



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas.
Laboratorio de Síntesis Orgánica.

**“Aplicación sintética de nuevos fotocatalizadores de organoboro
(BOSCHIBAs) en la síntesis de productos naturales, síntesis del Éter
Metílico (+)-Espirolaxina”**

TESIS.

Para obtener el grado de:

Licenciado en Química.

Presenta:

Brayan Alexis Contreras Jerónimo.

Director:

Dr. Fernando Sartillo Piscil.

Codirector:

Dr. Leonardo Xochicale Santana.

Puebla, Pue. Marzo, 2026.

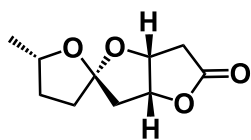
“Chemistry is not just a science; it is a creative art.”

-Robert Burns Woodward

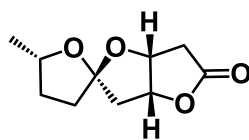
“Todo me sirve, nada se pierde, yo lo transformo”

-Gustavo Cerati, “Gus”

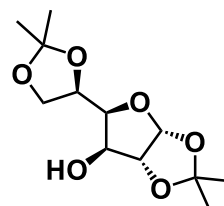
Índice de compuestos.



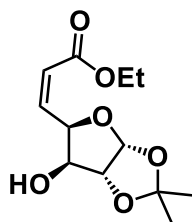
Cefalosporolida F



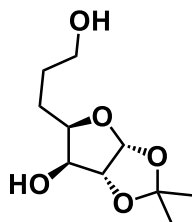
Cefalosporolida E



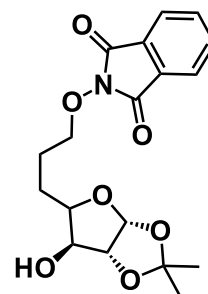
DAG



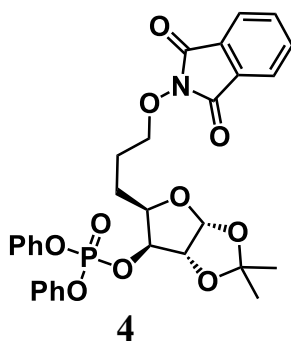
1



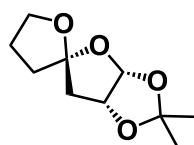
2



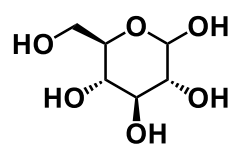
3



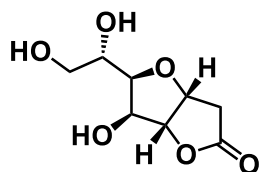
4



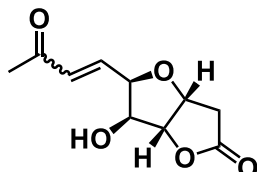
[5,5]-Espirocetal



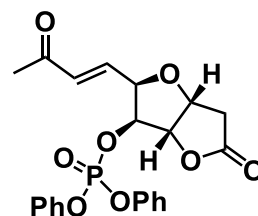
Glucosa



5

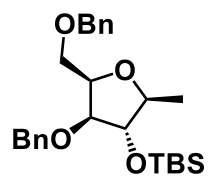
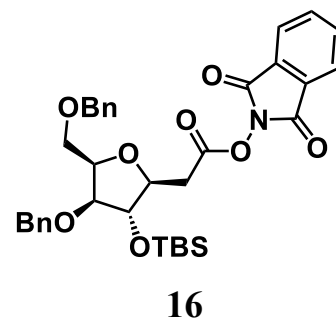
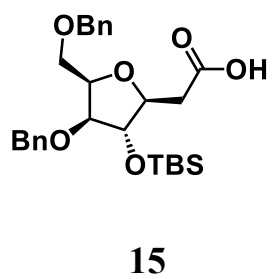
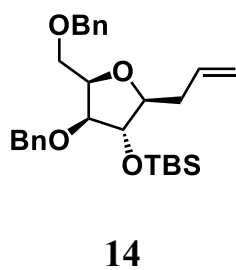
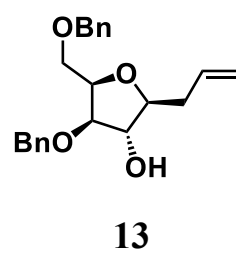
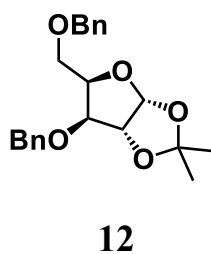
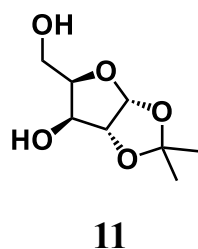
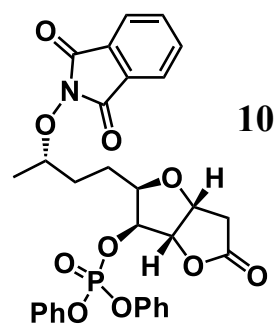
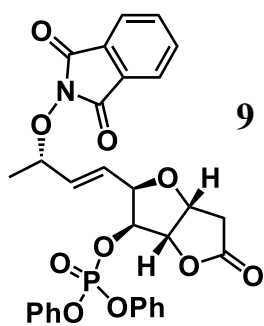
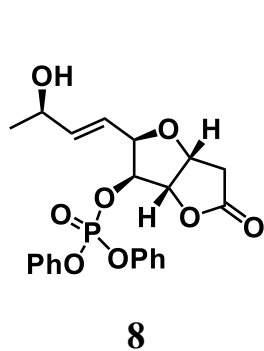


6

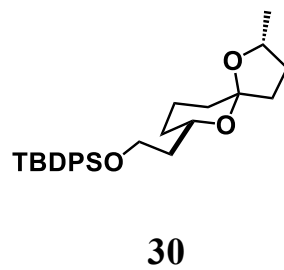
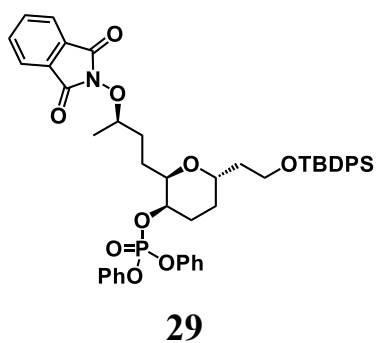
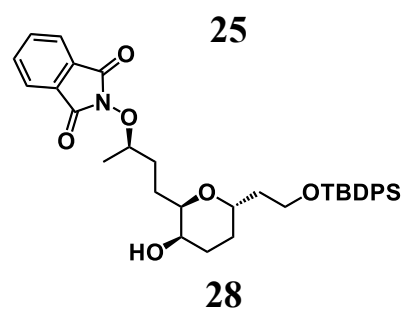
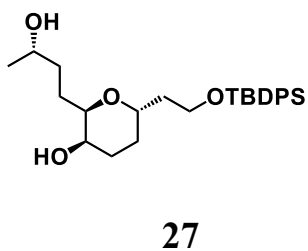
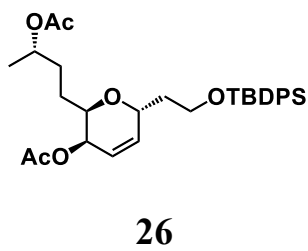
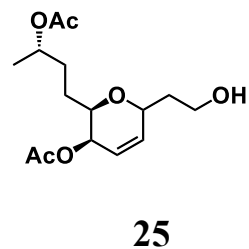
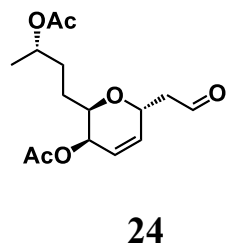
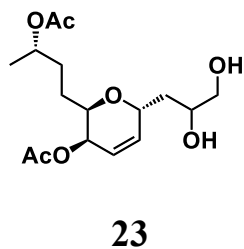
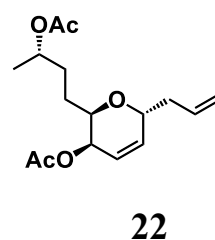
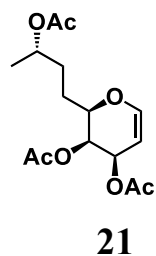
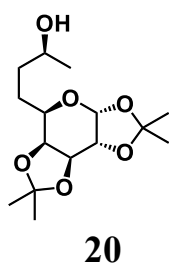
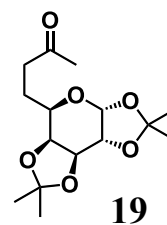
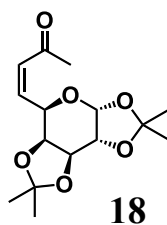
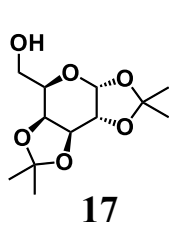


7

Índice de compuestos.



Índice de compuestos.



Índice de abreviaturas.

Abreviatura	Significado
AIBN	Azobisisobutironitrilo
ATMS	Aliltrimetilsilano
BSB	Boron Schiff Base
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
EtOH	Etanol
g	Gramo
HAT	Transferencia de átomo de hidrógeno
HCl	Ácido clorhídrico
h	Hora
LED	Diodo emisor de luz
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo
min	Minutos
mL	Mililitro
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SET	Transferencia monoelectrónica
SB	Base de Schiff
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
UV	Ultravioleta
°C	Grados Celsius

ÍNDICE.

Resumen.	8
Introducción.	9
1. Nuevos fotocatalizadores de organoboro.	13
1.1 Introducción.	13
1.2 Antecedentes.	15
1.3 Objetivo.	19
1.3.1 Objetivos particulares.	19
1.4 Discusión de resultados.	20
1.4.1 Síntesis de bases de Schiff con diversos sustituyentes -R en el anillo de 2-hidroxibenzaldehído (salicilaldehído).	20
1.4.2 Síntesis de “Boron-Schiff-Bases”, BOSCHIBAs.	20
1.4.4 Síntesis de [5.5] espirocetales mediante catálisis foto-redox empleando a los catalizadores BOSCHIBAs.	22
1.4.5. Aplicación del BOSCHIBA (2) en la síntesis total de la (+)-Cefalosporolida F.	33
1.4.6. Aplicación del BOSCHIBA (2) en la síntesis formal de la muscarina.	37
1.5 Conclusiones.	43
2. Síntesis formal de la (+)-Espirolaxina.	44
2.1 Introducción.	44
2.2 Antecedentes.	47
2.3 Objetivos.	50
2.3.1 Objetivos particulares.	50
2.4 Discusión de resultados.	51
2.5 Conclusiones.	59
2.6. Sección experimental.	60
Referencias.	65

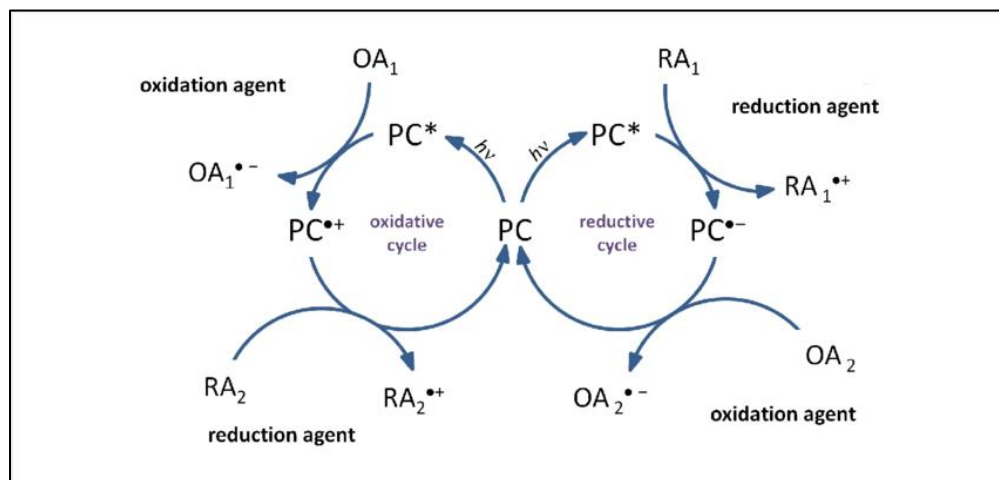
Resumen.

En el presente trabajo se aborda la aplicación sintética de nuevos fotocatalizadores basados en organoboro, para este fin, se desarrollaron nuevas síntesis de precursores radicalarios para acceder a un intermediario avanzado del éter metílico (+)-Espirolaxina, un producto natural de enorme interés biológico y gran complejidad estructural y a los retos sintéticos asociados a la construcción de su núcleo espirocetalico. Se evaluaron los compuestos de organoboro con actividad fotocatalítica bajo irradiación en la región visible en sistemas modelo y posteriormente se aplicó en una transformación clave dentro de la síntesis de la (+)-Espirolaxina.

Introducción.

La activación selectiva de enlaces químicos mediante el uso de luz visible ha transformado de manera significativa el panorama de la síntesis orgánica contemporánea. En particular, la fotocatalisis redox (fotoredox) ha permitido el desarrollo de nuevas transformaciones químicas bajo condiciones suaves, con alta eficiencia y un notable control quimio- y estereoselectivo, posicionándose como una alternativa atractiva frente a los métodos térmicos tradicionales o aquellos que requieren condiciones de reacción severas.¹⁻³

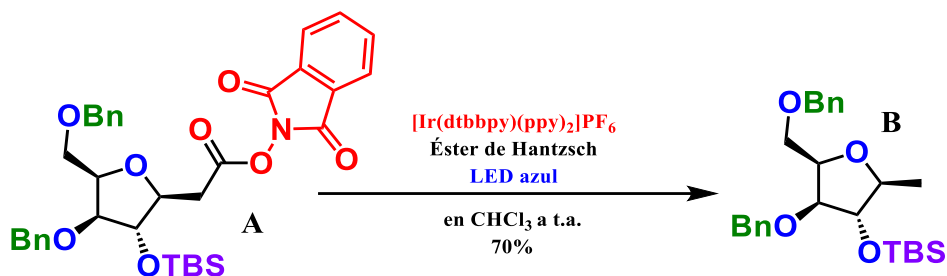
El principio fundamental de la fotocatalisis (fotoredox) se basa en la excitación de un catalizador mediante irradiación en la región visible del espectro electromagnético, lo que genera un estado excitado con propiedades redox significativamente distintas a las del estado fundamental. Este estado excitado puede participar en procesos de transferencia monolectrónica (SET), facilitando la generación controlada de radicales difíciles de acceder por métodos convencionales.⁴⁻⁵



Esquema 1. Etapas clásicas de oxido-reducción en procesos fotocatalíticos que conducen a la formación de pares iónicos radicalarios.

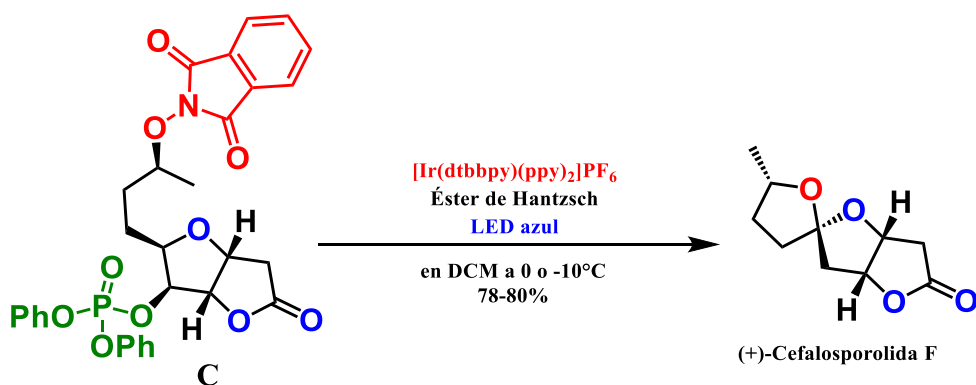
Históricamente, los complejos de metales de transición, particularmente aquellos basados en iridio y rutenio, han dominado el campo de la fotocatalisis debido a su eficiente absorción de luz visible, largos tiempos de vida en el estado excitado y propiedades redox ajustables.⁶⁻⁸ Estos sistemas han mostrado una notable versatilidad en la activación de enlaces C–C, C–N y C–O, así como en la funcionalización de sustratos complejos, incluidos productos naturales y moléculas bioactivas.

Un ejemplo representativo del poder de la fotocatalisis basada en iridio es la síntesis estereoselectiva de la (+)-Muscarina desarrollada en nuestro laboratorio. Mediante un proceso de descarboxilación fotocatalítica (Reacción tipo Barton–McCombie) libre de estaño, activada por luz azul.¹⁰ La ftalimida A fue descarboxilada a B en un rendimiento del 70%.



Esquema 2. Aplicación de la fotocatalisis redox por Rodríguez-Tzompanzi y colaboradores empleando un catalizador de Ir^{II} como paso clave en la ruta de síntesis de la (+)-Muscarina.

De manera similar, en el 2023, nuestro grupo de investigación reportó la síntesis total estereoselectiva de la (+)-Cefalosporolida F.⁹ En este trabajo, se empleó un fotocatalizador de iridio bajo irradiación con luz visible para promover una transformación clave vía fotoredox, permitiendo la construcción eficiente del núcleo espirocetalico del producto natural con un alto control estereoquímico a partir del precursor C.



Esquema 3. Aplicación de la fotocatalisis redox por Xochicale-Santana y colaboradores empleando un catalizador de Ir^{II} como paso clave en la ruta de síntesis de la (+)-Cefalosporolida F.

No obstante, a pesar de su eficacia, el uso de metales de transición en fotocatalisis presenta ciertas limitaciones, tales como su alto costo, potencial toxicidad, impacto ambiental y dificultades asociadas a su eliminación en productos destinados a aplicaciones biológicas o farmacéuticas.¹¹ Estas consideraciones han impulsado la búsqueda de fotocatalizadores alternativos no metálicos, capaces de ofrecer un desempeño comparable sin las desventajas inherentes a los sistemas metálicos.

Entre los ejemplos más representativos de este tipo de fotocatalizadores se encuentran los colorantes orgánicos xanténicos, como la “**Eosin Y**” y “**Rose Bengal**”, cuyas estructuras altamente conjugadas les confieren una intensa absorción en la región visible del espectro. Estos compuestos presentan estados excitados de vida media suficientemente largos como para participar en procesos de transferencia monoeléctronica, permitiendo la generación controlada de especies radicalarias bajo condiciones suaves. Gracias a estas propiedades, han sido ampliamente empleados en reacciones de acoplamiento, oxidaciones selectivas, reducciones y procesos de funcionalización C–H.

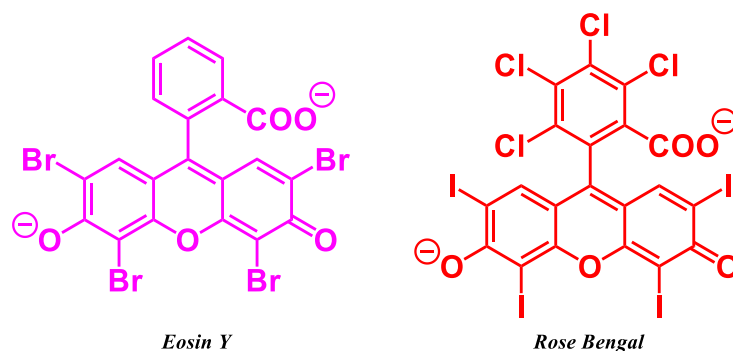


Figura 1. Estructura de los compuestos “Eosin Y” y “Rose Bengal”, empleados como organocatalizadores en reacciones radicalarias.

Adicionalmente, otras familias de organocatalizadores fotoredox han demostrado una notable versatilidad sintética, en este contexto, los compuestos de organoboro han emergido como una plataforma atractiva para el desarrollo de nuevos fotocatalizadores orgánicos. El átomo de boro, debido a su carácter electrón-deficiente y a su capacidad para participar en sistemas π -conjugados, permite la modulación fina de las propiedades electrónicas y fotofísicas de las moléculas en las que se incorpora. Además, los compuestos de organoboro suelen presentar baja toxicidad, estabilidad estructural y una notable diversidad sintética, lo que los convierte

en candidatos idóneos para aplicaciones catalíticas sostenibles. Los compuestos BODIPY (boron-dipyrromethene) constituyen una familia de colorantes orgánicos ampliamente estudiada debido a sus sobresalientes propiedades fotofísicas, entre las que destacan altos coeficientes de absorción molar, bandas de absorción estrechas, elevada estabilidad fotoquímica y una notable modularidad estructural. Estas características han impulsado su aplicación tradicional en áreas como bioimagen, sensores fluorescentes y materiales optoelectrónicos. Sin embargo, durante la última década, los BODIPYs han emergido como fotocatalizadores orgánicos prometedores en el contexto de la fotocatálisis visible aplicada a la síntesis orgánica.

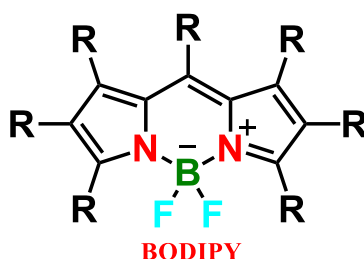


Figura 2. Estructura general de los “Boron Dipyrromethenes” (BODIPY's), donde “R” pueden ser diversos sustituyentes que modifican sus propiedades químicas y físicas.

El desarrollo de este proyecto se suma al esfuerzo por expandir el alcance de la fotocatálisis orgánica, proponiendo el desarrollo de nuevos fotocatalizadores basados en organoboro como alternativa a los sistemas tradicionales de iridio y rutenio. En particular, los compuestos de organoboro empleados en este trabajo serán evaluados no solo en reacciones modelo, sino también como pruebas de concepto en transformaciones fotoredox previamente dominadas por catalizadores metálicos.

1. Nuevos fotocatalizadores de organoboro.

1.1 Introducción.

El desarrollo de nuevos compuestos de organoboro ha adquirido relevancia en la química orgánica contemporánea debido a su versatilidad estructural y funcional. La capacidad del átomo de boro para adoptar diferentes estados de coordinación, así como su naturaleza electrón-deficiente, permite el diseño de moléculas con propiedades electrónicas ajustables, lo cual resulta particularmente atractivo para aplicaciones en catálisis y activación fotoquímica.

En el contexto del diseño molecular, los compuestos de organoboro pueden ser modificados de manera sistemática mediante la introducción de sustituyentes aromáticos, heterocíclicos o donadores de electrones, lo que permite modular parámetros clave como la absorción en la región del visible, la estabilidad térmica y la reactividad redox. Estas características son fundamentales para el desarrollo de sistemas capaces de participar eficientemente en procesos fotoinducidos, ya sea como fotocatalizadores o como intermediarios activos en ciclos catalíticos. Desde el punto de vista sintético, la preparación de compuestos de organoboro ofrece ventajas significativas, ya que muchas de las rutas disponibles se llevan a cabo bajo condiciones suaves y emplean reactivos comercialmente accesibles.

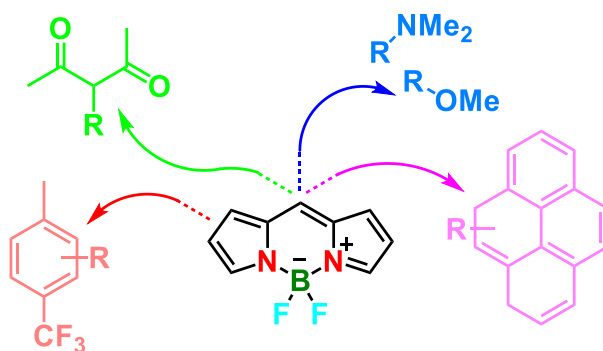


Figura 3. Algunas modificaciones estructurales clásicas a la forma base de BODIPYs.

Adicionalmente, la estabilidad relativa de muchos derivados organoborónicos frente al aire y la humedad facilita su manipulación y purificación. No obstante, el diseño de compuestos de organoboro con aplicaciones catalíticas requiere un balance adecuado entre estabilidad y reactividad.

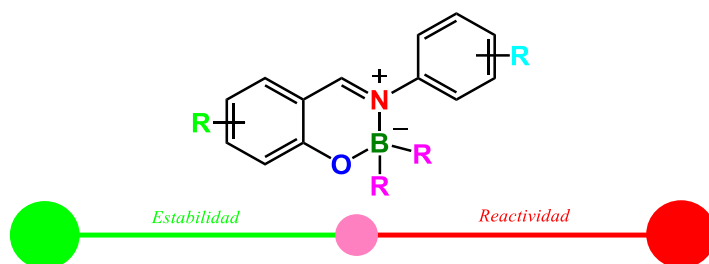


Figura 4. *El equilibrio entre reactividad y estabilidad.*

En este capítulo se describe la síntesis, purificación y caracterización de una serie de nuevos compuestos de organoboro diseñados como plataformas estructurales para su posterior evaluación como fotocatalizadores. Se detallan las estrategias sintéticas empleadas, la selección de precursores, las principales observaciones experimentales

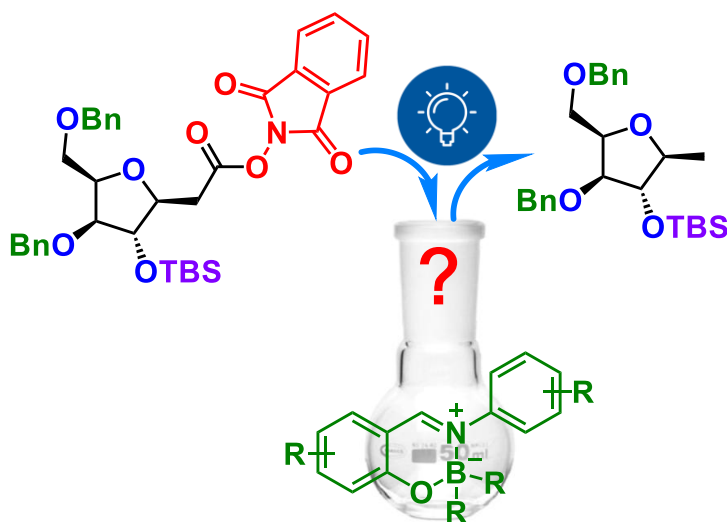


Figura 5. *Posible intervención de nuevos catalizadores de boro como mediadores en reacciones radicalarias (Reacción tipo Barton-McCombie).*

1.2 Antecedentes.

La química de los compuestos de organoboro constituye parte importante de la síntesis orgánica moderna, no solo por la versatilidad del enlace carbono–boro, sino por la capacidad del átomo de boro para participar en una amplia gama de transformaciones químicas mediante interacciones covalentes y coordinativas. El interés inicial en este tipo de compuestos se remonta a mediados del siglo XX, cuando los primeros estudios demostraron que los derivados organoborónicos podían ser sintetizados, aislados y caracterizados de manera confiable (en algunos de los casos), estableciendo así las bases para su posterior explotación en síntesis orgánica.¹²

El desarrollo de metodologías para la formación selectiva del enlace C–B representó un avance decisivo en la consolidación de la química del boro. Durante las décadas de 1960 y 1970, los trabajos pioneros de Herbert C. Brown demostraron el potencial de los boranos como intermediarios sintéticos altamente reactivos y selectivos, particularmente en procesos de hidroborcación de alquenos y alquinos.¹³ Estos estudios no solo ampliaron el repertorio de transformaciones accesibles mediante compuestos de boro, sino que sentaron las bases conceptuales para el uso del boro como herramienta estratégica en la construcción de arquitecturas moleculares complejas.

Posteriormente, la introducción de reactivos de diboro estables, como el bis(pinacolato)diboro (B_2pin_2), permitió desarrollar rutas más controladas y reproducibles para la borylación de sustratos orgánicos.¹⁴ La posibilidad de generar especies organoborónicas bajo condiciones suaves y con alta tolerancia funcional impulsó su adopción generalizada en síntesis orgánica. En este contexto, la reacción de acoplamiento Suzuki–Miyaura emergió como una de las transformaciones más influyentes de finales del siglo XX, consolidando el papel de los ácidos borónicos y boronatos como bloques de construcción universales para la formación de enlaces carbono–carbono.¹⁵

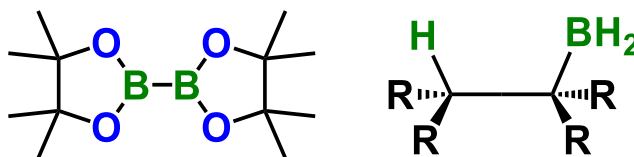
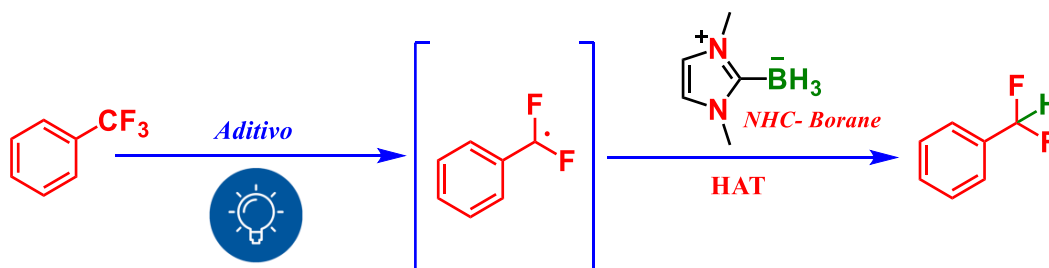


Figura 6. Estructura del bis(pinacolato)diboron (izquierda), empleado en reacciones de acoplamiento para la formación de enlaces C-C y estructura general de producto de hidrobtoración de alquenos (derecha).

La relevancia de los compuestos de organoboro en la síntesis de moléculas bioactivas y productos naturales ha sido ampliamente documentada. Estos compuestos han sido empleados en la síntesis de alcaloides, terpenoides, policétidos y análogos farmacéuticos, donde su estabilidad, selectividad y baja toxicidad los convierten en alternativas preferentes frente a otros reactivos organometálicos.¹⁶ En comparación con especies basadas en estaño, mercurio o incluso ciertos metales de transición, los derivados de boro presentan ventajas significativas desde el punto de vista ambiental y de seguridad, lo que ha favorecido su adopción tanto en investigación académica como en procesos industriales.

A partir de la década de 2000, el enfoque de la investigación en organoboro comenzó a desplazarse progresivamente desde su uso exclusivo como intermediarios hacia su participación en procesos catalíticos. En este contexto, los estudios desarrollados por Oestreich y colaboradores marcaron un punto de inflexión al demostrar que los boranos carbeno N-heterocíclico “(NHC)–Boranos” podían actuar como precursores eficientes de radicales borilo bajo condiciones suaves.¹⁷ Estos trabajos revelaron que los compuestos de organoboro podían involucrarse en procesos de transferencia monoeléctronica (SET), participando activamente en mecanismos radicalarios que anteriormente estaban dominados por especies metálicas.



Esquema 4. NHC-Boranos en reacciones radicalarias (HAT).

El auge de la catálisis fotoredox reforzó este cambio de paradigma. Tradicionalmente, las reacciones fotoredox han dependido de complejos de iridio o rutenio debido a sus propiedades fotofísicas especiales.¹⁸ Sin embargo, estos metales presentan desventajas importantes relacionadas con su alto costo, limitada disponibilidad y potencial impacto dañino ambiental. En respuesta a estas limitaciones, surgió un interés creciente por desarrollar fotocatalizadores orgánicos “metal-free”, entre los cuales los compuestos de organoboro han destacado notablemente.¹⁹

Diversos estudios han demostrado que estructuras organoborónicas adecuadamente diseñadas pueden absorber en la región visible y participar en procesos de transferencia electrónica inducidos por luz.²⁰ La síntesis de estos catalizadores suele implicar rutas cortas, condiciones suaves y reactivos accesibles, lo que contrasta con la complejidad sintética asociada a muchos complejos metálicos. Además, la posibilidad de modular finamente las propiedades electrónicas mediante sustitución aromática o coordinación intramolecular permite ajustar su comportamiento catalítico de manera racional.²¹

Dentro de este marco conceptual, los compuestos de organoboro derivados de bases de Schiff, estudiadas por el grupo de Jiménez-Pérez como tintes celulares “*in vitro*” ocupan un lugar particularmente relevante, ya que son una inspiración importante para el desarrollo de las estructuras de los catalizadores presentados en este trabajo²². Las bases de Schiff, obtenidas típicamente por condensación entre aldehídos aromáticos y aminas primarias, ofrecen plataformas estructurales rígidas y altamente conjugadas. Al coordinarse con centros de boro, estas estructuras generan complejos estables en los que el átomo de boro se integra en sistemas π -conjugados extendidos.²² Este tipo de arquitectura resulta especialmente atractiva para aplicaciones catalíticas y fotoactivas, ya que favorece la delocalización electrónica y la absorción de luz visible.

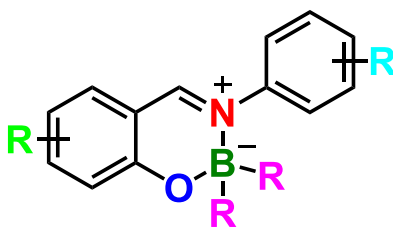
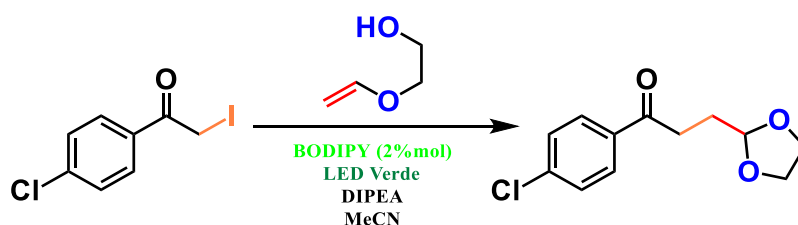


Figura 7. Estructura general de la familia de compuestos estudiados por el grupo de Jiménez-Pérez y base estructural para el diseño de las estructuras de este trabajo.

Una ventaja clave de estos complejos de organoboro tipo Schiff-base es su baja toxicidad y carácter metal-free, lo que los posiciona como alternativas sostenibles frente a catalizadores basados en metales de transición.²⁴ Además, su síntesis no requiere atmósferas inertes estrictas ni precursores costosos, lo que facilita su escalabilidad. Estas características resultan especialmente relevantes en el marco de la química verde y del desarrollo de metodologías sintéticas más responsables.

Paralelamente, los BODIPY's (boron-dipyrromethenes) representan otra clase fundamental de compuestos de organoboro con aplicaciones fotoquímicas avanzadas. Inicialmente desarrollados como tintes fluorescentes de alto rendimiento cuántico, los BODIPYs han sido ampliamente estudiados por su intensa absorción en la región visible y su notable estabilidad fotoquímica.²⁵ Con el tiempo, estos sistemas han sido adaptados como fotocatalizadores orgánicos y sensibilizadores triplete, participando en reacciones de transferencia electrónica y energía bajo irradiación visible.²⁶⁻²⁷



Esquema 5. Aplicación sintética de BODIPY por el grupo de Cordero-Vargas.

La modularidad estructural de los BODIPY's, así como la posibilidad de introducir sustituyentes en posiciones estratégicas, ha permitido optimizar sus propiedades electrónicas y expandir su campo de aplicación. Estos desarrollos refuerzan el papel del boro como un elemento central en el diseño de catalizadores orgánicos avanzados y subrayan la importancia de explorar nuevas arquitecturas de organoboro con propiedades ajustables.

1.3 Objetivo.

Evaluar los BOSCHIBA's como agentes fotoactivos y mediadores en reacciones radicalarias, con el fin de generar plataformas moleculares adecuadas para su posterior evaluación en procesos de síntesis orgánica y aplicaciones catalíticas.

1.3.1 Objetivos particulares.

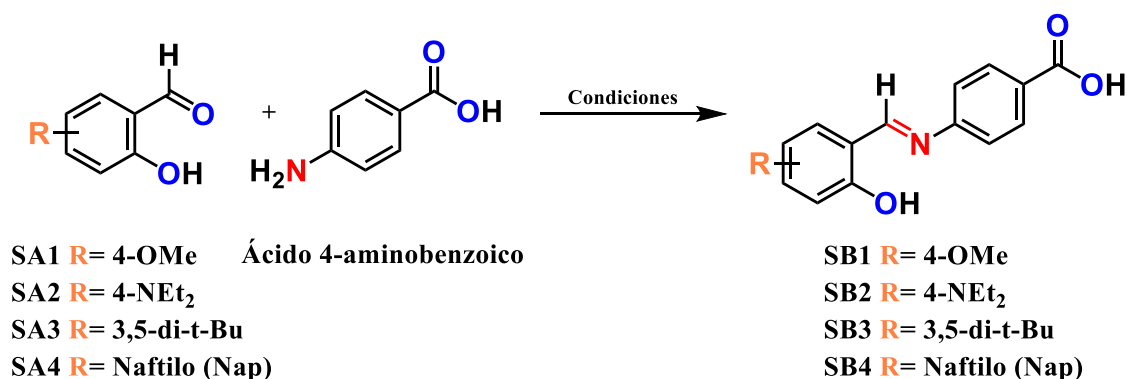
1. Reproducir la síntesis de BOSCHIBA's y evaluar su potencial fotoactivo.
2. Emplear los BOSCHIBAS en reacciones radicalarias (fotoredox) sobre un sustrato modelo para determinar condiciones óptimas de reacción.
3. Aplicar las condiciones óptimas de reacción para culminar la síntesis formal y total de la Muscarina y (+)-Cefalosporolida F respectivamente.

1.4 Discusión de resultados.

En esta sección se presenta un resumen de los resultados experimentales obtenidos durante la replicación de la ruta sintética hacia las bases de Schiff y los compuestos tipo BOSCHIBAs. Es importante enfatizar que los compuestos BOSCHIBAs fueron sintetizados previamente por el grupo de investigación del Dr. Jiménez Pérez y empleados como biomarcadores en dicha investigación y que el trabajo realizado en esta etapa consistió exclusivamente en reproducir y validar experimentalmente estas metodologías, tomando como referencia dicha investigación.²²

1.4.1 Síntesis de bases de Schiff con diversos sustituyentes -R en el anillo de 2-hidroxibenzaldehído (salicilaldehído).

Con estos antecedentes se procedió a reproducir la síntesis de diversas bases de Schiff derivadas del salicilaldehído con distintos sustituyentes (-R) en el anillo aromático (OMe, NEt₂, di-tBu y naftilo), empleando las condiciones previamente optimizadas por el grupo de investigación.

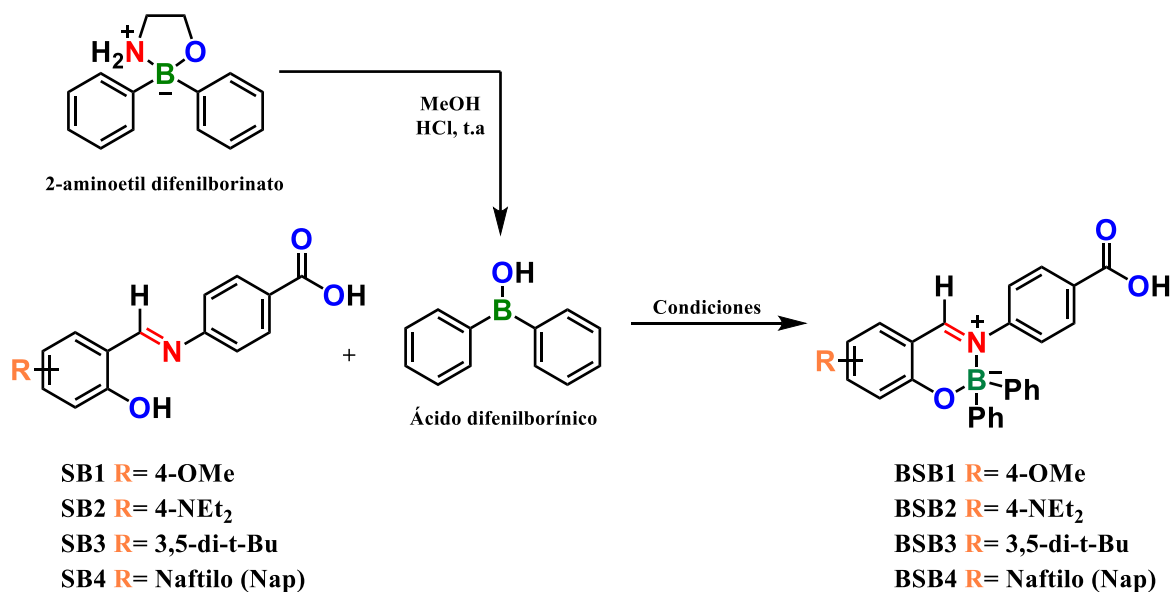


Esquema 6. Síntesis general de las bases de Schiff [1-4] empleando las condiciones reportadas por Jimenez Perez y colaboradores Condiciones: EtOH, MW(120°C) durante 15 minutos.

1.4.2 Síntesis de “Boron-Schiff-Bases”, BOSCHIBAs.

La etapa final consistió en la replicación de la síntesis de los compuestos denominados “Boron-Schiff-Bases” (BOSCHIBAs), desarrollados originalmente por el grupo del Dr. Jiménez Pérez.

En estos sistemas, el fragmento de boro se introduce mediante la reacción de las bases de Schiff con ácido difenilborínico, generado in situ a partir de 2-aminoetil difenilborinato bajo condiciones de hidrólisis ácida.



Esquema 7. Síntesis general de los BOSCHIBAs [1-4] empleando los métodos reportados por Jiménez y colaboradores.

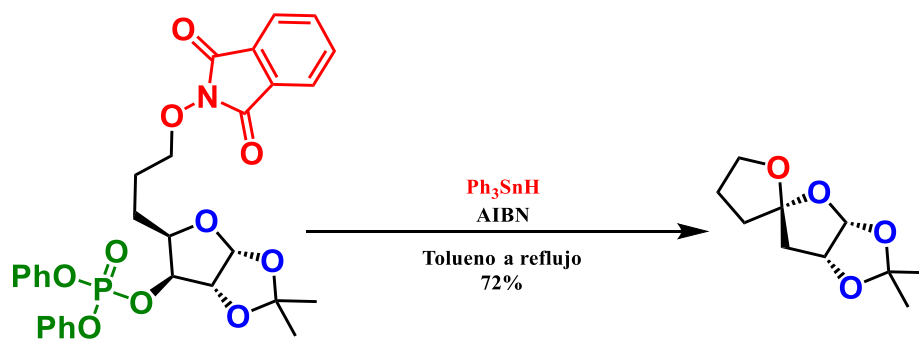
Los compuestos fueron sometidos a estudios fotofísicos que incluyeron la determinación de máximos de absorción, máximos de emisión, espectros de excitación, determinación de rendimiento cuántico (empleando sulfato de quinina como estándar), pruebas realizadas en la investigación previa.

1.4.4 Síntesis de [5.5] espirocetales mediante catálisis foto-redox empleando a los catalizadores BOSCHIBAs.

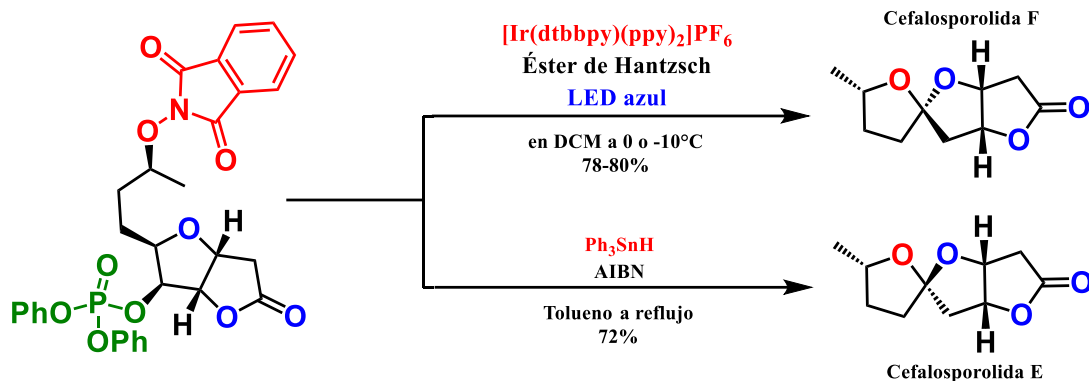
Históricamente, nuestro grupo de investigación se ha enfocado en la síntesis de estructuras complejas, específicamente en la obtención de núcleos 5,5-espirocetal. Para ello, se han empleado reacciones radicalarias de abstracción de hidrógeno 1,5 (1,5-HAT) bajo condiciones no oxidativas (Esquema 8).²⁹ Una de las primeras aplicaciones de esta técnica fue la síntesis total del Cefalosporolida E, llevada a cabo por el Dr. Cortezano Arellano. En dicho trabajo, se empleó una reacción tipo "tándem radical/polar" bajo condiciones no oxidativas (Esquema 9).³⁰ No obstante, este procedimiento se basó en métodos clásicos de formación de radicales que utilizan derivados de estaño y calentamiento convencional.

Posteriormente, en 2023 reportamos la síntesis total de la Cefalosporolida F. En este caso, se introdujo el uso de fotocatalizadores basados en metales de transición bajo irradiación de luz LED azul (Esquema 9).⁹

Tomando estos antecedentes como base, el presente trabajo se centra en el desarrollo y estandarización de condiciones de reacción óptimas. El objetivo es comparar la eficiencia relativa de los fotocatalizadores de organoboro frente a los ensayos previos realizados en 2003, 2015 y 2023.

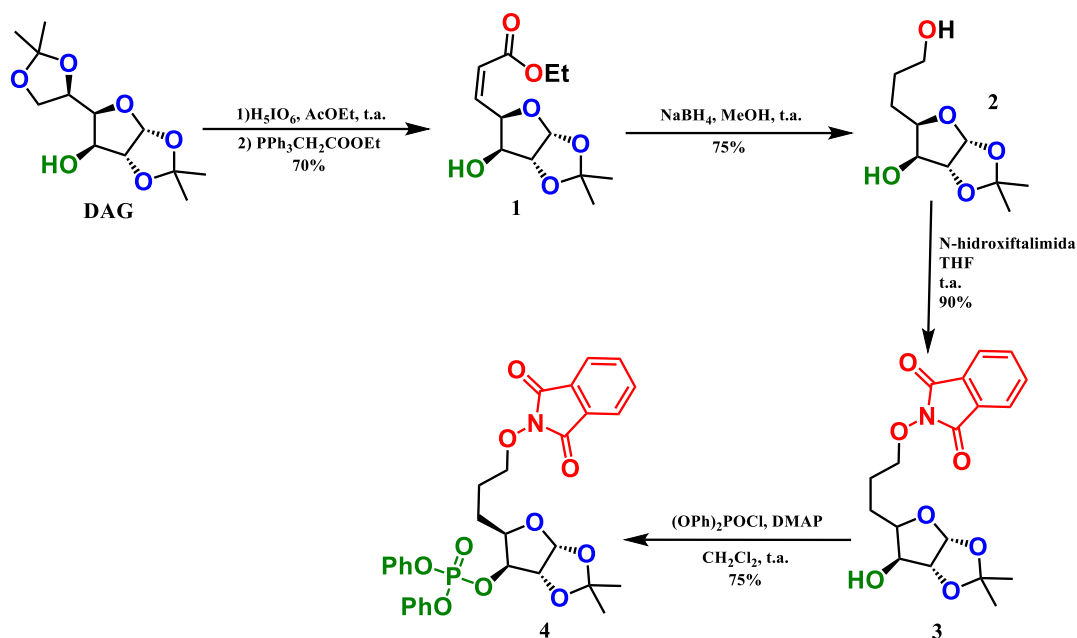


Esquema 8. *Reacción radicalaria en la síntesis de 5,5-espirocetales.*



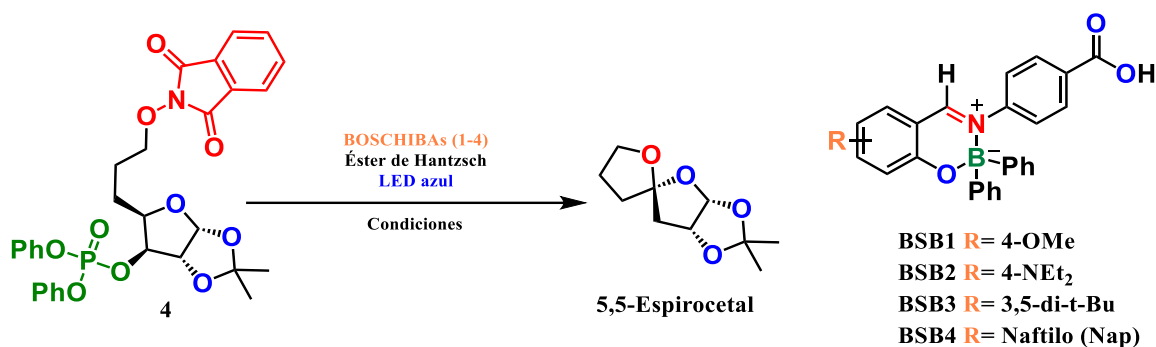
Esquema 9. Síntesis de las cefalosporolidas E y F.

Con el fin de dar continuidad al esquema de reacción explorado por nuestro grupo de investigación, se procedió con la síntesis de un derivado de la 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (DAG). Esta ruta, ya ha sido reportada y se considera accesible en términos generales y es fundamental para la obtención de nuestros sistemas de estudio. La secuencia para la obtención del precursor de radicales **4** se realizó en cinco etapas, 1) Ruptura oxidativa, 2) Olefinación: El proceso comienza con la ruptura oxidativa de los carbonos 5 y 6 de la DAG, seguida de una olefinación de Wittig utilizando el iluro de fósforo derivado del correspondiente α -Bromo éster para obtener el éster α,β -Insaturado **1**. 3) Reducción: Posteriormente, el éster **1** se redujo al alcohol **2** empleando NaBH_4 como agente reductor. 4) Introducción del fragmento ftalimida mediante una reacción de Mitsunobu, obteniéndose el derivado **3**. 5) Finalmente, el tratamiento de **3** con difenil clorofosfato y DMAP generó el derivado **4**, en un rendimiento global del 35%. (Esquema 10)



Esquema 10. Estrategia de síntesis del precursor radicalario **4**.

Como se ha mencionado anteriormente, nuestro grupo de investigación reportó la síntesis de la Cefalosporolida F empleando fotocátalisis redox mediante un complejo de Ir (III). Estos ensayos, aplicados originalmente al precursor de radicales **4** (derivado de la DAG), sirvieron como fundamento para el presente estudio. Bajo esta premisa, se decidió mantener las condiciones de reacción preestablecidas, incluyendo el uso de luz LED azul como fuente de irradiación. No obstante, el objetivo central de esta etapa consiste en sustituir el catalizador de Ir (III) por los fotocatalizadores de organoboro denominados BOSCHIBAs (Esquema 11). Los resultados de estos primeros ensayos se resumen en la tabla 5, donde se detallan los rendimientos obtenidos y se analizan de manera particular aquellos casos en los que la reacción no procedió.



Esquema 11. Reacción general del precursor radicalario **4** empleando diversos BOSCHIBA's en diferentes condiciones de reacción presentadas en la tabla 1.

Tabla 1. Rendimientos químicos obtenidos empleando los BOSCHIBAs **1-4**.

BOSCHIBA	% Molar	Rendimiento
BSB-1	50	Trazas
	25	Trazas
	10	Trazas
	5	Trazas
	1	0
BSB-2	50	54
	25	58
	10	65
	5	49
	1	38
BSB-3	50	0
	25	0
	10	0
	5	0
	1	0
BSB-4	50	Trazas
	25	Trazas
	10	Trazas
	5	0
	1	0

Tabla 1. Reacción fotoredox empleando BOSCHIBA's **1-4** sobre el sustrato modelo **4**. Las condiciones de reacción consideran una [0.1M] en CH₂Cl₂ y 1mmol del sustrato **4**, 3 equivalentes del éster de Hantzsch y 0° como temperatura estándar de reacción, los rendimientos reportados se consideran posterior a su purificación por cromatografía en columna.

Como se puede observar, el incremento de la relación molar del BOSCHIBA **2** con respecto al sustrato, favorece el incremento del rendimiento hasta un 10% mol, al superar esta relación, los rendimientos empiezan a decaer, por debajo del 10% molar, el rendimiento decae de manera significativa, por lo que se concluyó que la relación BOSCHIBA-Sustrato ideal es del 10% mol. Los BOSCHIBA's **1** y **4** mostraron la formación de cantidades pequeñas del producto monitoreadas mediante cromatografía en capa fina (CCF), el BOSCHIBA **3** no logró promover la reacción, mostrando únicamente la presencia del sustrato de inicio (**4**). La obtención del producto (5,5-espirocetal) se confirmó mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear, posterior a un proceso de purificación mediante cromatografía en columna.

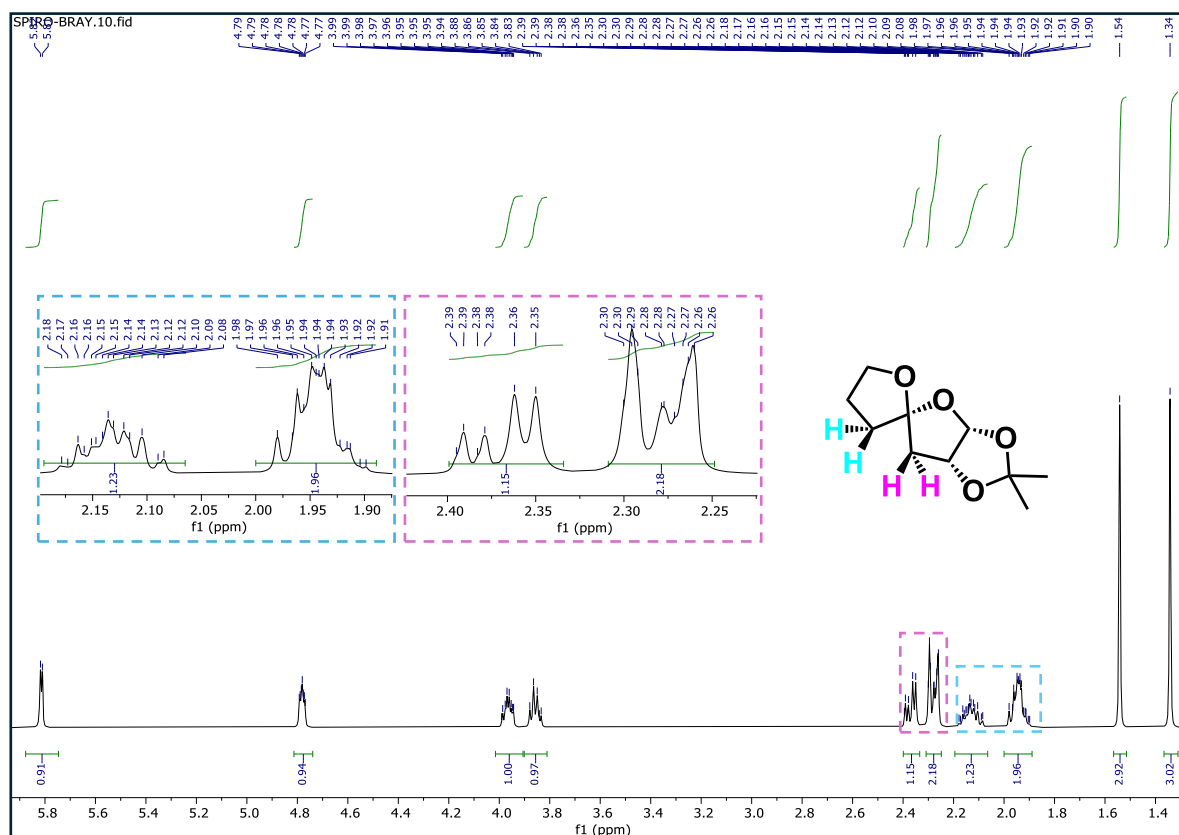
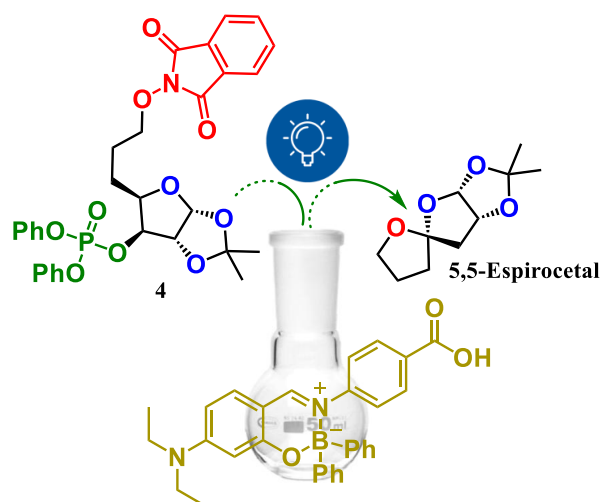


Figura 8. Espectro de resonancia magnética nuclear de H^1 del 5,5-Epirocetal, resaltando la región en donde los protones alfa al núcleo espirocetalico.

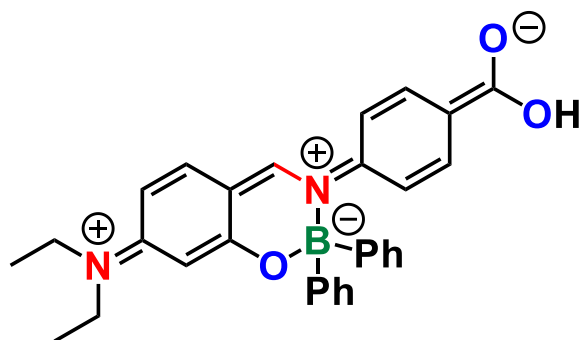
Tras analizar los resultados de las pruebas generales con los catalizadores BOSCHIBA, se observó que los compuestos **1**, **3** y **4** no permitieron la formación del producto esperado (5,5-espirocetal) incluso tras ajustar las proporciones molares del catalizador; en estos casos, la reacción simplemente no procedió. En contraste, el BOSCHIBA **2** facilitó el acceso al producto deseado con un consumo total del sustrato.

Para validar estos resultados, se realizó un ensayo de referencia utilizando un catalizador de Ir (III). De manera preliminar, y según el análisis por cromatografía en capa fina (CCF), ambos catalizadores arrojaron resultados equivalentes. Esto confirma que el BOSCHIBA **2** fue capaz de promover eficientemente esta reacción radicalaria foto inducida.



Esquema 12. Síntesis de 5,5-espirocetales empleando al BOSCHIBA **2** como mediador de la reacción.

Los resultados demuestran el rendimiento superior del BOSCHIBA **2** en comparación con sus análogos, evidenciando cómo la estructura química determina las propiedades y la capacidad fotoactiva de cada compuesto. En este sentido, la presencia de grupos electro donadores favorece la actividad fotocatalítica. Si bien tanto el grupo amino ($-NEt_2$ en BSB **2**) como el metoxilo ($-OMe$ en BSB **1**) poseen esta característica, la mayor capacidad electro donadora del grupo amino explica por qué su desempeño fotocatalítico es notablemente superior



Esquema 13. *Deslocalización electrónica extendida del sistema π conjugado del BOSCHIBA 2.*

Partiendo del análisis del efecto de los sustituyentes sobre la eficiencia de los BOSCHIBAs, es posible explicar por qué las estructuras con cadenas saturadas carecieron de actividad fotocatalítica. No obstante, con el fin de profundizar en este comportamiento y establecer una comparación cuantitativa frente al catalizador estándar de Ir(III), se empleó el potencial de reducción como parámetro crítico. Este valor determina la capacidad termodinámica de los compuestos para mediar transformaciones químicas mediante transferencia electrónica. En consecuencia, se llevaron a cabo experimentos de voltamperometría cíclica para medir los potenciales redox de cada derivado y precisar, de manera objetiva, el origen de su funcionalidad catalítica.

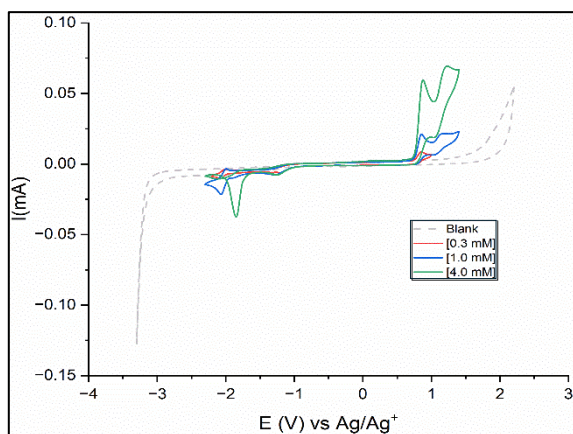


Figura 9. Voltamperometría cíclica del BOSCHIBA 2 en diferentes concentraciones.

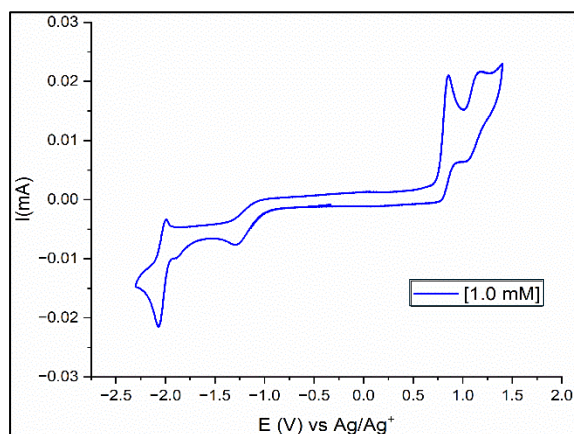


Figura 10. Voltamperometría cíclica del BOSCHIBA 2 [1.0 mM] acortando la ventana de potencial de -2.5 a +2 V.

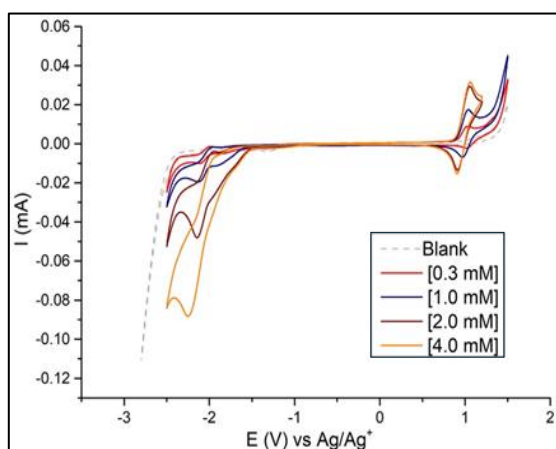


Figura 11. Voltamperometría cíclica del BOSCHIBA 3 en diferentes concentraciones.

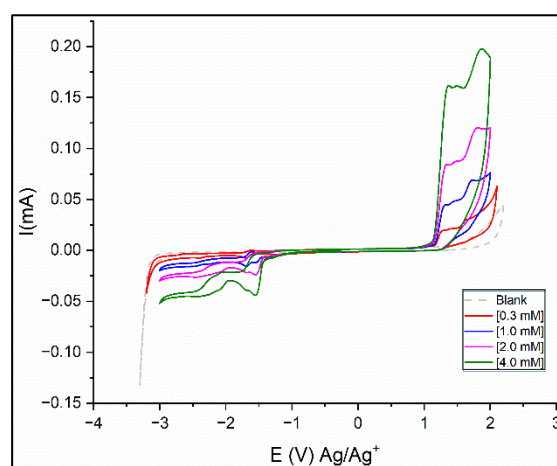


Figura 12. Voltamperometría cíclica del BOSCHIBA 4 en diferentes concentraciones.

Nota: todos los voltamogramas se realizaron bajo las siguientes condiciones: Electrodo de trabajo: CV, contraelectrodo: Pt, electrodo de referencia Ag/AgNO₃, electrolito=nBu₄NPF₆ 0.1M, barrido=100 mVs⁻¹

Los voltamogramas obtenidos muestran un amplio intervalo de potencial aplicado, que oscila desde -4 V hasta $+3$ V en algunos experimentos. Como se pudo observar, el BOSCHIBA 1 no presenta voltamograma; ello se debió a que fue imposible someterlo a esta prueba, ya que se depositó de manera inmediata sobre los electrodos empleados. Los pares redox en la región catódica exhiben un perfil amorfo cuando la concentración es superior a 1 mM; este comportamiento se atribuye a la acumulación de los sustratos en la superficie de los electrodos. En contraste, a una concentración de 1 mM, los picos de reducción y oxidación se definen con claridad.

De manera general, en todos los compuestos analizados se observan pares redox localizados entre -1.5 y -2.0 V en la región catódica, y entre $+1.0$ y $+1.5$ V en la región anódica; dichos procesos corresponden, en su mayoría, a sistemas cuasi-reversibles o irreversibles (véanse figuras 9, 11 y 12). No obstante, el BOSCHIBA 2 presenta patrones característicos de pares redox reversibles. Por su parte, aunque el BOSCHIBA 4 muestra un par redox alrededor de -1.5 V, este no cumple con los criterios necesarios para considerarse un proceso reversible.

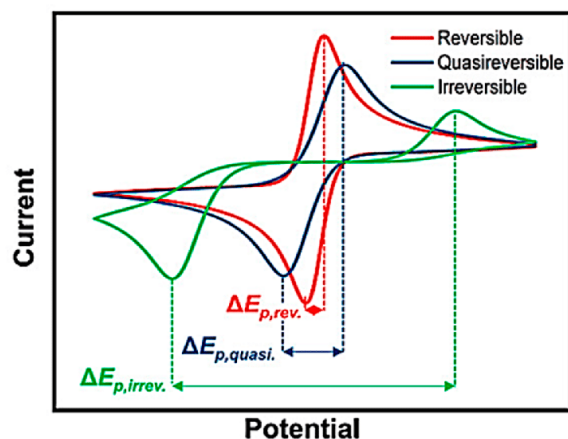


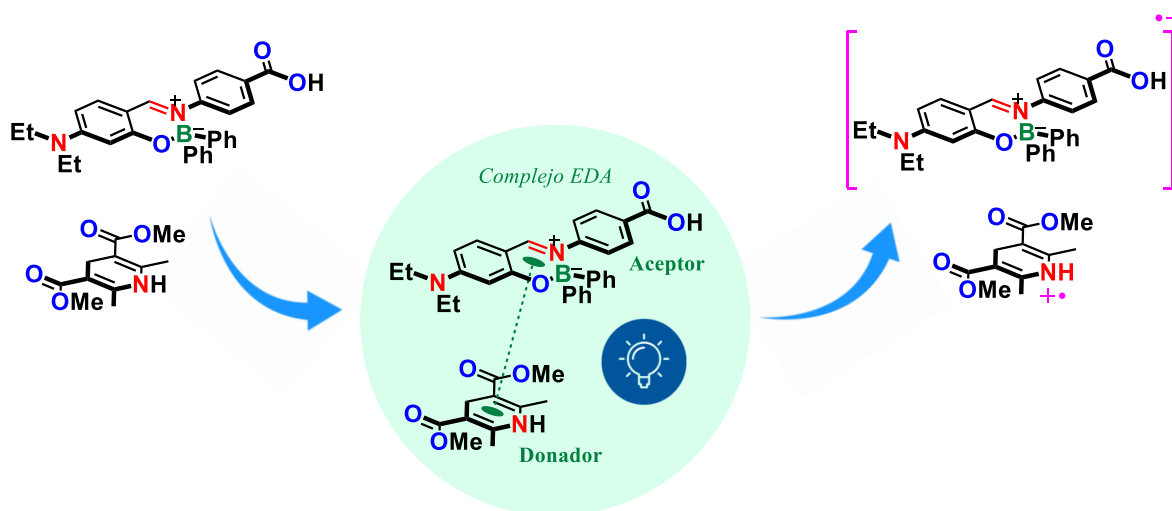
Figura 13. Apariencia de los pares redox en los casos donde los procesos son de carácter reversible, cuasireversible e irreversibles.

En este contexto se encuentra la explicación de la mayor efectividad del BOSCHIBA 2 con respecto a sus análogos. La presencia de un proceso redox reversible implica que la especie puede participar de manera eficiente en procesos catalíticos de transferencia mono-electrónica (SET), sin sufrir degradación significativa durante el transcurso de la reacción; en consecuencia, se comporta como una especie electroquímicamente estable. En contraste,

sus análogos no presentan procesos redox reversibles ni generan especies capaces de llevar a cabo la transferencia electrónica requerida bajo las mismas condiciones.

Los potenciales redox observados para el BOSCHIBA **2** se detallan en la figura 11, donde se identifican un primer par redox alrededor de -1.4 a -1.5 V y un segundo par cercano a -2.0 V. El potencial de reducción de los sustratos derivados de NHPI (ftalimidas) se sitúa aproximadamente en -1.7 V; por tanto, de manera preliminar, el par redox reversible ubicado alrededor de -2.0 V podría ser el responsable de la transferencia electrónica hacia el sustrato modelo NHPI (**4**). En sistemas fotoquímicos, los potenciales redox relevantes corresponden a los estados excitados de la molécula; en consecuencia, el potencial del catalizador en su estado excitado debe ser suficientemente alto para que la reacción proceda conforme a la evidencia experimental observada.

Más allá de los valores redox asociados a la interacción sustrato–catalizador, deben considerarse también las interacciones catalizador–agente de sacrificio. En el sistema estudiado, el éster de Hantzsch (HE) cumple esta función y actúa, además, como donador de hidrogeno (H) en una etapa posterior del mecanismo. Asimismo, es necesario contemplar factores energéticos y químicos que posibilitan la ocurrencia de procesos termodinámicamente favorables; entre ellos, destaca la formación de complejos donador–aceptor, conocidos como complejos EDA.



Esquema 14. Posible formación del complejo EDA en la interacción BOSCHIBA-Ester de Hantzsch.

El complejo EDA facilita el acoplamiento entre un donador y un aceptor en un proceso de transferencia mono-electrónica (SET), que conduce a la formación de un par iónico radicalario. Este fenómeno disminuye el requerimiento energético global y puede constituir un factor determinante en el curso de la reacción. En el sistema BOSCHIBA–HE–NHPI, los componentes poseen sistemas π altamente conjugados, capaces de interactuar eficazmente entre sí. Entre los pares de interacción más relevantes se encuentran (BOSCHIBA $\bullet^-$ /HE $\bullet^+$) y (BOSCHIBA/NHPI $\bullet^-$), de acuerdo con los mecanismos clásicos propuestos para este tipo de transformaciones.

1.4.5. Aplicación del BOSCHIBA (2) en la síntesis total de la (+)-Cefalosporolida F.

Con el objetivo de aplicar la metodología de formación de 5,5-espirocetales mediante la transferencia de átomo de hidrógeno (1,5-HAT), se planteó la síntesis total de la (+)-Cefalosporolida F. Las cefalosporolidas E y F fueron aisladas inicialmente en la década de 1980 a partir de la fermentación del hongo *Cephalosporium aphidicola*, empleado en cultivos industriales. El interés sintético por estos metabolitos radica en la complejidad estructural de su núcleo de espirolactona; debido a ello, diversos grupos de investigación han centrado sus esfuerzos en desarrollar estrategias que permitan su construcción de manera selectiva.

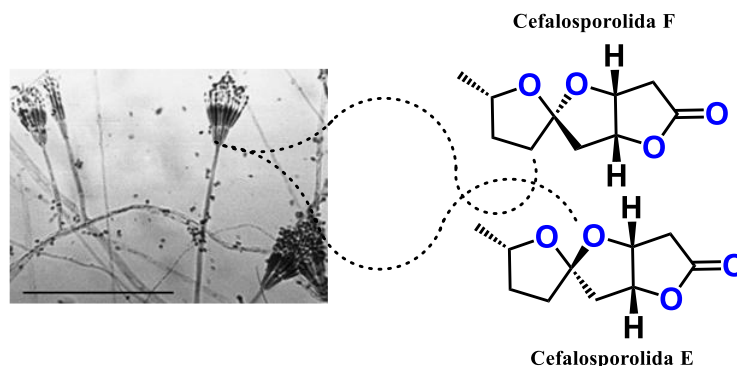
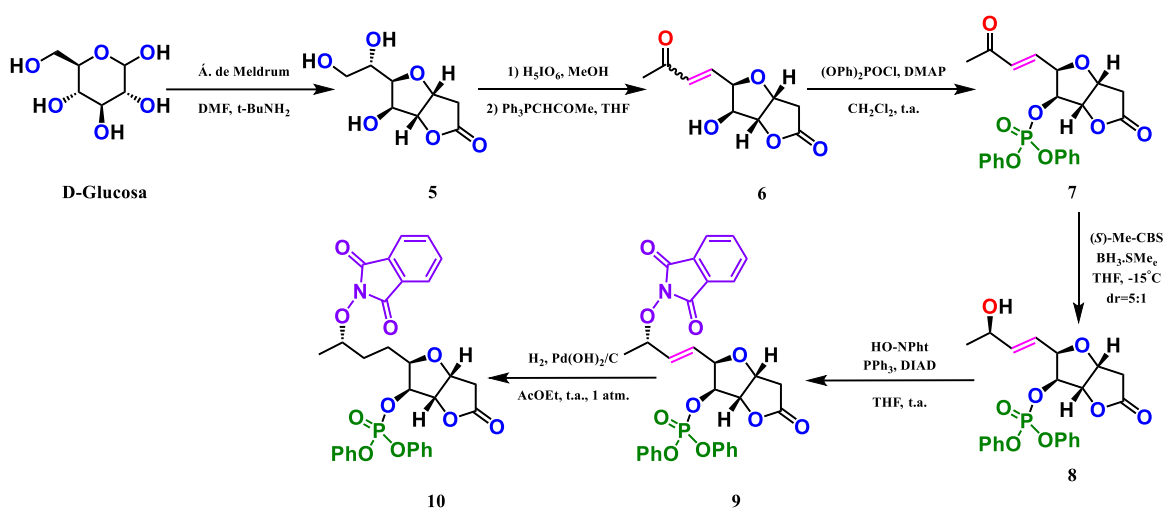


Figura 14. *Cephalosporium aphidicola*, fuente de aislamiento de las cefalosporolidas E/F como metabolitos secundarios.

Dentro de este marco, se decidió replicar la síntesis total reportada por nuestro grupo de investigación en 2023, empleando el BOSCHIBA 2 en la etapa final. Esta fase clave emplea un proceso de 1,5-HAT para la formación del núcleo 5,5-espirocetal y, por ende, la obtención del producto natural.

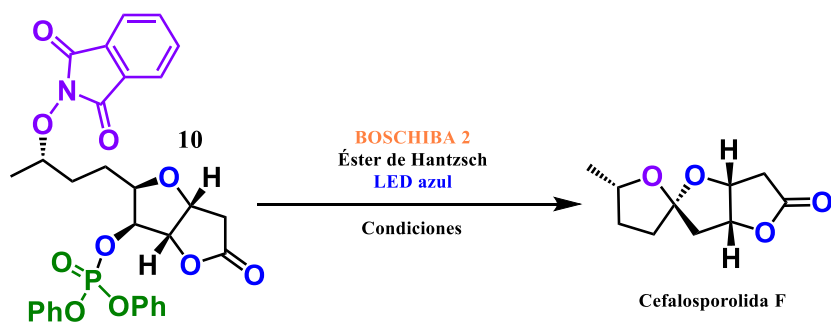
Para la preparación del precursor de radicales **10**, se utilizó D-glucosa como sustrato de partida. Esta se sometió a una C-glicosilación con ácido de Meldrum mediante irradiación con microondas, obteniendo el derivado 1,4-lactona **5**; este intermediario avanzado es fundamental, ya que provee una estereoquímica definida y una gran similitud estructural con la molécula objetivo. A partir de aquí, se siguió un protocolo análogo al empleado para el precursor **4**, realizando ajustes específicos para la estructura del producto natural. La siguiente etapa consistió en una ruptura oxidativa del 1,2-diol, seguida de una olefinación de Wittig en un proceso one-pot. Utilizando el iluro de fósforo derivado de la α -Cloroacetona

obteniendo así a la cetona α,β -insaturada **6**, la cual fue tratada con difenil clorofosfato y DMAP para generar el derivado **7**. Posteriormente, esta cetona se sometió a una reducción diastereoselectiva empleando el catalizador (S)-CBS (Corey-Bakshi-Shibata), permitiendo obtener el alcohol (R)-**8** con una relación diastereomérica 5:1. Finalmente, se incorporó el fragmento N-hidroxiftalimida mediante una reacción de Mitsunobu para obtener el derivado (S)-**9**. Como paso final hacia el precursor radicalario **10**, se realizó una hidrogenación utilizando H_2 sobre una superficie catalítica de $Pd(OH)_2/C$.



Esquema 15. Ruta de síntesis para la obtención del precursor radicalario **10**.

Siguiendo un protocolo análogo a los estudios previos, el precursor radicalario **10** se sometió a las condiciones de reacción reportadas en la síntesis de 2023, sustituyendo el complejo de Ir (III) por el BOSCHIBA **2** en la proporción molar estandarizada. El sistema se mantuvo bajo irradiación de luz LED azul como fuente de activación. Los ensayos realizados y sus respectivos resultados se detallan en la tabla 6.

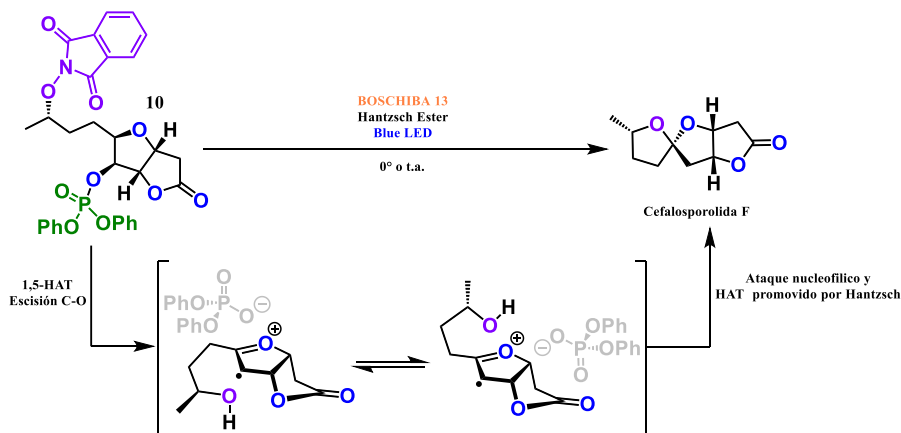


Esquema 16. Reacción general del precursor radicalario **10** empleando al **BOSCHIBA 2** en diferentes condiciones de reacción presentadas en la tabla 6.

Prueba	% molar (2)	Condiciones		
		Eq. Éster de Hantzsch.	Temperatura(°C)	Rendimiento
1	10	3	0	58%
2	10	3	t.a	49%

Tabla 6. Rendimientos obtenidos de la Cefalosporolida F aplicando diferentes temperaturas, las condiciones consideran una concentración [0.1M] en CH_2Cl_2 y 1mmol del precursor radicalario **10**.

Los resultados preliminares de reacción mostraron la conversión del sustrato de partida **10** en un producto único rastreable mediante CCF y con características a las esperadas para la (+)-Cefalosporolida F.



Esquema 17. Ataque nucleofílico del grupo hidroxilo al ion oxocarbenio para generar a la Cefalosporolida F.

Los análisis espectroscópicos de resonancia magnética nuclear (RMN) permitieron identificar al producto obtenido, tratándose de la Cefalosporolida F, identificando un patrón característico de señales presente en la región de 2 a 2.5 ppm, el desplazamiento químico de las señales que corresponden a los protones alfa al núcleo espirociclo, que fue consistente con lo reportado por nuestro grupo de investigación en 2023.⁹ El rendimiento calculado posterior a la etapa de purificación fue del 58% a una temperatura de 0°C, por lo que los factores cinéticos y termodinámicos estudiados en 2023 por nuestro grupo de investigación se mantienen consistentes con el resultado experimental.

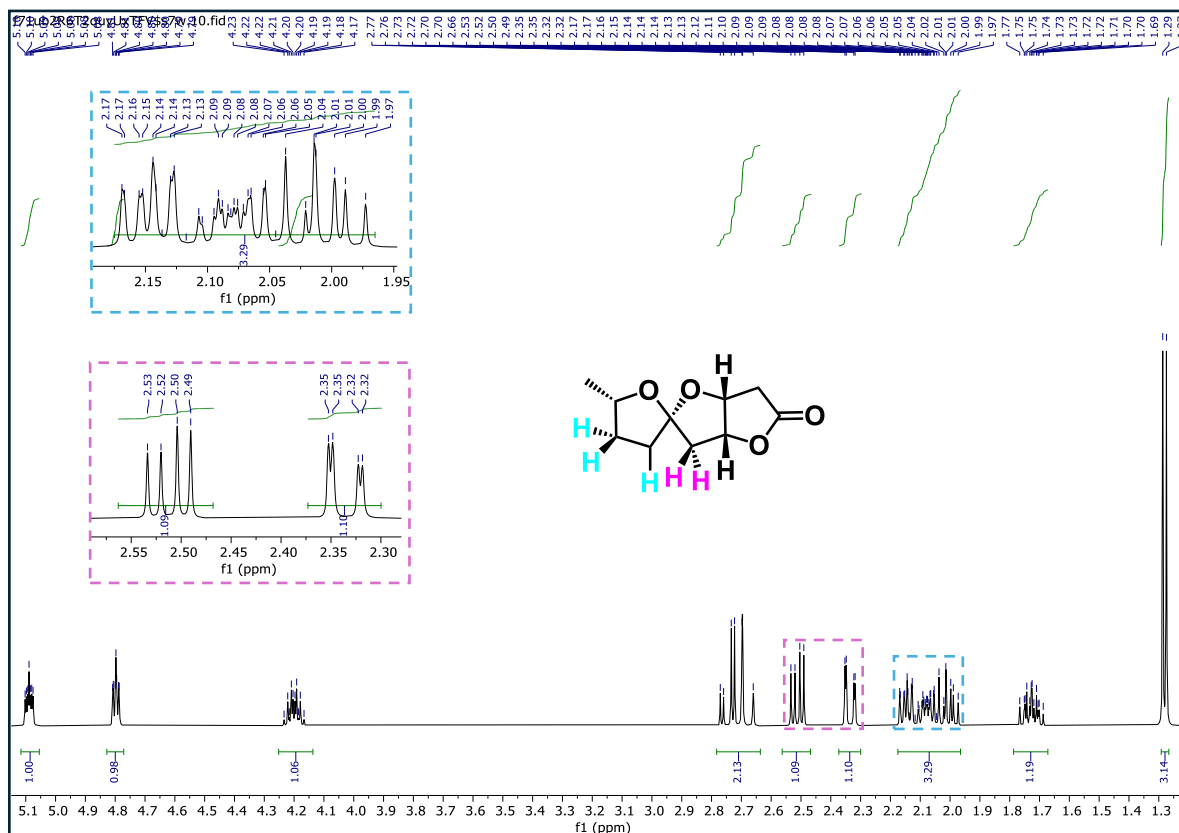


Figura 15. Espectro de resonancia magnética nuclear de H^1 de la Cefalosporolida F, resaltando el multiplete característico de los protones alfa al espirocetal.

1.4.6. Aplicación del BOSCHIBA (2) en la síntesis formal de la muscarina.

Con el objetivo de diversificar las aplicaciones del BOSCHIBA como un fotocatalizador emergente en la síntesis de productos naturales, este trabajo se enfocó en la construcción de un intermediario avanzado para la síntesis de la muscarina. Este alcaloide fue aislado inicialmente en el siglo XIX a partir del hongo *Amanita muscaria* (comúnmente conocido como 'matamoscas'), una especie con amplia distribución en Europa y Asia. Cabe destacar que, si bien *A. muscaria* es célebre por sus efectos psicoactivos, actualmente se reconoce que estos derivan principalmente del ácido iboténico y del muscimol, y no de la muscarina.³²

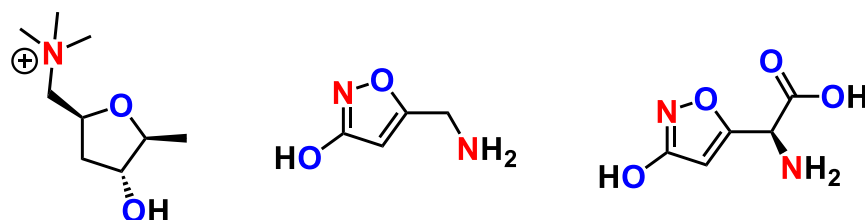


Figura 16. Estructuras reportadas de la muscarina, muscimol y ácido iboténico, aislados del hongo *Amanita muscaria*.

El aislamiento inicial del compuesto se atribuye a Oswald Schmiedeberg y Richard Koppe (1869), quienes lograron extraer una sustancia altamente tóxica responsable de los efectos colinérgicos periféricos observados tras la ingestión del hongo³¹. Este trabajo sentó las bases para el estudio sistemático de alcaloides con actividad fisiológica definida.

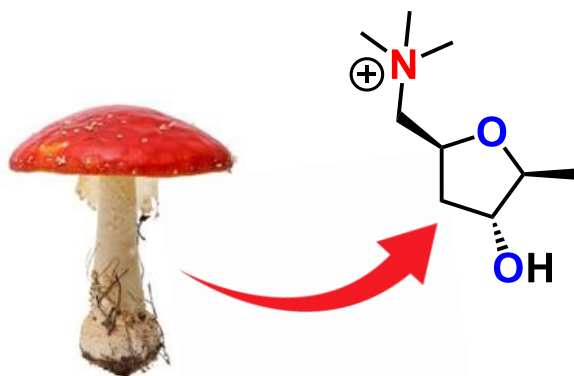
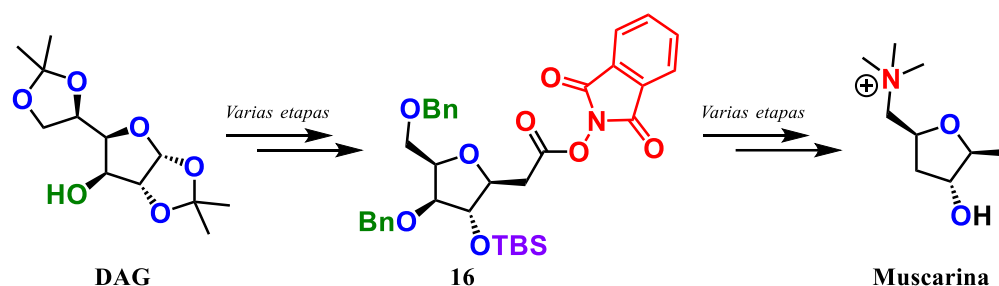


Figura 17. Hongo *Amanita muscaria* (matamoscas) como fuente del aislamiento de la muscarina.

Dadas las notables propiedades biológicas de la muscarina, se ha investigado su potencial terapéutico en el tratamiento del alzhéimer. Estos estudios se centraron tanto en la modulación de su dosificación como en el desarrollo de análogos estructurales que preserven su actividad farmacológica mientras minimizan sus efectos adversos.

Bajo esta premisa, diversos grupos de investigación han diseñado rutas sintéticas para acceder a este compuesto de manera eficiente. En este contexto, nuestro grupo desarrolló una ruta sintética para la obtención de la muscarina, en la que una de las etapas clave es la descarboxilación radicalaria tipo Barton, mediada originalmente por un complejo de Ir(III) bajo irradiación de luz LED azul.¹⁰

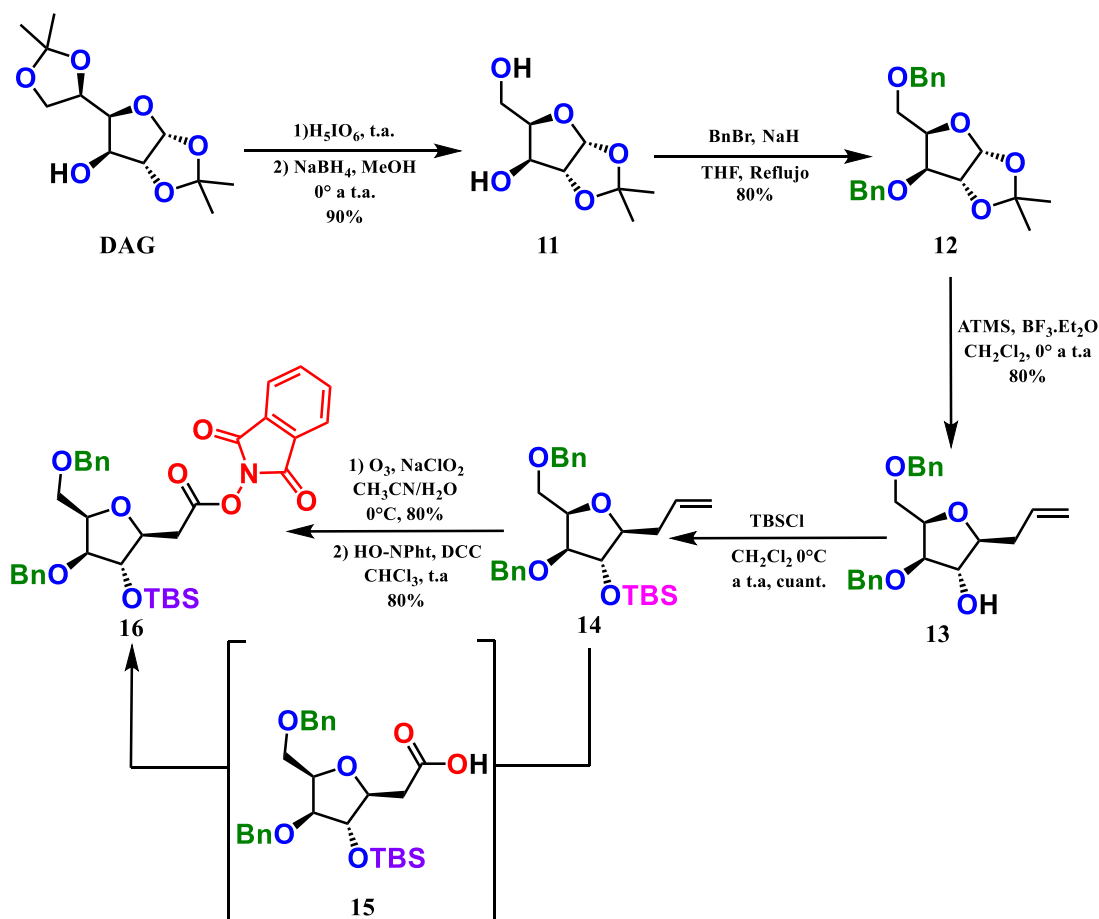
Considerando la capacidad de los BOSCHIBA para sustituir a dichos complejos metálicos (según lo demostrado en este trabajo), nos propusimos replicar la estrategia empleando el BOSCHIBA **2** como fotocatalizador. Como fase inicial, se procedió a la reproducción de la ruta establecida, logrando así la síntesis formal del producto natural (Esquema 18).



Esquema 18. Estrategia general para acceder al precursor radicalario **16** y posteriormente al producto natural.

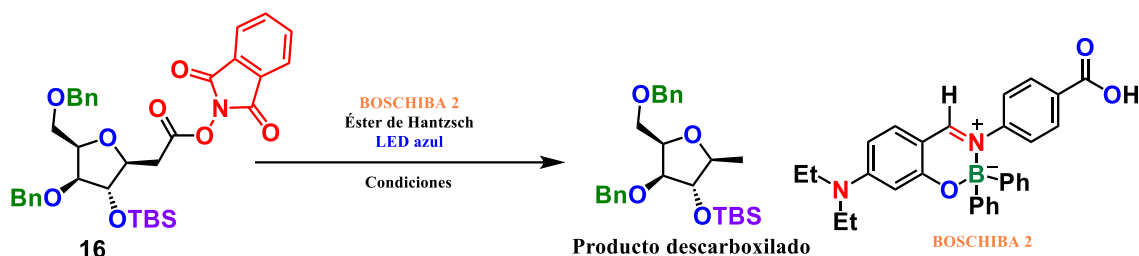
Para la síntesis del precursor destinado a la descarboxilación radicalaria, se utilizó como punto de partida el quirón DAG. La estrategia general para acceder al precursor **16** y, posteriormente, al producto natural, se detalla en el esquema 19. En primer lugar, se realizó una ruptura oxidativa en los carbonos 5 y 6 de la DAG, seguida de una reducción in situ del aldehído resultante con NaBH₄. Este proceso one-pot permitió obtener el derivado **11**. A continuación, se llevó a cabo la dibencilación del 1,2-diol para generar el éter bencílico **12**.

Posteriormente, el compuesto **12** se sometió a una sustitución nucleofílica en la posición anomérica empleando aliltrimetilsilano (ATMS) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis, obteniéndose el sustrato alilado **13**. El grupo hidroxilo liberado en esta etapa se protegió con TBSCl bajo condiciones clásicas para obtener al compuesto sililado **14**. Finalmente, la insaturación de **14** se transformó en el ácido carboxílico **15** mediante una secuencia de reacciones que involucran una ozonólisis seguida de una oxidación de Pinnick. El ácido **15**, sin necesidad de purificación previa, se sometió a una esterificación con N-Hidroxiftalimida mediada por DCC, proporcionando así el éster activado **16** (Esquema 19).



Esquema 19. Estrategia de síntesis replicada para acceder a precursor radicalario **16**.

Conociendo las condiciones óptimas obtenidas con el sustrato modelo **4**, estas se aplicaron a la descarboxilación del precursor radicalario **16**. Los resultados obtenidos, incluyendo los rendimientos químicos y las variables experimentales empleadas, se detallan en la tabla 7.



Esquema 20. *Reacción general del precursor radicalario **34** empleando al BOSCHIBA 2 en diferentes condiciones de reacción presentadas en la **tabla 2**.*

Prueba	Condiciones			
	% molar (2)	Eq. Ester de Hantzsch.	Temperatura(°C)	Rendimiento
1	10	3	0	60%
2	10	3	t.a	53%

Tabla 2. *Rendimientos obtenidos del producto descarboxilado aplicando diferentes temperaturas, las condiciones consideran una concentración [0.1M] en CH₂Cl₂ y 1mmol del precursor radicalario **16**.*

Los resultados obtenidos demuestran una vez más que la temperatura ideal para llevar a cabo la reacción es 0°C, obteniendo al producto descarboxilado en un rendimiento del 60%. La identificación del producto se llevó a cabo mediante espectroscopias estándares (Figuras 18 y 19).

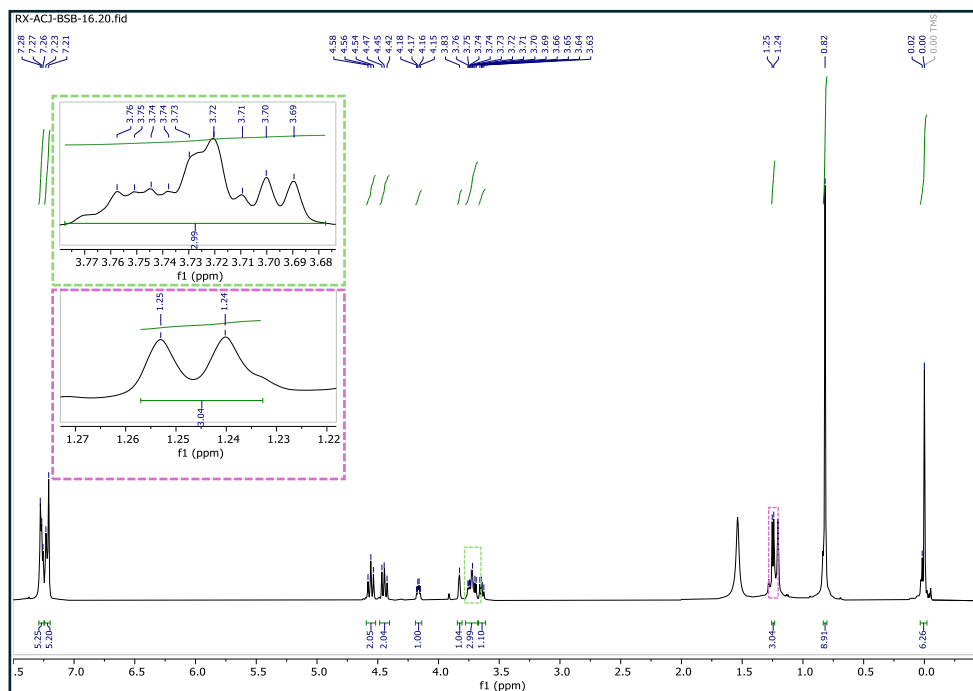


Figura 18. Espectro de ^1H del producto descarboxilado, las señales resaltadas corresponden a los protones del metilo (H_1) generado en la reacción y (H_2).

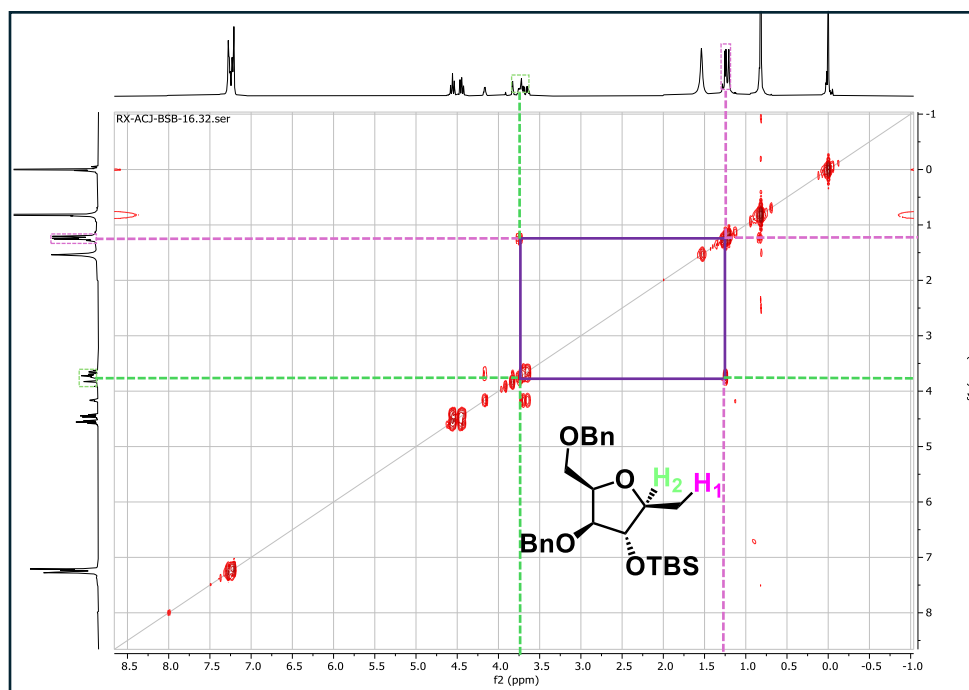
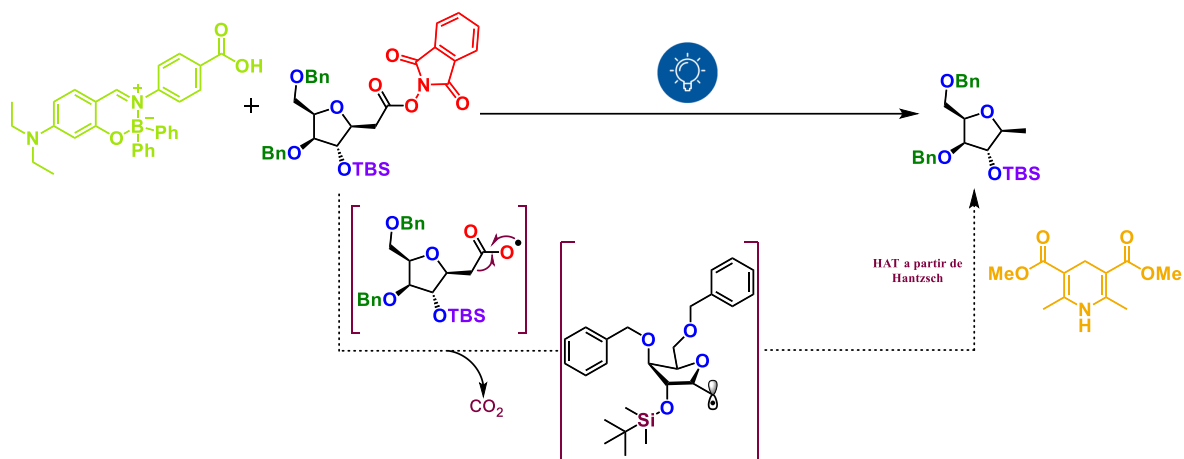


Figura 19. Experimento COSY del producto descarboxilado, las señales resaltadas corresponden a la interacción de los protones H_1 y H_2 .



Esquema 21. *Proceso de descarboxilación radicalaria tipo Barton mediada por el BOSCHIBA*
2.

1.5 Conclusiones.

Se ha demostrado que el BOSCHIBA, un organofotocatalizador de boro caracterizado por su síntesis sencilla, estabilidad y escalabilidad, empleando materiales de bajo costo y condiciones de reacción suaves funciona en reacciones radicalarias de tipo 1,5-HAT y descarboxilaciones de Barton. Esto lo posiciona como un excelente fotocatalizador no metálico.

La utilidad del BOSCHIBA se validó mediante su aplicación exitosa en las etapas clave de la síntesis formal de la muscarina y la síntesis total de la (+)-Cefalosporolida F. Con estos resultados, se contribuye activamente al desarrollo de metodologías enmarcadas en la química sostenible, ofreciendo alternativas eficientes y de bajo impacto ambiental.

2. Síntesis formal de la (+)-Espirolaxina.

2.1 Introducción.

Los productos naturales han ocupado históricamente una posición central en el desarrollo de la química orgánica, no solo como una fuente inagotable de compuestos con relevante actividad biológica, sino también como referentes estructurales cuya elucidación, a partir de su aislamiento, ha revelado la extraordinaria complejidad y diversidad de los procesos biosintéticos en la naturaleza. El estudio detallado de estas arquitecturas moleculares ha constituido un motor esencial para el avance de la síntesis orgánica, estimulando el diseño de nuevas estrategias sintéticas y consolidando la síntesis total como una herramienta clave para comprender, reproducir y expandir la química de los sistemas naturales. En este ámbito, los metabolitos secundarios de origen fúngico destacan por sus arquitecturas complejas y propiedades biológicas relevantes. Esta versatilidad ha impulsado su estudio integral desde perspectivas químicas, biológicas y farmacológicas.³³

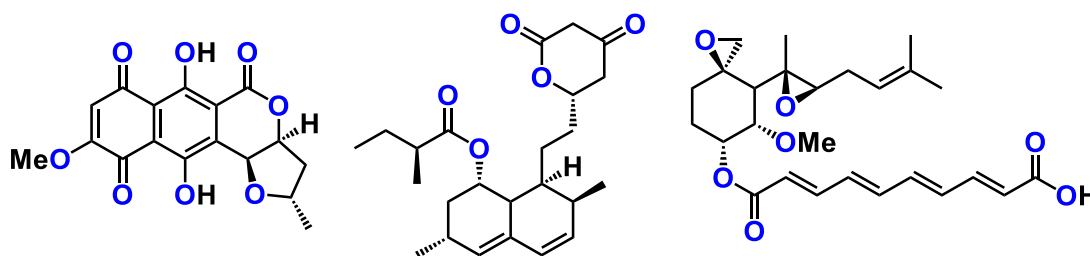


Figura 20. Algunos metabolitos secundarios aislados de origen fúngico, en los que algunos grupos de investigación se han interesado debido a su complejidad estructural.

En este contexto se inscribe el éter metílico de la (+)-Espirolaxina, un producto natural aislado de cultivos del hongo *Sporotrichum laxum*. Este compuesto pertenece a la familia de las espirolaxinas, un grupo de metabolitos caracterizados por núcleos espirocetales altamente funcionalizados, cuya biosíntesis y función biológica son aún objeto de estudio. El aislamiento de la (+)-Espirolaxina se realizó en el marco de investigaciones orientadas a identificar nuevas sustancias con potencial antibacteriano, contribuyendo así a expandir el conocimiento sobre la diversidad química de los hongos filamentosos.³⁴

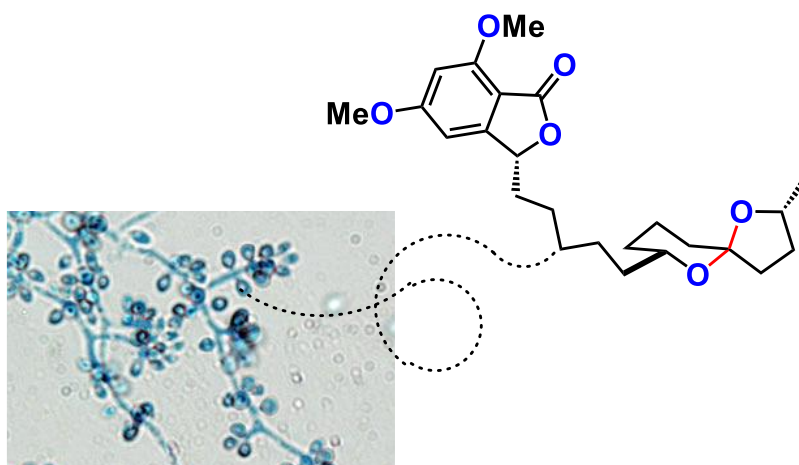


Figura 21. La (+)-Espirolaxina como uno de los metabolitos de origen biosintético de *Sporotrichum laxum*.

Desde el punto de vista estructural, la (+)-Espirolaxina posee una arquitectura molecular compleja que integra un sistema espirocetal quiral con un fragmento de ftálida 5,7-dimetoxisustituida. Esta disposición otorga a la molécula una elevada rigidez conformacional y una configuración estereoquímica definida, con múltiples centros quirales dispuestos con precisión. La complejidad de su esqueleto, sumada a la densidad de grupos funcionales oxigenados, convierte a este compuesto en un modelo representativo de los desafíos inherentes a la caracterización y síntesis de productos naturales de alta complejidad.^{34,35}

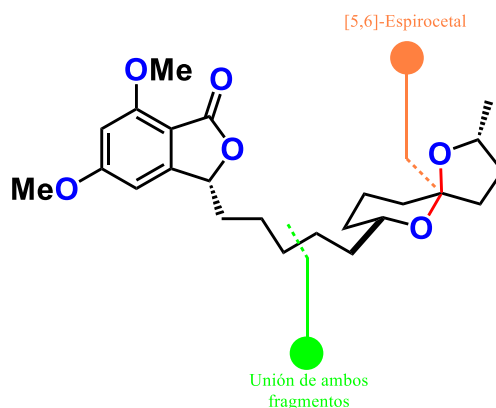


Figura 22. Algunos de los fragmentos de unión clave de la (+)-Espirolaxina, fragmentos que representan un reto sintético.

En términos de propiedades biológicas, se ha reportado que la (+)-Espirolaxina exhibe actividad inhibitoria frente a *Helicobacter pylori*, una bacteria estrechamente relacionada con el desarrollo de enfermedades gástricas como gastritis crónica, úlceras pépticas y carcinoma gástrico.³⁴ Esta actividad ha despertado interés en el compuesto como posible punto de partida para estudios farmacológicos y para la exploración de relaciones estructura–actividad dentro de la familia de las espirolaxinas. Aunque los mecanismos de acción no han sido completamente dilucidados, la actividad observada resalta la relevancia biológica del compuesto y justifica su estudio.

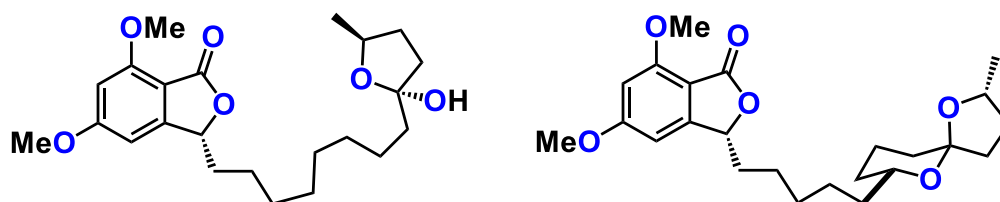


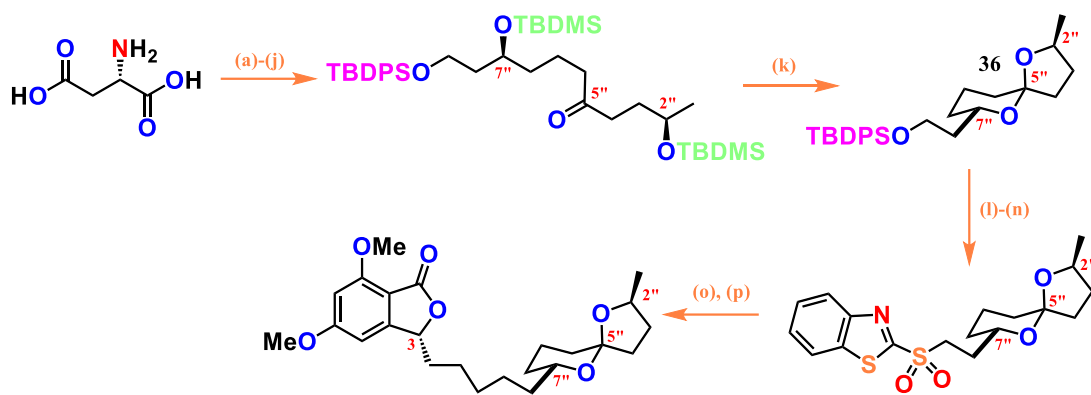
Figura 23. Dos de los metabolitos secundarios aislados a partir de *Sporotrichum laxum*, que comparten el fragmento fthalida 5,7-dimetoxi.

Más allá de su actividad específica, la (+)-Espirolaxina se ha consolidado como una molécula de referencia en el estudio de productos naturales espirocetales. Su estructura ha servido de base para análisis comparativos con metabolitos relacionados, permitiendo profundizar en la diversidad estructural derivada de las rutas biosintéticas fúngicas. Asimismo, la determinación de su estereoquímica absoluta fue un hito fundamental para validar su identidad química y facilitar investigaciones posteriores enfocadas en su síntesis y modificación estructural.³⁵

En conjunto, este producto natural representa un modelo notable donde convergen un origen biosintético singular, una elevada complejidad estructural y relevancia biológica. Estas características justifican su estudio detallado y lo posicionan como un objetivo estratégico para la síntesis orgánica y la comprensión de la relación estructura-función. En este sentido, el análisis de este compuesto proporciona el contexto necesario para abordar, en las secciones siguientes, los esfuerzos sintéticos y las estrategias modernas desarrolladas para acceder a este tipo de arquitecturas moleculares complejas

2.2 Antecedentes.

Estructuralmente, la (+)-Espirolaxina es un espirocetal que integra un núcleo de ftálica 5,7-dimetoxisustituida unido a un sistema espiro [5,6] (según la nomenclatura de anillos) unidos mediante una cadena de cinco carbonos. Esta arquitectura, caracterizada por un riguroso control estereoquímico, ha motivado diversos esfuerzos en síntesis orgánica para acceder al compuesto de manera eficiente y enantioselectiva. El primer reporte de la síntesis total enantioselectiva de la (+)-Espirolaxina fue publicado por Robinson y Brimble. Su estrategia empleó una olefinación de Julia–Kocienski para acoplar un aldehído que contenía el fragmento aromático, lo que permitió establecer la configuración absoluta ($3R$, $2''R$, $5''R$, $7''R$) de la molécula natural. Este enfoque convergente representó un hito metodológico al demostrar la viabilidad de construir sistemas espirocetales complejos bajo un control estereoquímico preciso.

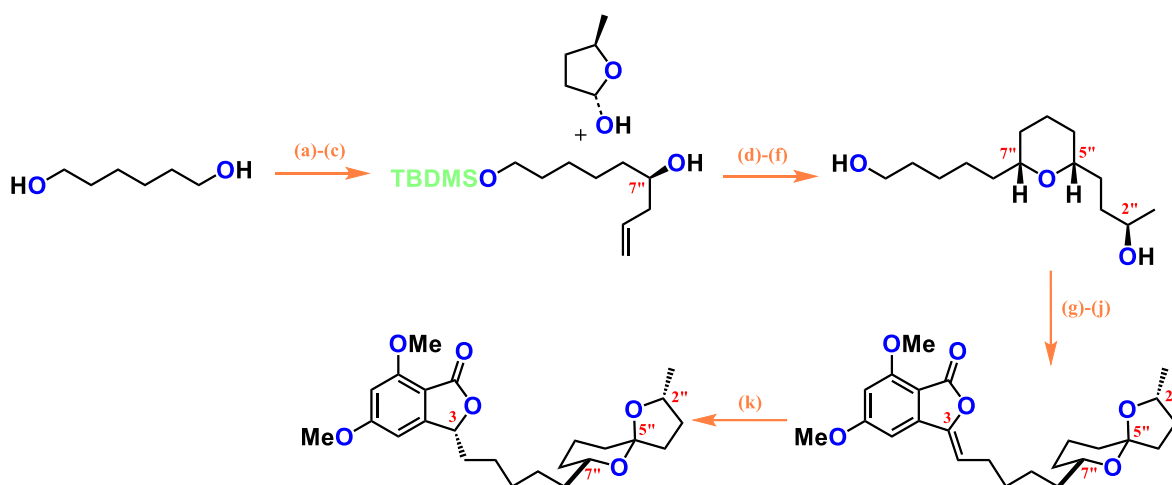


Condiciones: (a) NaNO_2 , KBr , H_2SO_4 , 0°C , 2 h, 92%; (b) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF, 0°C entonces MeOH , 97%; (c) NaH (2 equiv.), THF, 0°C entonces TBDPSCl , 82%; (d) Reactivo cuprato, THF, -78°C , 2 h, 90%; (e) TBDMSCl , imidazol, DMAP, CH_2Cl_2 , 98%; (f) $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$, THF, 0°C , NaOH , H_2O_2 , 83%; (g) Dess–Martin Periodinane, Piridina, CH_2Cl_2 , 86%; (h) LiBr , THF, -78°C , 76%; (i) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 78%; (j) H_2 , PtO_2 , THF, 6 h, 95%; (k) CSA, CH_2Cl_2 , 85%; (l) TBAF, THF, 0°C , 83%; (m) DEAD, PPh_3 , 2-mercaptobenzotiazol; (n) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 51%; (o) LDA, THF, -78°C , entonces, aldehído; (p) PtO_2 , H_2 , THF, 2 h, 40%.

Esquema 22. Ruta de síntesis ejecutada por Robinson y Brimble, llevando así a la primera síntesis total del epímero en $\text{C}2''$ de la (+)-Espirolaxina.

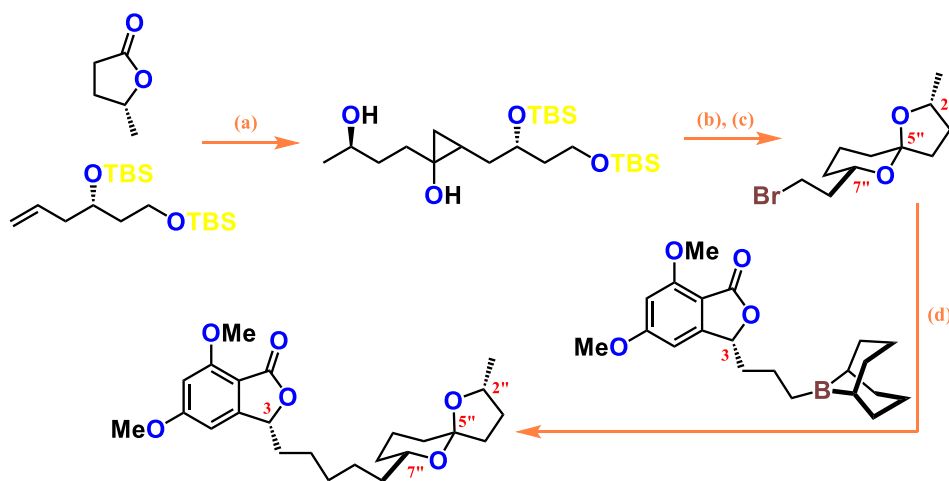
Posteriormente, diversos grupos de investigación desarrollaron rutas alternativas para la síntesis de este agente bioactivo. Por ejemplo, Nasini y colaboradores reportaron un procedimiento práctico que logró reducir el número de etapas; no obstante, su metodología requirió el uso de catalizadores metálicos convencionales en varios pasos clave, así como

tiempos de reacción prolongados. Por otro lado, Keaton y Phillips exploraron estrategias basadas en la química de ciclopropanoles.



Condiciones: (a) TBDMSCl, Et₃N, DMAP, THF, t.a., 18h, 57%; (b) NaOCl, TEMPO soportado sobre polímero, KBr, CH₂Cl₂, t.a., 6h, 100%; (c) (1) Borano alílico, -78 °C, 1h, entonces 1h a t.a.; (2) NaOH (3 N), H₂O₂ (35%), 1h a reflujo, 82%. (d) TiCl₄, CH₂Cl₂, -70°C, 4h, entonces -20°C, 1h, 63%; (e) NaBH₄, DMSO, 130 °C, 8h, 96%; (f) PMBCl, NaH, DMF, t.a., 3 días, 50%; (g) HgO, I₂, hv, ciclohexano, 9h, 68%; (h) CAN, CH₃CN/H₂O, t.a., 2h, 68%; (i) TEMPO, KBr, NaOCl, 3h, 100%; (j) Fosfonato, NaH, THF, t.a., 24h, 62%; (k) 10% Pd/C, AcOH, 4h, 45%.

Esquema 23. Ruta de síntesis ejecutada por Nasini y colaboradores, acortando algunas etapas con respecto a Brimble.

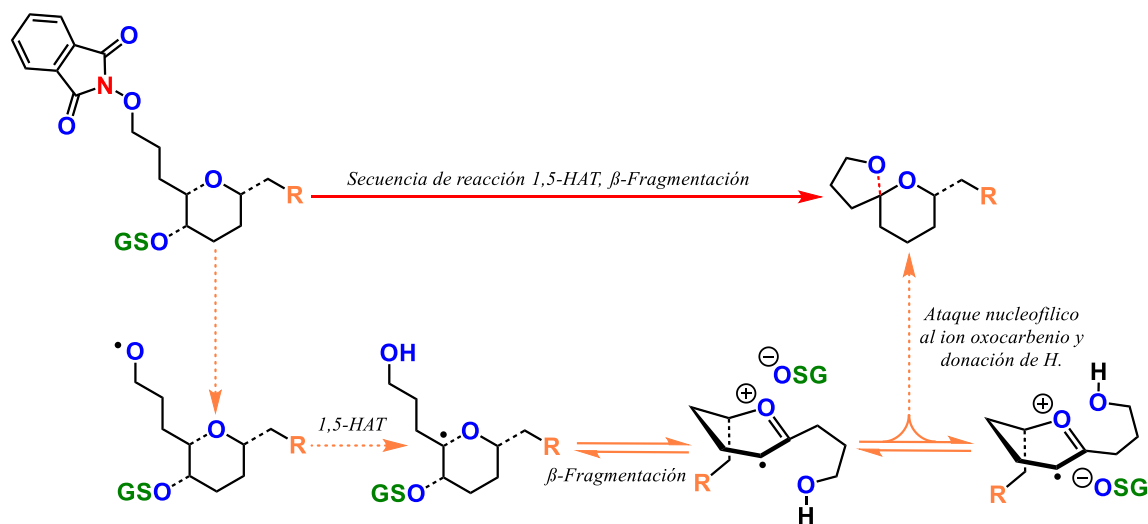


Condiciones: (a) *c*-C₆H₁₁MgBr, Ti(i-PrO)₄, PhMe, 92%; (b) Fe(NO₃)₃, Bu₃SnH, DMF, 75%; (c) HF, CH₃CN, 89%, (d) Cs₂CO₃ (ac), Pd(OAc)₂ (5% mol), Cy₃P (10% mol), Dioxano, 40°C, 79%.

Esquema 24. Ruta de síntesis ejecutada por Keaton y Phillips, utilizando el núcleo ciclopropanol y un acoplamiento Suzuki-Miyaura como pieza clave en la estrategia sintética.

A pesar de estos avances, las rutas sintéticas actuales presentan desventajas críticas en términos de eficiencia, sostenibilidad y aplicabilidad práctica. Entre las limitaciones más relevantes destacan el elevado número de pasos, el uso extensivo de metales de transición y un control estereoquímico dependiente de condiciones estrictas. En este sentido, el establecimiento de múltiples centros quirales suele requerir temperaturas extremas, ligandos complejos o catalizadores sensibles, factores que comprometen la robustez y reproducibilidad del proceso.

Como alternativa, la fotocatalisis orgánica (específicamente la desarrollada en este trabajo) ofrece un enfoque promisorio para la transferencia de electrones y la activación de enlaces bajo irradiación de luz visible. Bajo este marco conceptual, nos propusimos aplicar metodologías novedosas en la síntesis de este producto natural, induciendo el control estereoquímico mediante tácticas simplificadas. A diferencia de los métodos tradicionales, nuestra estrategia emplea sustratos quirales como punto de partida (quiral pool), eliminando la necesidad de ligandos externos para la inducción de quiralidad.



Esquema 25. Hipótesis sobre la secuencia de reacción 1,5-HAT explorada en los sustratos modelo aplicada a la síntesis de [5,6] espirocetales.

2.3 Objetivos.

Culminar la síntesis formal del éter metílico (+)-Espirolaxina mediante tácticas simples, que representen una ventaja estratégica con respecto a las síntesis previas reportadas.

2.3.1 Objetivos particulares.

Diseñar una estrategia de síntesis para la obtención de un intermediario avanzado hacia la síntesis de la (+)-Espirolaxina.

Aplicar el “chiron approach” como estrategia principal del control estereoquímico dentro de las estrategias a aplicar.

Emplear el órgano-catalizador basado en boro aplicado en este trabajo en una de las etapas clave de la construcción molecular compleja.

2.4 Discusión de resultados.

El desarrollo de estructuras moleculares complejas constituye un desafío constante en la química orgánica; por ello, es fundamental planificar con rigor las estrategias y tácticas sintéticas al abordar un producto natural. Considerando los retos que implica el diseño de metodologías novedosas, planteamos la síntesis formal de la (+)-Espirolaxina mediante una aproximación simple y replicable. Nuestra propuesta se fundamenta en una etapa clave que emplea una secuencia radicalaria de tipo 1,5-HAT, cuya viabilidad fue validada en los estudios modelo descritos en el capítulo anterior.

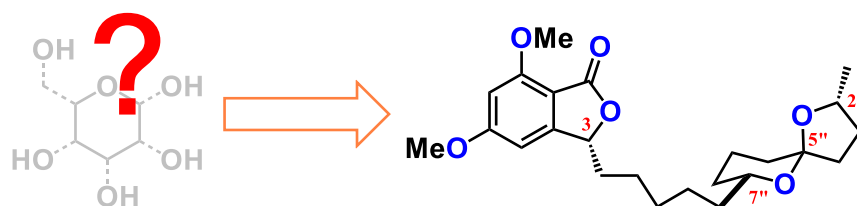


Figura 24. Hipótesis sobre la obtención de la (+)-Espirolaxina a partir de un carbohidrato como fuente de partida.

Aunque el diseño retrosintético suele evitar supeditarse a una metodología específica, es válido realizar un análisis basado en un sustrato clave que permita acceder a la molécula objetivo de manera eficiente. Al examinar la arquitectura de la (+)-Espirolaxina, destaca el sistema espiro [5,6] presente en su esqueleto molecular. Dado que diversos grupos de investigación han demostrado que es más sencillo construir los fragmentos por separado y acoplarlos en etapas avanzadas (generalmente uniendo el núcleo de ftálica 5,7-dimetoxisustituida con el sistema espirocetal), hemos adoptado una estrategia similar. En consecuencia, nuestra propuesta se centra en la construcción individual de los fragmentos, priorizando el desarrollo del bloque estructural que contiene el sistema espirocetal.

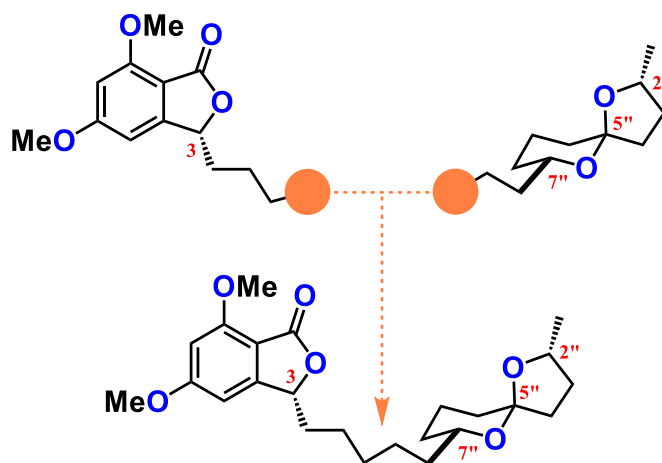
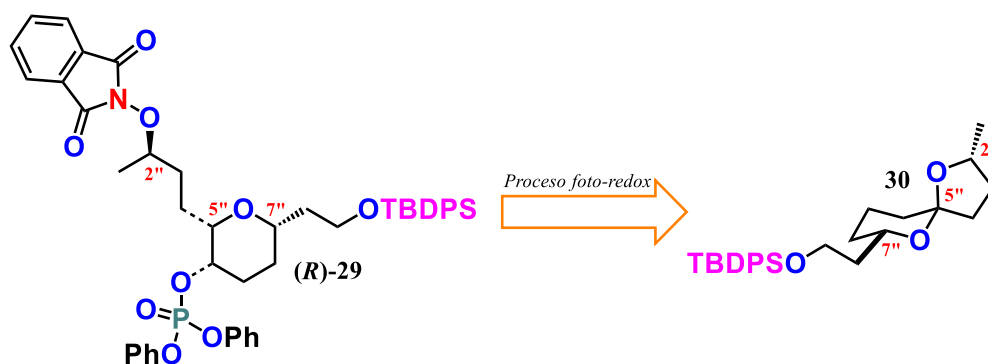


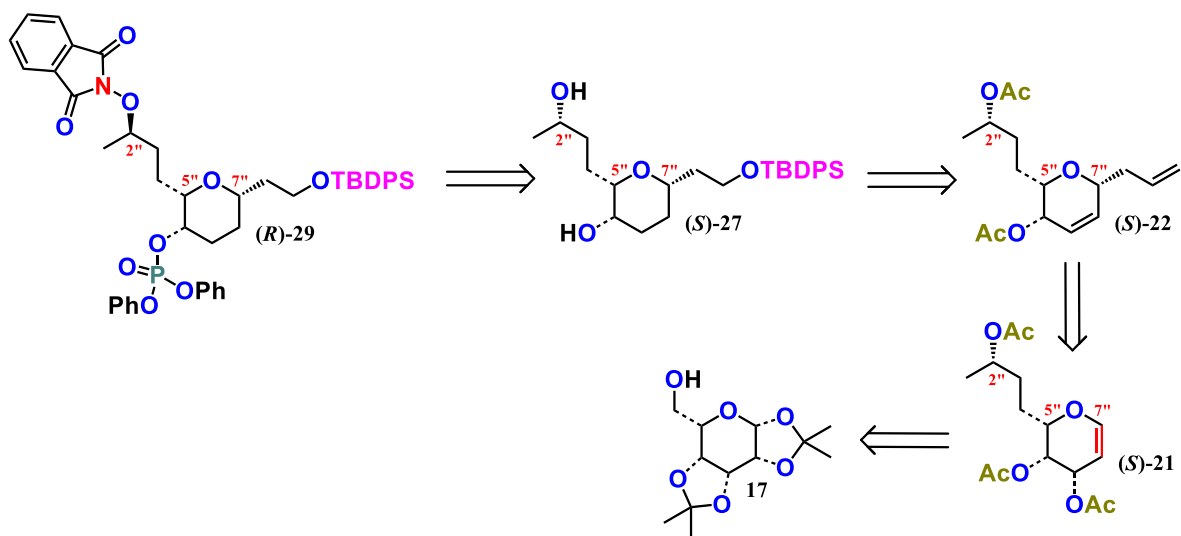
Figura 25. Acoplamiento del fragmento ftalida 5,7-dimetoxi con el fragmento [5,6] espirocetal como última etapa para la obtención de la (+)-Espirolaxina.

Bajo estas premisas, nuestro análisis sintético se enfoca en el diseño de un precursor radicalario que permita acceder al fragmento espirocetálico [5,6]. Este enfoque se planteó con el objetivo de alcanzar un intermediario previamente reportado en la literatura, completando así una síntesis formal. Tomando como base nuestros estudios sobre las reacciones de 1,5-HAT, identificamos al compuesto **29** como el sustrato idóneo; su transformación nos permite acceder al compuesto **30**, un intermediario avanzado reportado por Robinson y Brimble en su ruta hacia la obtención del producto natural.



Esquema 26. Obtención del intermediario **30** reportado en la literatura, mediante catálisis foto-redox, a partir del precursor **29**.

A partir del análisis sintético del sustrato **29**, se diseñó el plan retrosintético detallado en el esquema 28. En esta ruta, el compuesto **29** se obtiene mediante una secuencia de reacción de Mitsunobu seguida de una fosforilación, siguiendo un protocolo análogo al empleado para los sustratos **4** y **10**. Para ello, es necesaria la síntesis del 1,5-diol sililado, el cual puede generarse a través de una glicosilación de Ferrier sobre un derivado de tipo glical. Finalmente, este glical puede obtenerse a partir de diversos carbohidratos comerciales como materiales de partida (Esquema 27).



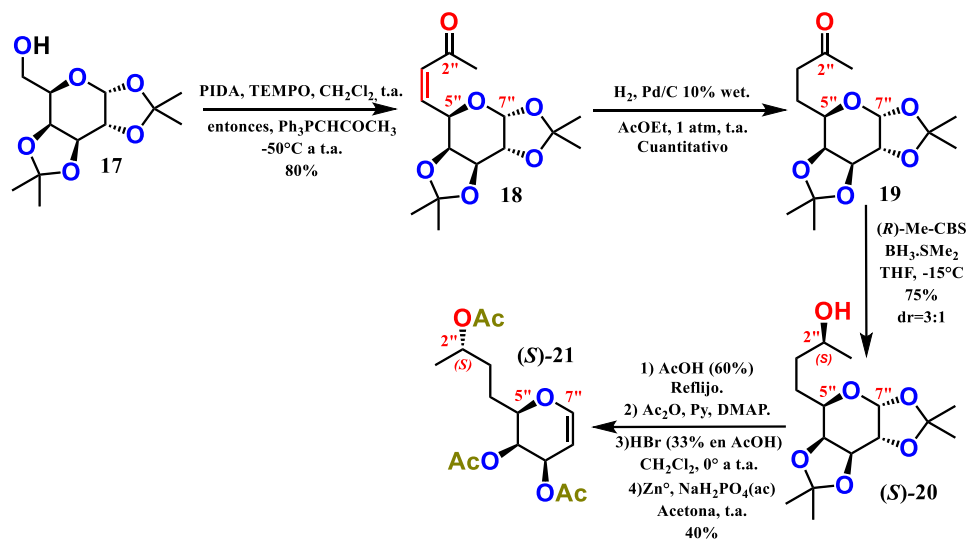
Esquema 27. Plan retro-sintético diseñado para la obtención del precursor de radicales **29**, contemplando a un carbohidrato como sustrato de partida.

Para la ejecución de la estrategia sintética, se seleccionó el diacetónido de galactosa (**17**) como material de partida, debido a su bajo costo y disponibilidad comercial. La construcción del derivado **29** inició con la elongación de la cadena lateral mediante la oxidación del hidroxilo primario en **17**; para ello, se empleó la oxidación de Piancatelli–Margarita para obtener el aldehído intermediario correspondiente. Este se sometió a un proceso one-pot con el iluro de fósforo derivado de la cloroacetona, generando la cetona α,β -insaturada **18** con un rendimiento del 80%. Posteriormente, la hidrogenación catalítica con Pd/C proporcionó la cetona saturada **19** de manera cuantitativa. En esta etapa, el control de la estereoquímica fue crucial, particularmente en la posición C2", que posee una configuración (*R*) en el producto natural. Para acceder a este centro, se optó por una reducción enantioselectiva que proporcionara el alcohol con configuración (*S*); de este modo, una posterior reacción de

Mitsunobu permitiría invertir la configuración a la forma (*R*) requerida por la (+)-Espirolaxina.

La reducción enantioselectiva de la cetona **19** se llevó a cabo mediante la reacción de Corey-Bakshi-Shibata (CBS), empleando el catalizador (*R*)-CBS a -15 °C. Bajo estas condiciones (análogas a las utilizadas para el precursor **26**) se obtuvo el derivado con configuración (*S*) en la posición C2'' [(*S*)-**20**] con un rendimiento del 75%. Dado que la estructura de (*S*)-**20** conserva el esqueleto de un carbohidrato, la síntesis del glicial (*S*)-**21** se efectuó siguiendo metodologías reportadas para otros azúcares como galactosa, glucosa o manosa.

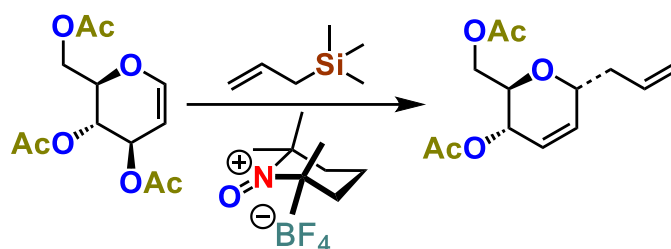
El acceso al glicial **21** se logró mediante una secuencia de cuatro etapas sin purificación de los intermediarios. En primer lugar, se realizó la desprotección de los cetales en **20** mediante hidrólisis ácida con AcOH acuoso; el compuesto polihidroxilado resultante se trató con Ac₂O, piridina y una cantidad catalítica de DMAP para generar el derivado pentaacetilado. Posteriormente, este intermediario se sometió a una bromación anomérica con HBr, seguida de una etapa de reducción-eliminación empleando Zn y NaH₂PO₄. Esta secuencia proporcionó el glicial **21** en un rendimiento global del 40% (Esquema 28).



Esquema 28. Ruta de síntesis ejecutada para la obtención del glicial **21**, utilizando al diacetonido de la galactosa como material de partida.

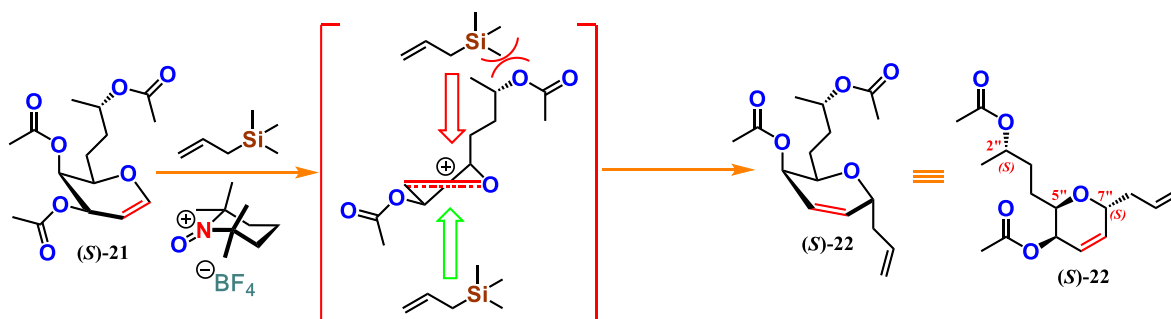
Tras la obtención del glicial **21**, se realizó un nuevo análisis de la configuración del producto natural. Dado que la cadena lateral en la posición C7'' posee una configuración (*S*), la metodología empleada para incorporar el fragmento carbonado (destinado al acoplamiento posterior con el núcleo de ftálica 5,7-dimetoxi) debía asegurar dicha estereoquímica.

Para realizar esta transformación, se aplicó el reordenamiento de Ferrier (o glicosilación de Ferrier) mediado por el catión TEMPO⁺. Esta metodología fue desarrollada y estudiada por nuestro grupo de investigación³⁹, demostrando que la adición de sistemas alílicos a glicales derivados de carbohidratos ocurre de manera diastereoselectiva. Así, se empleó esta estrategia para incorporar el sistema alílico, proporcionando la base estructural necesaria para las modificaciones en etapas posteriores



Esquema 29. Esquema general de la adición de sistemas alílicos a glicales derivados de carbohidratos (glucal), empleando al catión TEMPO⁺ como ácido de Lewis.

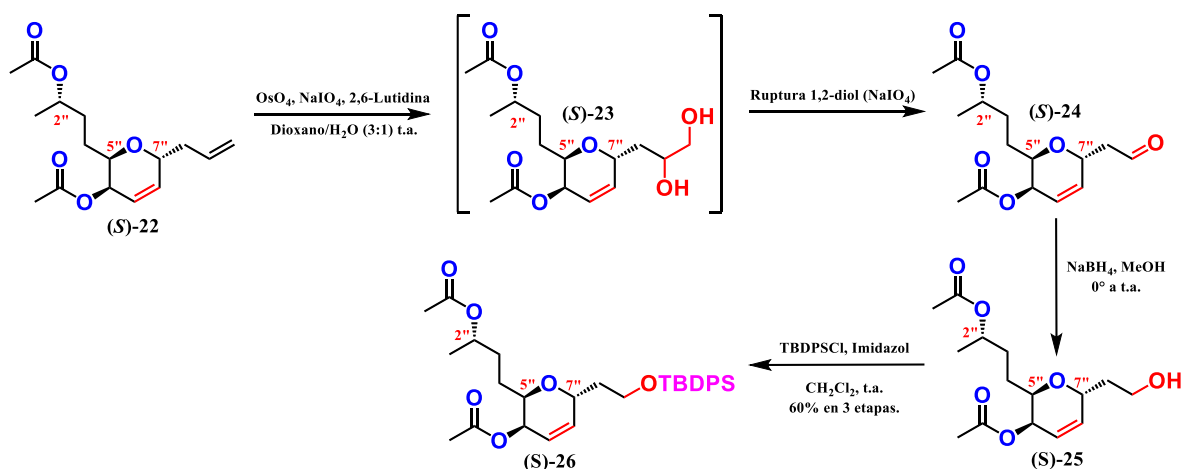
Al efectuar la reacción de glicosilación sobre el glicial **21**, los análisis espectroscópicos confirmaron que la adición del nucleófilo aliltrimetilsilano (ATMS) fue totalmente diastereoselectiva. Se obtuvo como único producto el isómero con configuración (*S*) [correspondiente al anómero alfa] en la posición C7'' del aducto **22**, con un rendimiento del 78%. La selectividad observada en este tipo de sistemas ha sido ampliamente documentada y se fundamenta en el ataque preferencial del nucleófilo desde la cara axial a través de un estado de transición tipo silla. En el caso de los glicales, este proceso transcurre mediante un ion oxocarbenio vinílico intermedio; la configuración obtenida experimentalmente corrobora este modelo de inducción estereoelectrónica.



Esquema 30. Modelo de adición que ayuda a explicar la selectividad para la obtención del anómero beta durante la glicosilación de Ferrier al glicial **21**.

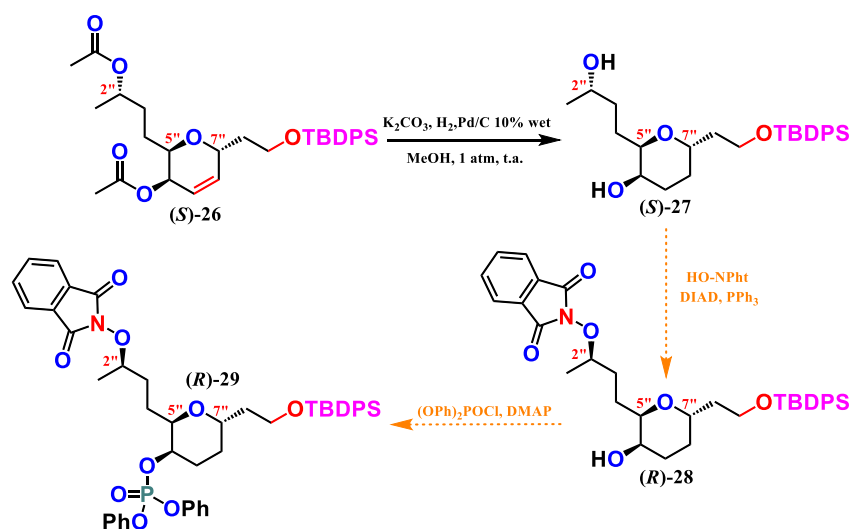
Para dar continuidad a la ruta sintética, se procedió a la modificación de la cadena alílica incorporada mediante el reordenamiento de Ferrier. Esta transformación, diseñada para alcanzar el compuesto objetivo **29**, requirió la conversión del alqueno terminal en un alcohol primario protegido como éter de sililo. Debido a que la ozonólisis no resultó efectiva para este sustrato (al afectar también el doble enlace endocíclico), se empleó una ruptura oxidativa regioselectiva. El aducto **22** fue tratado con tetraóxido de osmio (OsO_4) y 2,6-lutidina, seguido de la adición de peryodato de sodio (NaIO_4) para la formación *in situ* del aldehído **24** mediante la ruptura oxidativa del diol **23**.

Este intermediario se aisló mediante extracción sin purificación posterior. Seguidamente, el aldehído **24** se redujo con borohidruro de sodio (NaBH_4) para generar el alcohol primario **25**. Finalmente, se realizó la protección del hidroxilo empleando cloruro de tert-butildifenilsililo (TBDPSCl) e imidazol, obteniendo el producto sililado **26** con un rendimiento global del 60%

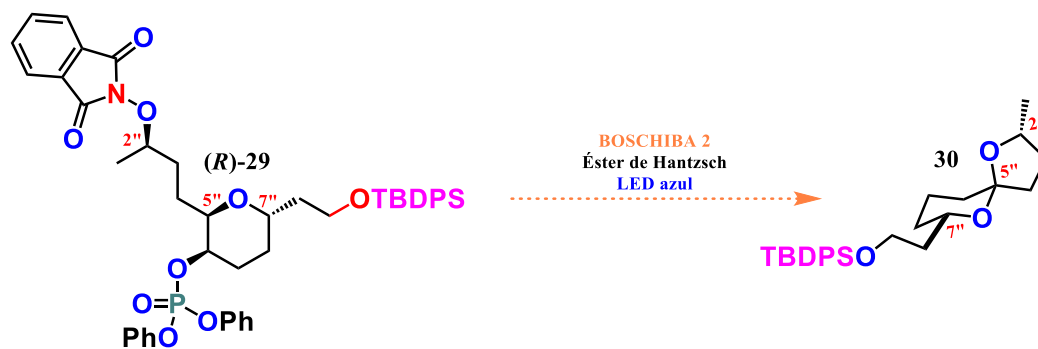


Esquema 31. Ejecución de la estrategia sintética para la obtención del compuesto sililado **26**.

En esta etapa, la estereoquímica del sustrato **26** es plenamente consistente con la reportada para el producto natural. El siguiente paso consistió en la hidrogenación catalítica con Pd/C, seguida de una desacetilación en medio básico empleando carbonato de potasio (K_2CO_3). Este procedimiento se realizó de manera simultánea para obtener el diol **27** en un rendimiento del 78%. Como perspectivas para completar la síntesis, se plantea realizar una reacción de Mitsunobu sobre el diol **27** para obtener el intermediario **28**. La fosforilación final de este compuesto permitiría acceder al precursor radicalario **29**, el cual, mediante fotocátalisis redox mediada por el BOSCHIBA **2**, conducirá a la obtención de **30**. De este modo, se validará la síntesis formal del producto natural empleando la metodología desarrollada en este trabajo.



Esquema 32. Perspectivas sintéticas para desarrollar hacia la obtención del precursor **29**.



Esquema 33. Hipótesis sobre la obtención diastereoselectiva del compuesto **30** favorecido por el efecto anomérico sobre el [5,6] espirocetal, mediante catálisis foto-redox empleando al **BOSCHIBA 2**.

2.5 Conclusiones.

En este trabajo se desarrolló una estrategia sintética eficiente y modular orientada a la síntesis formal de la (+)-Espirolaxina, centrada en la construcción del fragmento espirocetálico [5,6] mediante el uso racional de carbohidratos comerciales como fuentes de quiralidad. La planificación retrosintética permitió identificar un precursor radicalario clave cuya transformación, a través de una secuencia 1,5-HAT, constituye el eje metodológico de la propuesta.

La obtención del glicial **21** a partir del diacetónido de galactosa, mediante una secuencia de cuatro etapas sin purificación de intermediarios, evidenció la viabilidad y eficiencia de la ruta diseñada. Asimismo, la glicosilación de Ferrier mediada por el catión TEMPO⁺, desarrollada por nuestro grupo de investigación, permitió la incorporación regio- y diastereoselectiva del fragmento alílico, estableciendo de manera inequívoca la configuración (S) en la posición C7", en concordancia con el modelo mecanístico propuesto.

Las transformaciones posteriores condujeron a intermediarios avanzados con la estereoquímica requerida para el producto natural, definiendo una ruta clara hacia el precursor radicalario **31**. En este contexto, la fotocatálisis redox mediada por BOSCHIBA se perfila como una herramienta clave para la construcción controlada del sistema espirocetálico mediante procesos radicalarios 1,5-HAT, consolidando su alcance y potencial en la síntesis de arquitecturas moleculares complejas y validando la síntesis formal de la (+)-Espirolaxina.

2.6. Sección experimental.

2.6.1 Resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C .

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se realizaron en cloroformo deuterado (CDCl_3), como disolvente, se utilizó el desplazamiento químico del disolvente de anclaje (looked) como referencia para los núcleos analizados, este es un método predeterminado en el software del equipo y una convención propuesta por la IUPAC (NMR nomenclature. Nuclear spin properties and conventions for chemical shifts) en un espectrómetro Bruker 500. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm, mientras que las constantes de acoplamiento se denotan con letra J y están dadas en Hz. En el caso de la multiplicidad en un espectro de RMN de ^1H se denotan con las siguientes letras: simple (s), doble (d), triple (t), cuádruple (c), quintuple (q), multiple (m), ancha (a).

E-18: A una solución del diacetono de la galactosa **17** en CH_2Cl_2 [0.25M] bajo atmósfera de nitrógeno se le adiciona PIDA (1.15eq) y posteriormente TEMPO (0.1eq). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación hasta el consumo total de la materia prima (5h), una vez obtenido el aldehído, la mezcla de reacción se lleva a -50°C y se adiciona el iluro de fósforo **38** (1.30eq), la mezcla de reacción es llevada a temperatura ambiente hasta el consumo de la materia prima (30 min.). El disolvente del crudo de reacción fue removido bajo presión reducida, el aceite resultante fue sometido a purificación mediante cromatografía en columna empacada con gel de sílice empleando AcOEt/Hex (1:5) como eluyente, rendimiento del 80%, sólido blanco. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.76 (dd, 1H, H-6, $J = 16.0, 4.8$ Hz), 6.37 (d, 1H, H-7, $J = 16.0$ Hz), 5.69 (d, 1H, H-1, $J = 5.0$ Hz), 4.66 (dd, 1H, H-3, $J = 7.7, 2.2$ Hz), 4.49-4.47 (m, 1H, H-5), 4.37 (dd, 1H, H-2, $J = 2.2, 5.0$ Hz), 4.30 (dd, 1H, H-4, $J = 7.7, 2.4$ Hz), 2.30 (s, 3H, CH₃-9), 1.59, 1.45, 1.36, 1.34 ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 198.6, 142.0, 131.3, 109.8, 108.9, 96.4 (CH, C-1), 72.8, 70.5, 69.2, 67.8, 27.4; 25.0, 24.9, 24.4, 24.2 ppm.

Z-18: Aceite incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.31 (d, 1H, H-6, $J = 11.5$ Hz), 6.16 (dd, 1H, H-7, $J = 11.5, 6.9$ Hz), 5.55 (d, 1H, H-1, $J = 5.1$ Hz), 5.35 (d, 1H, H-5, $J = 6.9$ Hz), 4.66 (dd, 1H, H-3, $J = 2.5, 7.8$ Hz), 4.51 (dd, 1H, H-4, $J = 2.5, 7.8$ Hz), 4.35 (t, 1H, H-2, $J = 2.5, 5.1$ Hz), 2.02 (s, 3H, CH₃-9), 1.56, 1.48, 1.34, 1.32 ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 198.6, 144.5, 126.6, 109.3, 109.0, 96.5, 73.2, 71.1, 70.2, 65.9, 31.5; 26.0, 25.1, 24.4 ppm.

19: Al compuesto *E/Z*-**18** (1eq) disuelto en AcOEt [0.1M] se le adiciono 10% en peso de Pd/C previamente activado, el matraz fue sellado y saturado con atmosfera de H₂ mediante burbujeo constante por un par de minutos, posteriormente se detuvo el burbujeo, se colocó un globo equipado con H₂ y se mantuvo en agitación hasta el consumo de la materia prima (5h), posteriormente la mezcla de reacción fue filtrada por celite, el disolvente del crudo de reacción fue removido mediante presión reducida, para así obtener un aceite que se somete a purificación mediante cromatografía en columna empacada en gel de sílice empleando AcOEt/Hex (1:1) como eluyente. Rendimiento cuantitativo, aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 0H), 4.29 – 4.24 (m, 1H), 4.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9.6, 4.1 Hz, 1H), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.85 (tdd, *J* = 14.6, 9.9, 7.1 Hz, 2H), 1.45 (d, *J* = 12.7 Hz, 7H), 1.31 (d, *J* = 13.0 Hz, 7H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 208.75, 109.09, 108.40, 96.53, 72.91, 70.96, 70.59, 66.29, 39.22, 30.18, 26.00, 25.91, 24.97, 24.34, 24.16 ppm.

(S)-20: La cetona **19** (1eq) fue disuelta en THF [0.33M] y llevada a -25°C, mientras tanto, en otra matraz de fondo redondo se adiciona el catalizador (*R*)-CBS (0.1eq) y se coloca atmosfera de nitrógeno, para posteriormente adicionar THF anhidro [0.3M], a la mezcla de reacción en agitación, se le adiciono BH₃.SMe₂ (2eq) gota a gota a temperatura ambiente, esta mezcla se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura, posteriormente el contenido del matraz con el agente reductor fue adicionado gota a gota mediante canula al matraz que contenía a la cetona **19** a -25°C, una vez terminada la adición, la reacción se mantuvo a -25°C hasta el consumo de la materia prima (16h). Una vez completada la reacción, se le adiciono MeOH y posteriormente se evaporo el disolvente mediante presión reducida. El crudo de reacción fue sometido a purificación mediante cromatografía en columna empacada en gel de sílice, empleando AcOEt/Hex (1:1) como eluyente. Rendimiento del 75%, aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.52 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.29 (dd, *J* = 5.1, 2.4 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.88 – 3.81 (m, 1H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.77 (ddt, *J* = 16.6, 11.7, 5.3 Hz, 1H), 1.71 – 1.53 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 109.07, 108.44, 96.53, 73.03, 70.89, 70.52, 67.89, 67.77, 67.60, 35.60, 26.65, 26.01, 24.93, 24.38, 23.51 ppm.

(S)-21: El compuesto **(S)-20** fue disuelto en AcOH acuoso al 60% [0.5M] y llevado a reflujo hasta el consumo de la materia prima (8h), una vez completada la reacción, el disolvente fue removido mediante presión reducida hasta obtener un aceite de apariencia café, el aceite obtenido fue re-disuelto en piridina [0.25M] y Ac₂O [0.34M], a la mezcla de reacción se le adiciono DMAP catalítica (0.1eq) y se agitó a temperatura ambiente hasta el consumo de la materia prima (1h), posteriormente se le adicionó agua y se agitó durante 10 minutos más. La mezcla resultante fue extraída en tres ocasiones 1xCuSO₄, 1xNaHCO₃, 1xBrine, la fase orgánica fue secada sobre NaSO₄ y concentrada mediante presión reducida. El aceite café obtenido fue disuelto en CH₂Cl₂ [0.26M] y llevado a 0°C, una vez a esta temperatura, se le adiciona gota a gota HBr (33% en AcOH) [1M con respecto al sustrato], al termino de la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó hasta el consumo del material de partida (2h). Una vez terminada la reacción, se le adicionó agua a la mezcla hasta la pérdida de la tonalidad naranja de la mezcla, posteriormente se realizaron lavados con una solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y concentrado a presión reducida para obtener un aceite de aspecto amarillo-naranja. El aceite obtenido fue disuelto en acetona [0.5M] y se le adicionó una solución de NaH₂PO₄ acuosa saturada [0.25M], esta mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente y se le adicionó Zn en polvo (12.5eq), la mezcla de reacción se mantuvo en agitación a esa misma temperatura hasta el consumo de la materia prima (4h). El crudo de reacción fue filtrado sobre celita y el filtrado resultante fue extraído con AcOEt, secado sobre Na₂SO₄ y concentrado bajo presión reducida, el aceite resultante fue sometido a purificación mediante cromatografía en columna empacada en gel de sílice empleando AcOEt/Hex (1:4) como eluyente. Rendimiento global del 40%, aceite incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.58 – 5.53 (m, 1H), 5.35 – 5.30 (m, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.00 (td, *J* = 8.5, 4.8 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 8H), 1.80 – 1.65 (m, 3H), 1.64 – 1.45 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.68, 170.62, 170.37, 145.96, 98.59, 74.92, 70.05, 65.32, 65.03, 31.22, 26.46, 21.31, 20.85, 20.73, 19.88 ppm.

(S)-22: El glicol **(S)-21** (1eq) fue disuelto en CH₃CN anhidro bajo atmosfera de nitrógeno, y llevado a 0°C, posteriormente, se adicionó ATMS (1.5eq) y posteriormente TMSOTf (1.2eq)

gota a gota a la misma temperatura, una vez terminada la adición, la mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente hasta el consumo de la materia prima (30 min.). El crudo de reacción fue neutralizado empleando una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y extraída con AcOEt , la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida para obtener un aceite naranja que fue sometido a purificación mediante cromatografía en columna empacada en gel de sílice empleando AcOEt/Hex (1:4) como eluyente. Rendimiento del 78%, aceite incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.02 (dd, $J = 10.2, 3.0$ Hz, 1H), 5.95 (tt, $J = 8.2, 2.1$ Hz, 1H), 5.84 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1H), 5.16 – 5.06 (m, 2H), 5.01 – 4.83 (m, 2H), 4.32 (ddq, $J = 8.7, 6.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.85 – 3.73 (m, 1H), 2.50 – 2.37 (m, 1H), 2.34 – 2.22 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.86 – 1.70 (m, 1H), 1.70 – 1.38 (m, 4H), 1.22 (dd, $J = 6.3, 3.3$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR: (126 MHz, CDCl_3) δ 170.82, 134.77, 134.36, 122.60, 117.39, 72.38, 70.22, 69.22, 65.68, 36.81, 31.73, 25.93, 21.36, 21.01, 19.98 ppm.

(S)-26: El aducto **(S)-22** (1eq) fue disuelto en una mezcla dioxano/ H_2O (3:1) [0.05M] y llevado a agitación a temperatura ambiente, seguido de la adición de 2,6-Lutidina (2eq), OsO_4 (0.02eq) [0.1M] en $t\text{-BuOH}$ y NaIO_4 (4eq). La mezcla de reacción fue agitada a esta misma temperatura hasta el consumo de la materia prima (4h), una vez consumida la materia prima, se adicionó CH_2Cl_2 a la mezcla de reacción y se realizaron extracciones empleando el mismo disolvente, la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida, para obtener un aceite incoloro. El aceite obtenido fue disuelto en MeOH [0.3M] y llevado a 0°C para posteriormente adicionar NaBH_4 (2eq) lentamente a la solución, la mezcla de reacción fue llevada a temperatura ambiente hasta el consumo de la materia prima (30 min.). Una vez completada la reacción, se le adicionó agua y se extrajo con AcOEt , la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida, para obtener un aceite incoloro. El aceite obtenido fue disuelto en CH_2Cl_2 [0.3M] bajo atmósfera de nitrógeno, a este matraz se le adicionó imidazol (2.5eq) y posteriormente TBDPSCl (1.2eq), la reacción fue agitada a temperatura ambiente hasta el consumo de la materia prima (2h), la mezcla de reacción fue extraída empleando CH_2Cl_2 la fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 y concentrada bajo presión reducida, para obtener un aceite incoloro. el aceite resultante fue sometido a purificación mediante cromatografía en columna empacada en gel de sílice empleando AcOEt/Hex (1:8) como eluyente. Rendimiento del 60%, aceite incoloro. ^1H NMR

(500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.64 (m, 1H), 7.44 – 7.35 (m, 1H), 6.04 (dd, J = 10.2, 3.2 Hz, 0H), 5.92 (ddd, J = 10.2, 5.4, 2.0 Hz, 0H), 4.95 (dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 0H), 4.89 – 4.79 (m, 0H), 4.60 (ddt, J = 9.4, 6.8, 3.3 Hz, 0H), 3.83 (td, J = 9.3, 4.9 Hz, 0H), 3.78 – 3.62 (m, 1H), 2.10 (d, J = 2.3 Hz, 0H), 2.00 (d, J = 5.5 Hz, 0H), 1.85 (ddt, J = 14.4, 9.6, 5.4 Hz, 0H), 1.77 – 1.56 (m, 0H), 1.47 – 1.36 (m, 0H), 1.14 (dd, J = 6.3, 4.5 Hz, 0H), 1.04 (s, 2H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 135.55, 129.67, 127.69, 69.08, 31.73, 26.84, 26.04, 21.34, 19.20 ppm.

Referencias.

1. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, 113 (7), 5322–5363.
2. Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Visible light photoredox catalysis: Applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102–113.
3. Xuan, J.; Xiao, W.-J. Visible-light photoredox catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 6828–6838.
4. Schultz, D. M.; Yoon, T. P. Solar synthesis: Prospects in visible light photocatalysis. *Science* **2014**, 343 (6174), 1239–1276.
5. Kärkäs, M. D.; Porco, J. A.; Stephenson, C. R. J. Photochemical approaches to complex chemotypes: Applications in natural product synthesis. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (17), 9683–9747.
6. Hari, D. P.; König, B. The photoredox catalysis of organic molecules. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 4734–4743.
7. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic photoredox catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (17), 10075–10166.
8. Glaser, F.; Kerzig, C.; Wenger, O. S. Visible-light photoredox catalysis with earth-abundant metal complexes: New paradigms in photocatalysis. *Chem. Rev.* **2020**, 120 (24), 12669–12725.
9. Xochicale-Santana, L.; Cortezano-Arellano, O.; Frontana-Urbe, B. A.; Jiménez-Pérez, V. M.; Sartiillo-Piscil, F. The stereoselective total synthesis of the elusive cephalosporolide F. *J. Org. Chem.* **2023**, 88 (7), 4880–4885.
10. Rodríguez-Tzompanzi, V.; Quintero, L.; Tepox-Luna, D. M.; Cruz-Gregorio, S.; Sartiillo-Piscil, F. Blue light photoredox decarboxylation and tin-free Barton–McCombie reactions in the stereoselective synthesis of (+)-muscarine. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60 (5), 423–426.
11. Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. Visible light mediated photoredox catalytic arylation reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49 (8), 1566–1577.
12. McCusker, P. A.; Glunz, L. J. Organoboron compounds. I. Preparation and properties of some alkylidifluoroboranes. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4253–4255.
13. Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes*; Wiley-Interscience: New York, **1975**.

14. Ishiyama, T.; Miyaura, N. Borylation of alkenes and alkynes with diboron reagents catalyzed by platinum complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 981–982.
15. Miyaura, N.; Suzuki, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.
16. Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 412–443.
17. Curran, D. P.; Taniguchi, T.; Oestreich, M. Radical borylation using N-heterocyclic carbene boranes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 874–877.
18. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible light photoredox catalysis with transition metal complexes: Applications in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322–5363.
19. Duret, G.; Quinlan, R.; Bissere, P.; Blanchard, N. Boron chemistry in a new light. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5366–5382.
20. Kliś, T.; Kublicki, M. Organoboron compounds in visible-light-driven photoredox catalysis. *Curr. Org. Chem.* **2021**, 25, 994–1027.
21. Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. Recent applications of organic dyes as photoredox catalysts. *ACS Catal.* **2014**, 4, 355–360.
22. Xochicale-Santana, L. *Síntesis y Aplicación de Compuestos de Organoboro Derivados de Bases de Schiff*; Tesis Doctoral, Universidad Nacional Autónoma de México: Ciudad de México, **2019**.
23. Loudet, A.; Burgess, K. BODIPY dyes and their derivatives: Syntheses and spectroscopic properties. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4891–4932.
24. A review of the applications of fluorescent Schiff-base sensors for the metal ions detection and AIE properties. *Dyes Pigments* **2025**, 239, 112748.
25. Moreels, I.; Lambert, K.; De Muynck, D.; Vanhaecke, F.; Poelman, D.; Martins, J. C.; Allan, G.; Hens, Z. Composition and size-dependent extinction coefficient of colloidal PbSe quantum dots. *Chem. Mater.* **2007**, 19, 6101–6106.
26. Zhong, J.; Chen, D.; Peng, Y.; Lu, Y.; Chen, X.; Li, X.; Ji, Z. Temperature- and size-dependent photoluminescence of CuInS₂ quantum dots. *Nanomaterials* **2023**, 13, 2892.

27. Wang, D.; Zhang, Z.; Guerrette, J. P.; Hens, Z.; Canfield, B. K.; Steckel, J. S. Size-dependent optical properties of InP colloidal quantum dots. *ACS Nano* **2023**, 17, 19420–19430.
28. Rivard, E.; Power, P. P. Multiple bonding in heavier element compounds stabilized by bulky terphenyl ligands. *Inorg. Chem.* **2007**, 46 (24), 10047–10064.
29. Sartillo-Piscil, F.; Vargas, M.; de Parrodi, C. A.; Quintero, L. Diastereoselective synthesis of 1,2-O-isopropylidene-1,6-dioxaspiro[4,4]nonane applying the methodology of generation of radical cations under non-oxidizing conditions. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44 (20), 3919–3921.
30. Cortezano-Arellano, O.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. Total synthesis of cephalosporolide E via a tandem radical/polar crossover reaction: The use of radical cations under nonoxidative conditions in total synthesis. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (5), 2601–2608.
31. Schmiedeberg, O.; Koppe, R. *Das Muscarin, das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes*; Leipzig, **1869**.
32. Dale, H. H. The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1914**, 6, 147–190.
33. Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 3rd ed.; Wiley: Chichester, **2009**.
34. Bringmann, G.; Lang, G.; Gulder, T. A. M.; et al. Spirolaxine, a new spiroacetal from the fungus *Sporotrichum laxum*. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1942–1946.
35. Robinson, J. E.; Brimble, M. A. The first enantioselective total synthesis of the anti-*Helicobacter pylori* agent (+)-spirolaxine methyl ether. *Chem. Commun.* **2005**, 1560–1562.
36. Nasini, G.; Bava, A.; Fronza, G.; Giannini, G. Microbial transformation of spirolaxine, a bioactive undecaketide fungal metabolite from the basidiomycete *Sporotrichum laxum*. *Chem. Biodivers.* **2007**.
37. Nannei, R.; Dallavalle, S.; Merlini, L.; Bava, A.; Nasini, G. Synthesis of (+)-spirolaxine methyl ether. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4310–4313.
38. Keaton, K. A.; Phillips, A. J. A cyclopropanol-based strategy for subunit coupling: Total synthesis of (+)-spirolaxine methyl ether. *Org. Lett.* **2007**, 9 (14), 2717–2719.
39. Sartillo-Piscil, F.; Quintero, L.; et al. Ferrier glycosylation mediated by the TEMPO oxoammonium cation. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1594–1600.