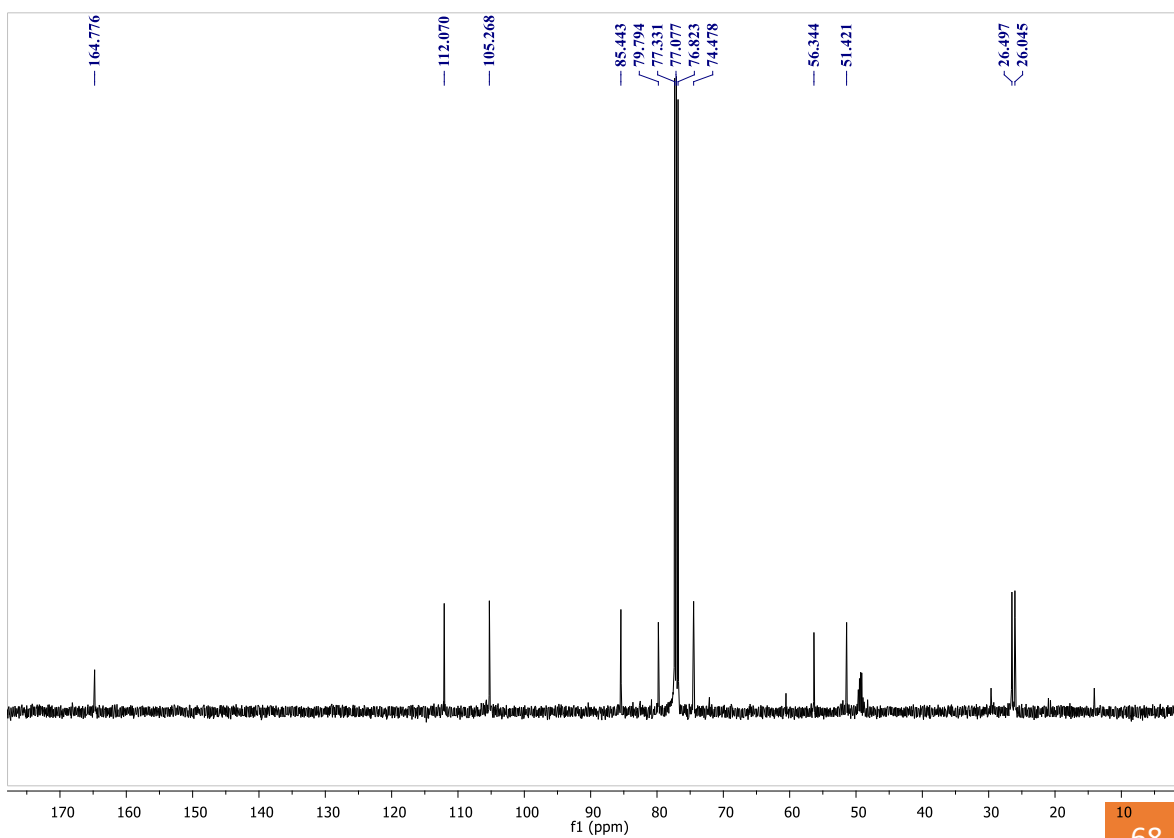
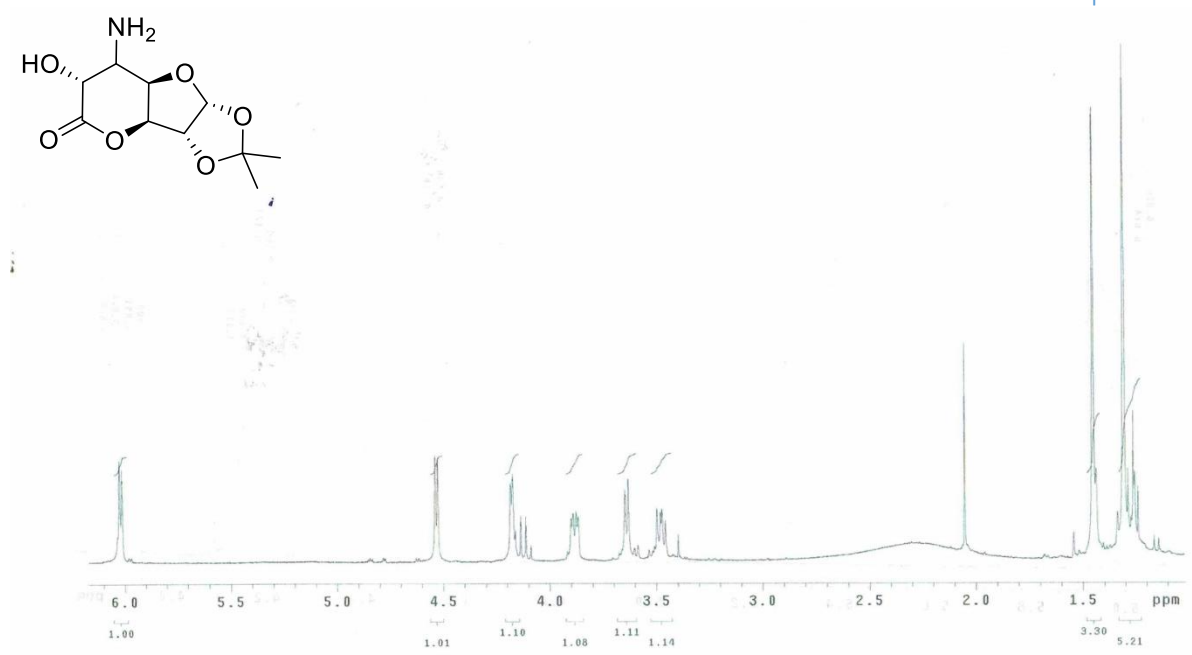
Espectros





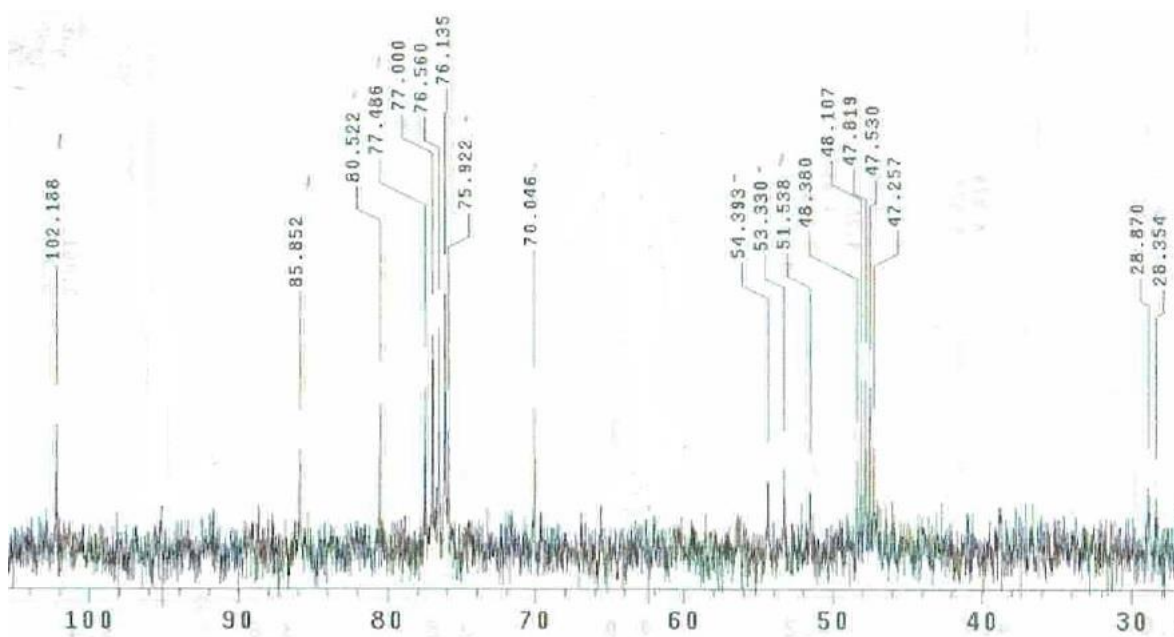
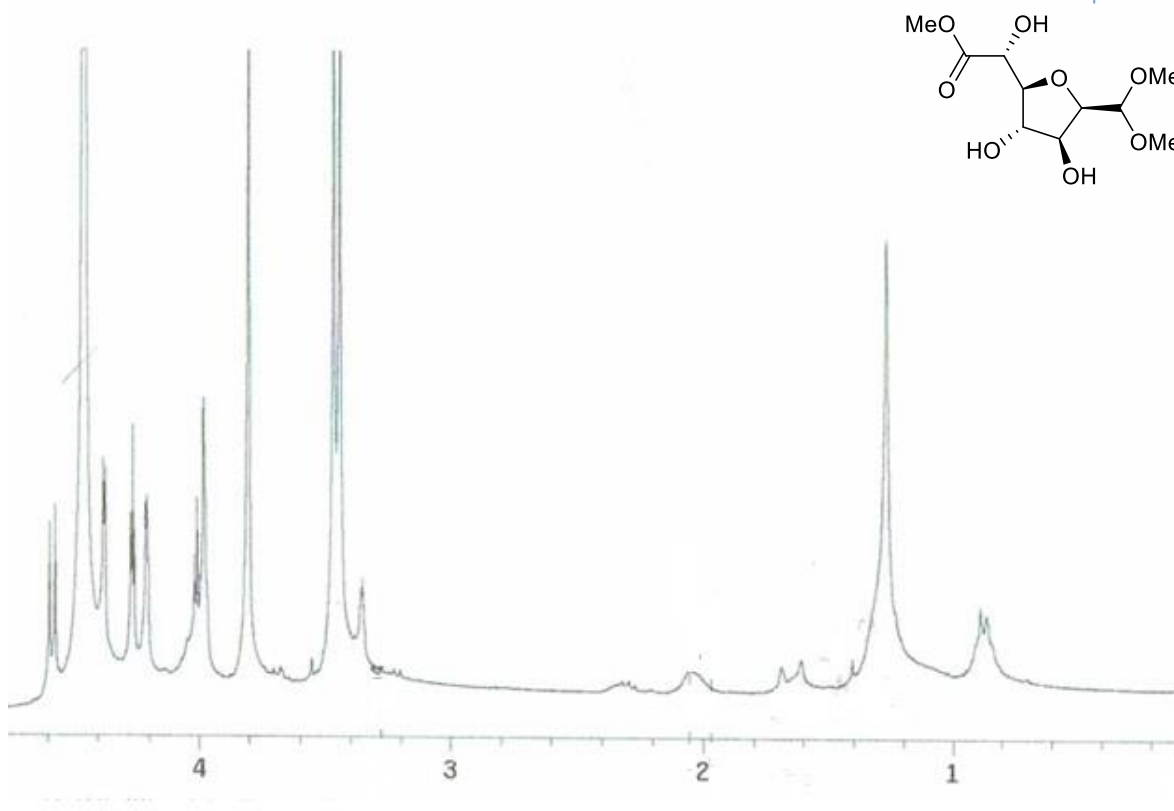






"Síntesis de la 1-deoxinorjirimicina 1-DNJ a partir de la δ -lactona 7,3-LXF"

Espectros



Referencias:

- ¹ Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319-384.
- ² Hu, T.; Wen, P.; Shen, W.; Liu, F.; Li, Q.; Li, E.; Liao, S.; Wu, H.; Zou, Y. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 8, 2189-2200
- ³ Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215-5222
- ⁴ Gruters, R. A.; Neefies, J. J.; Tersmette, M.; de Goede, R.E.Y.; Tulp, A.; Huisman, H.G.; Miedema, F.; Ploegh, H.L.; *Nature.* **1987**, *330*, 74-77
- ⁵ Watson, A. A.; Fleet, G. W.; Asano, N.; Molyneux, R. J.; Nash, R. J. *Phytochemistry.* **2001**, *56*, 265-295.
- ⁶ Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Ed.; John Wiley & Sons: England, 2007; pp 1-467.
- ⁷ Dale, M. P.; Ensley, H. E.; Kern, K.; Sastry, K. A. R.; Byers, L. D. *Biochemistry.* **1985**, *24*, 3530-3539.
- ⁸ Hanessian, S. *Total Synthesis of Nature Products: The 'Chiron' Approach*; Ed.; Pergamon Press: U.K., 1983; pp 1-291
- ⁹ Ramírez, E.; Quintero, L.; Meza-León, R. L.; Sosa-Rivadeneira, M.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5751-5754.
- ¹⁰ Pérez-Bautista, J. A.; Meza-León, R. L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4560-4562.
- ¹¹ Ramírez, E.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *ChemistrySelect.* **2017**, *2*, 546 – 549.
- ¹² Asano, N.; Yamashita, T.; Yasuda, K.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Kameda, Y.; Kato, A.; Nash, R. J.; Lee, S.; Ryu, K. *J. Agric. Food. Chem.* **2001**, *49*, 4208-4213
- ¹³ Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 597.
- ¹⁴ Jones, J. K. N.; Turner, J. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4699-4703.
- ¹⁵ Hanessian, S.; Haskell, T. H.; *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 10, 2604-2610.
- ¹⁶ Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 495-511.
- ¹⁷ Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot.* **1966**, *19*, 288-292.
- ¹⁸ Gramera, R. E.; Bruce, R. M.; Hirase, S.; Whistler, R. L. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 5, 1401-1403.
- ¹⁹ Yagi, M.; Kouno, T.; Aoyagi, Y.; Murai, H. *J. Agric. Chem. Soc. Japan.* **1976**, *50*, 571-572.
- ²⁰ Murao, S.; Miyata, S. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 219-221.
- ²¹ Bernotas R. C.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1123-1126.
- ²² Iida, H.; Yamazaki, N.; Kibayashi, Ch. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3337-3342.
- ²³ Pederson, R. L.; Kim, M. J.; Wong, C. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4645-4648.
- ²⁴ Takahashi, S.; Kuzuhara, H.; Nakajima, M. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 6915-6926.
- ²⁵ Dumas, F.; Drège, E.; Joseph, D.; Greck, C.; Ligeour, C.; Thomassigny, C.; Moura, S. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1812-1818.
- ²⁶ Singh, P.; Kumar Manna, S.; Panda, G. *Tetrahedron.* **2014**, *70*, 1363-1374.
- ²⁷ Khobare, S. R.; Gajare, V.; Reddy, E. V.; Datrika, R.; Banda, M.; Siddaiah, V.; Pachore, S. S.; Timanna, U.; Dahanukar, V. H.; Kumar, U. K. S. *Carbohydr Res.* **2016**, *435*, 1-6.
- ²⁸ Wang, J.; Zhao, Y.; Zhao, W.; Wang, P.; Li, J. J. *Carbohydr. Chem.* **2016**, *35*, 445-454.
- ²⁹ Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *RSC Adv.* **2014**, *43*, 7430-7453.
- ³⁰ Panfil, I.; Maciejewski, S.; Belzecki, C.; Chmielewski, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1527-1528.
- ³¹ Hodge, J. E. *Adv. Carbohydr. Chem.* **1955**, *10*, 169, b) Mills, F. D.; Hodge, J. E. *Carbohydr. Res.* **1976**, *51*, 9. c) Mills, F. D. *J. Agric. Food Chem.* **1979**, *27*, 1136.
- ³² Lee, Y.-S.; Park, S. M.; Kim, B. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1126-1128.
- ³³ a) Staszak, M. A.; Doecke, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7043-7044. b) Staszak, M. A.; Doecke, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6021-6024.
- ³⁴ Patil, V. V.; Gayakwad, E. M.; Shankarling, G. S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 781-786.
- ³⁵ Rose, M.; Palkovits, R. *Chem. Sus. Chem.* **2012**, *5*, 167 – 176.
- ³⁶ Bonaccorsi, F.; Giorgi, R.; Ricerche, M. *Synth. Comm.* **1997**, *27*, 1143-1147.

-
- ³⁷ Long, D. D.; Smith, M.D.; Marquess, D. G.; Claridge, T. D. W.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9293-9296.
- ³⁸ Singh, N.; Singh-Kandiyal, P.; Shukla, P. K.; Ampapathi, R. S.; Chakraborty, T. K. *Tetrahedron.* **2016**, 72, 5671-5678.
- ³⁹ Liang, H. *Synlett* **2010**, 2, 333-334
- ⁴⁰ Rodríguez, T.; Amaro, A. G.; Meza-León, R. L.; Bernès, S. *Acta Crystallogr. Sect. A.* **2019**, 75, 1266-1273.