



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas

Posgrado en Ciencias Químicas

Capítulo I

Adición conjugada estereoselectiva de organocupratos generados de reactivos de Grignard sobre la lactona α, β insaturada derivada de α -D-xilofuranosa

Capítulo II

Olefinación estereoselectiva de Wittig en medio acuoso de 3-bencilamino-1,2-O:5,6-O-diisopropiliden-3-desoxiglucofuranosa para la síntesis de análogos de la 1-desoxijirimicina

“Tesis presentada como requisito para obtener el título de: Doctorado en Ciencias Químicas”

PRESENTA:

M. en C. Elsie Ramírez Domínguez.

Directores de tesis

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dra. Martha Sosa Rivadeneyra

Junio 2015

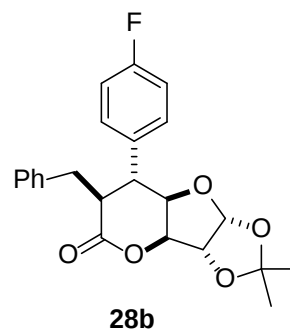
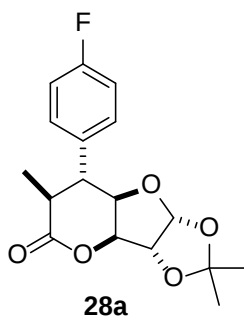
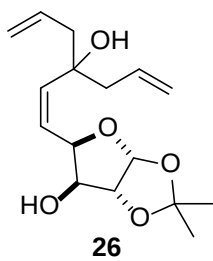
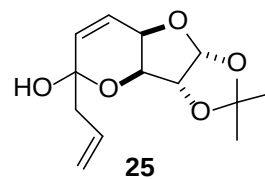
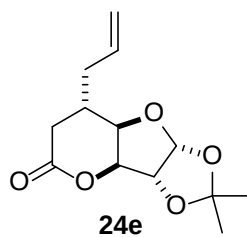
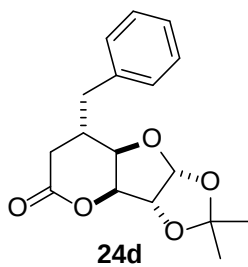
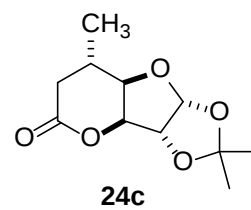
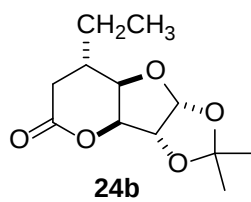
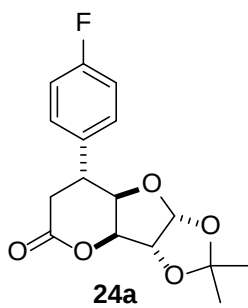
De este trabajo se generaron la siguiente publicación:

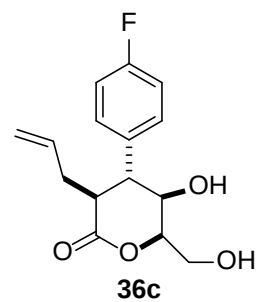
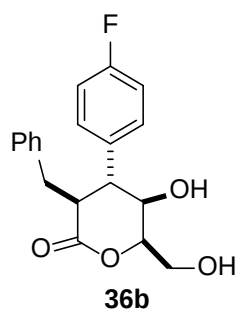
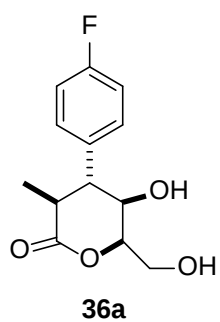
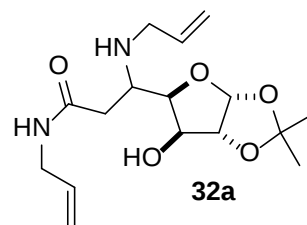
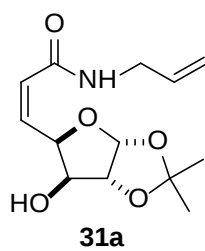
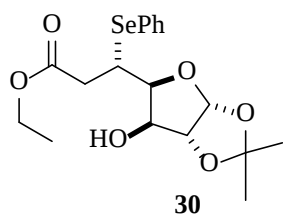
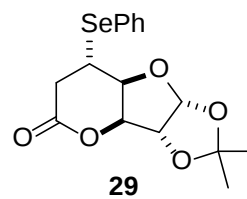
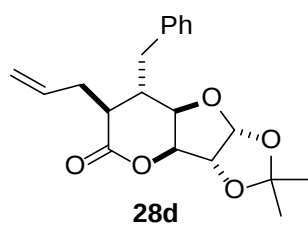
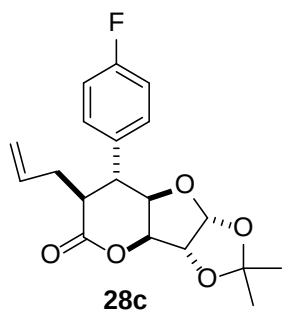
Rapid access to the synthesis of polysubstituted δ -lactones via tandem stereoselective conjugate addition/ α -alkylation of unsaturated 7,3-lactone- α -D-xylofuranose derivative.

Elsie Ramírez, Leticia Quintero, Rosa L. Meza-León, Martha Sosa-Rivadeneira, Silvano Cruz-Gregorio*, Fernando Sartillo-Piscil*.

Tetrahedron Letters, 54, (2013), 5751–5754.

ÍNDICE DE COMPUESTOS CAPITULO 1.





El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección de la Dra. Rosa Luisa Meza León y la Dra. Martha Sosa Rivadeneyra, con el apoyo económico de CONACYT y de la BUAP.

Numero de beca Conacyt: **257042**

Proyecto VIEP-BUAP No. MELL-NAT13-1

ÍNDICE CAPITULO 1.

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	4
2.1 Adición de Michael con organocupratos.	4
2.2 Adición de Michael empleando carbohidratos como sustratos quirales	5
3. OBJETIVOS	10
4. PROPUESTA SINTETICA	11
5. RESULTADOS Y DISCUSION	11
5.1 Aplicación de la metodología SHOWO en la preparación de δ -lactonas- α,β -insaturadas.	11
5.2 Estudio estereoquímico de la reacción de Michael sobre la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa 19	13
5.3 Obtención de δ -lactonas polisustituidas	24
6. CONCLUSIONES	
7. SECCION EXPERIMENTAL	28
7.1 Generalidades	28
7.2 Obtención de la 5-[(S)-bencil], 6-[(S)-alil]-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (28d) .	29
7.2 Obtención de la 5-[(R)-p-fluorofenil], 6-[(S)-alil]-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (28c) .	30
7.3 Obtención de la 5-[(R)-p-fluorofenil], 6-[(S)-bencil]-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (28b) .	31
7.4 Obtención de la 5-[(R)-p-fluoro fenil], 6-[(S)-metil]-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (28a) .	32

7.5 Obtención de la (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-alil-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4- <i>p</i> -fluoro fenil-2 <i>H</i> -piran-2-ona (36c).	34
7.6 Obtención de la (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-bencil-4- <i>p</i> -fluoro fenil-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-2 <i>H</i> -piran-2-ona (36b).	35
7.7 Obtención de la (3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-3-metil-4- <i>p</i> -fluoro fenil-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-2 <i>H</i> -piran-2-ona (36a).	36
7.8 Metodología general para la adición 1,4 del reactivo de Grignard a la lactona 19 .	37
7.9 Obtención de 5-[(<i>S</i>)-metil], 6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-xilo-hept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24c).	38
7.10 Obtención de la 5-[(<i>S</i>)-etil], 6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-xilo-hept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24b).	39
7.11 Obtención de la 5-[(<i>S</i>)-fluorofenil],6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-xilo-hept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24a).	40
7.12 Obtención de la 5-[(<i>S</i>)-bencil], 6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24d).	40
7.13 Obtención de la 5-[(<i>S</i>)-alil], 6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-xilo-hept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24e).	41
7.14 Obtención de la 5-[(<i>S</i>)-fenilselenio], 6-didesoxi-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (29).	42
7.15 Obtención de la (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(<i>N</i> ,2-dialil-propan-3-amidil)-1,2- <i>O</i> -isopropilideno treofuranosa (32a).	43
7.16 Obtención de la (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(<i>N</i> -alil-(<i>Z</i>)-propen-3-amidil)-1,2- <i>O</i> -isopropiliden treofuranosa (31a).	44

8. BIBLIOGRAFIA	45
------------------------	-----------

9. ANEXO	
-----------------	--

Resumen capítulo 1.

La α -D-xilo 7,3-lactona insaturada es un sinton quiral versátil, que sufre adición conjugada de reactivos organocupratos con alto rendimiento y estereoselectividad. Cuando la reacción conjugada se inactiva con un haluro de alquilo, se produce una reacción tándem (adición conjugada estereoselectiva seguida de una α -alquilación). Además, la hidrólisis selectiva del 1,2-O-isopropilideno seguido por la oxidación-reducción genera δ -lactonas polisustituidas.

Summary

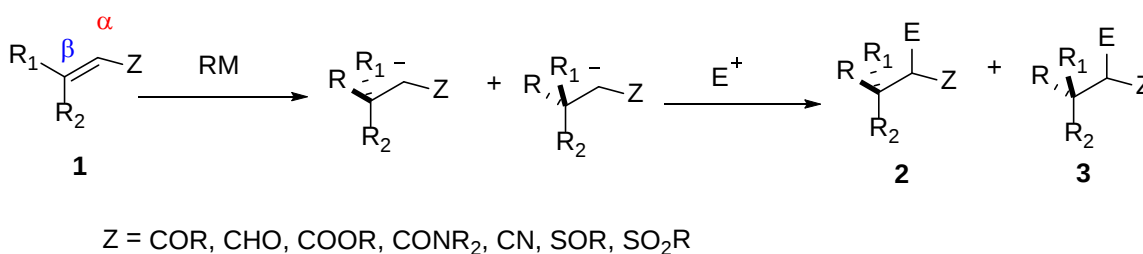
α -D-xylo-7,3-Unsaturated lactone, a versatile chiral building block, undergoes additions of organocopper reagents with high yield and stereoselectivity. When the conjugated reaction is quenched with a suitable alkyl halide, a tandem reaction (stereoselective conjugated addition followed by a α -alkylation) is achieved. Further, selective hydrolysis of the 1,2-O-isopropylidene followed by oxidative cleavage and reduction reaction, generates δ -lactones polysubstituted.

CAPITULO 1.

Adición conjugada estereoselectiva de organocupratos generados de reactivos de Grignard sobre la lactona α, β insaturada derivada de α -D-xilofuranosa.

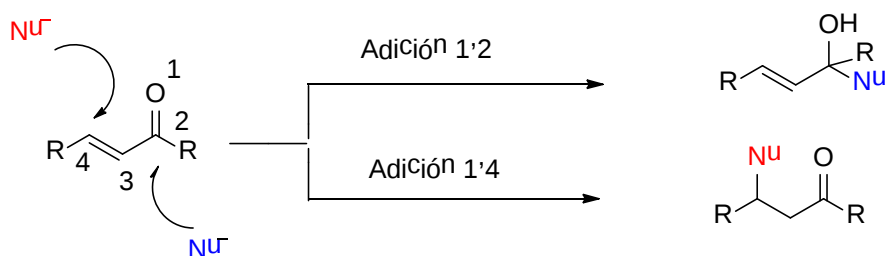
1. INTRODUCCIÓN

Entre las reacciones más importantes para la formación de enlaces carbono-carbono, está el empleo de reactivos organometálicos (RCu , RCuLiX , R_2CuMgX , etc.) que han sido utilizados como nucleófilos en la adición conjugada catalizada por cobre en la síntesis de muchos compuestos con actividad biológica.ⁱ Esta reacción ha mostrado un amplio alcance debido a que pueden utilizarse por una gran variedad de aceptores tales como; aldehídos α,β -insaturados, ésteres, cetonas, sulfonas, tioésteres y nitratos (**Esquema 1**).



Esquema 1. Adición conjugada con reactivos organometálicos.

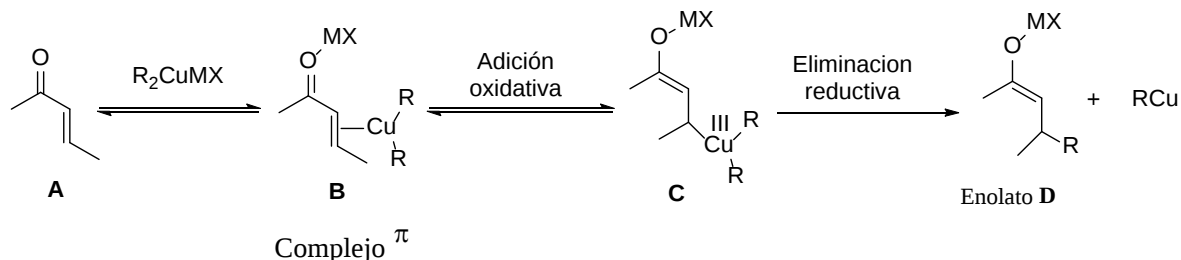
Un reto importante en estas reacciones ha sido lograr una regio y estereoselectividad, ya que existe una competencia entre la adición 1,4 *versus* la adición 1,2 que depende de la naturaleza (blando o duro) del reactivo organometálicoⁱⁱ (**Esquema 2**).



Esquema 2. Adición 1,2 vs adición 1,4.

Una estrategia frecuentemente empleada para el control de la adición 1,4 es el uso de aditivos; en particular la adición de sales de cobre dirige la reacción a la formación del producto de adición 1,4.ⁱⁱⁱ El cobre, se utilizó primero de manera estequiométrica, donde se

añadió a un alquilo de litio o a un reactivo de Grignard para formar un cuprato o un cuprato mixto.^{iv} El mecanismo de como el cobre cataliza la adición a alquenos aún se debate, pero se postula que podría ser la coordinación del cobre^v al doble enlace C-C para formar un complejo π (**B**), seguido de una adición oxidativa al carbono β (**C**) y posteriormente una eliminación reductiva para obtener el enolato (**D**)^{vi} (**Esquema 3**).



Esquema 3. Propuesta de la interacción del cobre en la adición conjugada.

Un grupo importante de aceptores cíclicos son las lactonas α,β -insaturadas del tipo 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-ona^{vii} (**Figura 1**), que pueden sufrir reacciones de adición conjugada con alta enantio y/o diastereoselectividad debido al doble enlace electrofílico en estas moléculas. Este protocolo permite acceder a bloques quirales funcionalizados para su aplicación en la síntesis de lactonas sustituidas con posible actividad biológica.

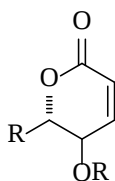


Figura 1. 5,6-dihidro-2*H*-piran-2-onas.

Dos ejemplos representativos de lactonas polisustituidas con actividad biológica son; la (+)-Scholarisina A^{viii} (**Figura 2**) que es un inhibidor específico de la SGLT2 una proteína de la membrana de la corteza renal que regula la absorción de la glucosa, la cual recientemente ha sido validada en la intervención de la diabetes tipo II y la (+)-

Discodermolida ^{ix} que es un potente antimicótico que ha mostrado actividad frente a células tumorales y a una amplia gama de líneas celulares.

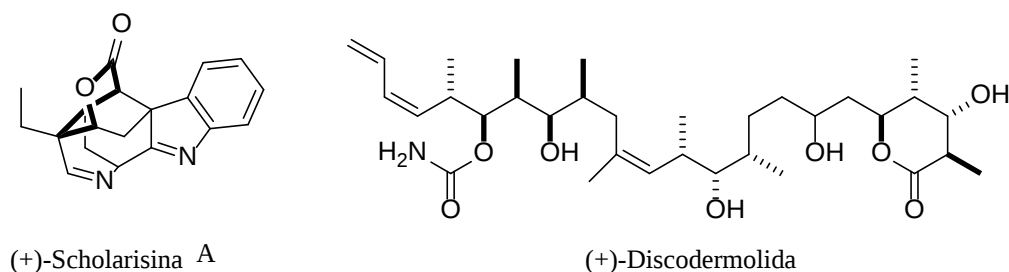


Figura 2. Lactonas polisustituidas presentes en productos naturales de interés biológico.

Por otro lado, cabe mencionar que la adición conjugada diastereoselectiva (DCA) con el uso de sustratos quirales ha sido una poderosa herramienta para producir una alta estereoselectividad a bajo costo; especialmente cuando la fuente de quiralidad proviene de un carbohidrato.^x

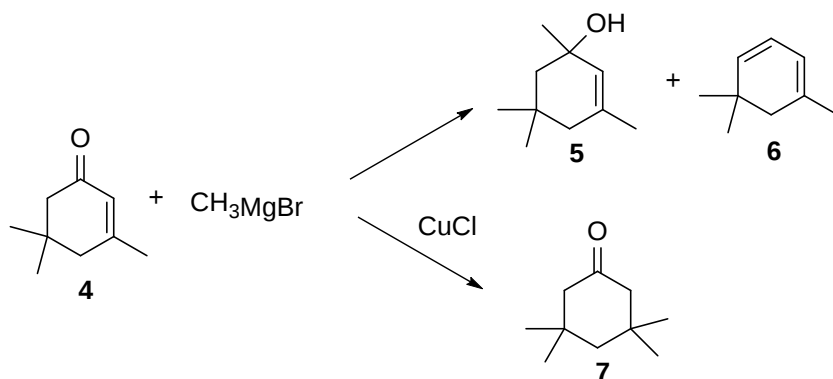
2. ANTECEDENTES

La adición conjugada (conocida como reacción de Michael) probablemente representa el mejor camino para introducir un nucleófilo en la posición β a un compuesto carbonilo α,β -insaturado.^{xi} Esta introducción nucleofílica proporciona un intermediario enolato en la reacción el cual puede ser atrapado por un electrófilo adecuado y por lo tanto se convierte en una reacción secuencial o *tándem* ya que permite la introducción de dos grupos

funcionales en una sola transformación química y también puede inducir estereoselectividad.^{xii}

2.1 Adición de Michael catalizada con Cu.

Los reactivos organocobre (I) son especies nucleofílicas que pueden soportar efectivamente la carga aniónica de un carbono nucleofílico tales como aniones de alquilo y vinilo. La primera evidencia en la química de organocupratos es la descrita por Kharasch y colaboradores^{xiii}, ellos observaron que en las reacciones entre el reactivo de Grignard y la cetona α,β -insaturada **4** en presencia de 1 mol% de cloruro de Cu (I), se obtuvo el producto de la adición 1,4 mientras que en ausencia de la sal de Cu se originaba el aducto 1,2 (Esquema 4).



Esquema 4. Adición conjugada en presencia y ausencia de cobre.

Los reactivos de cobre son generados por la adición de un grupo organometálico principal por ejemplo, los reactivos de organolitio u organomagnesio a una sal de Cu(I). En 1952 Gilman y colaboradores^{xiv} reportaron que la sal de metil cobre se forma a partir de CuCl y un equivalente de MeLi el cual es insoluble en éter, sin embargo haciendo reaccionar 2 equivalentes de MeLi con la sal de Cu(I) se forma el dimetilcuprato que es soluble en éter. House y colaboradores^{xv} confirmaron estos resultados a través de la reacción con CuI y MeLi .

2.2 Adición de Michael catalizada con Cu empleando carbohidratos como sustratos quirales

A partir de los años 90s se encuentran interesantes reportes acerca del uso de compuestos organometálicos como nucleófilos en la adición conjugada empleando auxiliares quirales para inducir diastereoselectividad, un ejemplo de ellos son los carbohidratos que son productos naturales con alta pureza óptica para el control estereoquímico de las reacciones. Estos sustratos contienen un gran número de grupos funcionales y centros quirales por unidad molecular, dando la posibilidad a una gran diversidad de transformaciones funcionales de manera regio y estereoselectiva.

Tanado y colaboradores en el año 1999 emplearon a las hexopiranosas como auxiliares quirales para estudiar la estereoselectividad en la adición conjugada 1,4 de organocupratos a ésteres α,β -insaturados, los cuales se localizan como sustituyentes en el C4 de la hexopiranososa (**Figura 3**).

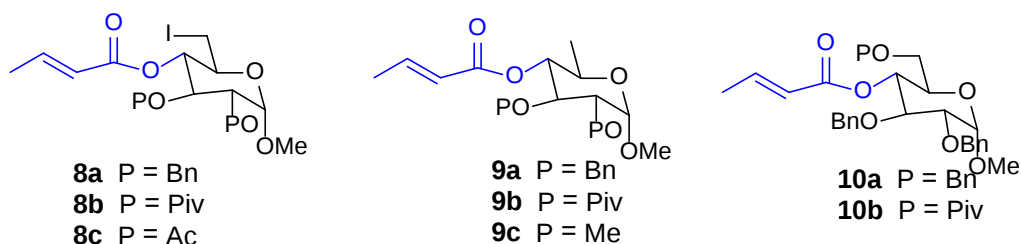
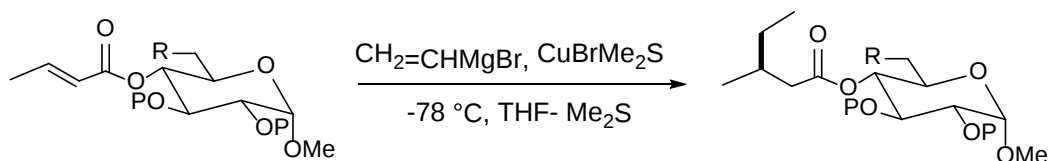


Figura 3. Derivados de hexopiranosas.

La reacción de adición 1,4 la llevaron a cabo empleando organocupratos obtenidos de la reacción de RMgBr y CuBrMe₂S logrando obtener altas relaciones diastereoisoméricas^{xvi} (**Esquema 5**, Tabla 1).



Esquema 5. Reacción de adición de un organocuprato.

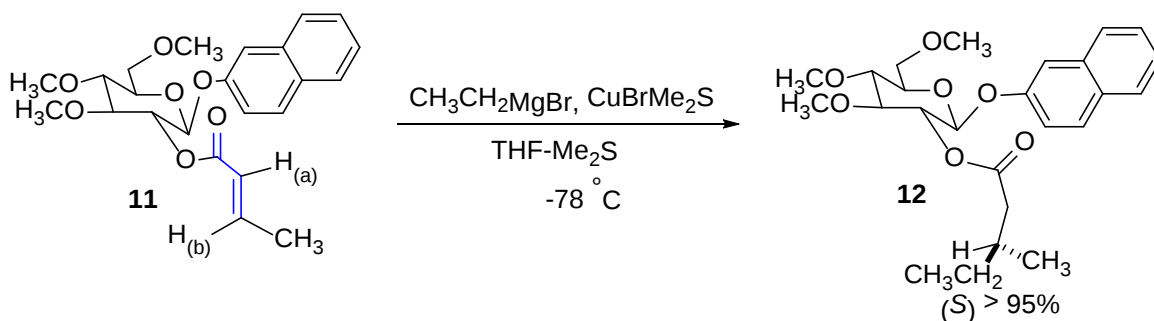
Tabla 1. Adición conjugada de un grupo vinilo a los derivados de hexopiranosas.

Sustrato	P	R	Producto	Rendimiento	r.d.%
				% ^a	
8a	Bn	I	8aR	75	>99:1
8b	Piv	I	8bR	56(33)	>99:1
8c	Ac	I	8cR/S	51	55:45
9a	Bn	H	9aR	90	>99:1
9b	Piv	H	9bR	61(36)	>99:1
9c	Me	H	9cR/S	72(16)	56:44
10a	Bn	OBn	10aR/S	84	88:12
10b	Bn	OPiv	10bR/S	81	86:14

^arendimientos despues de l purificación; los rendimientos entre prentesis es lo que se recupero de materia prima.

Podemos observar que en los experimentos **8a**, **8b**, **9a**, **9b**, se obtienen relaciones diastereomericas y buenos rendimientos.

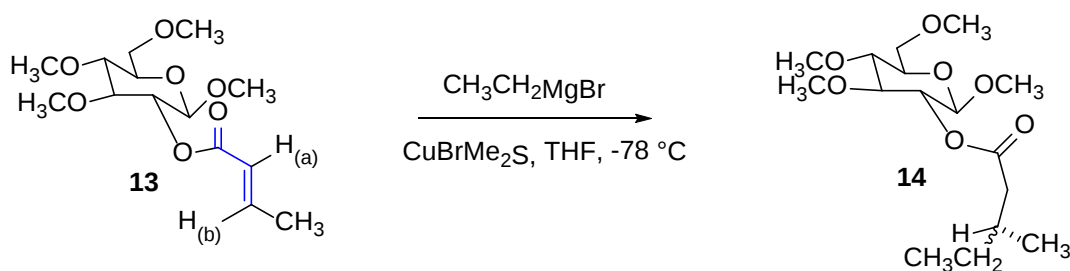
Chiappe y colaboradores^{xvii} en 1997 emplearon el derivado del carbohidrato 3,4,6-tri-*O*-metil- β -D-glucopiranosil naftilo **11** como auxiliar quiral en el estudio de la adición nucleofílica 1,4 a ésteres α,β -insaturados utilizando el EtMgBr en presencia de CuBrMe₂S con la finalidad de formar el organocuprato, el producto de adición se obtuvo en un rendimiento del 65% y una relación diastereoisomérica mayor del 95% (**Esquema 6**).



Esquema 6. Reacción de adición 1,4 a ésteres α,β -insaturados de 3,4,6-tri-*O*-metil- β -D-glucopiranosil naftilo.

La configuración *S* del nuevo centro estereogénico corresponde a una aproximación del reactivo de cobre por la cara *Re* del doble enlace que es la menos impedida del crotonato representado en una conformación *S-trans*.

Con la finalidad determinar el papel que juega el sustituyente aromático en la adición de Michael, compararon el derivado **12** del *trans* crotonil con el análogo 1-*O*-metil **14**, encontrando que cuando se sometía a las mismas condiciones de reacción la relación diastereoisomérica era 50:50 en el producto de adición **14**. Analizando este comportamiento de los sustratos **11** y **13** en el transcurso de la adición 1,4 y comparando el efecto de los sustituyentes metilo y naftilo en la posición anomérica, se concluyó que son los efectos estéricos los que inducen una diastereoselección facial.

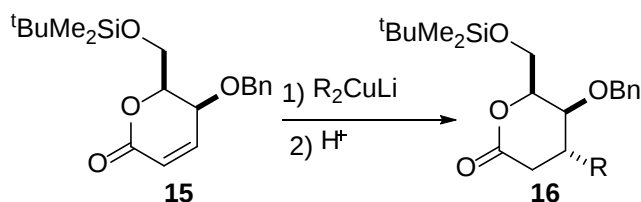


Esquema 7. Adición del organocuprato de etilo a ésteres α,β -insaturados de 3,4,6-tri-*O*-metil- β -D-glucopiranosil metilo.

Por otra parte, Herradón y colaboradores^{xviii} reportaron la reacción de adición conjugada altamente diastereoselectiva de dialquilcupratos y nucleófilos suaves

comercialmente disponibles a la δ -lactona α,β -insaturada **15** obteniendo un solo diastereoisómero **16** (Tabla 2).

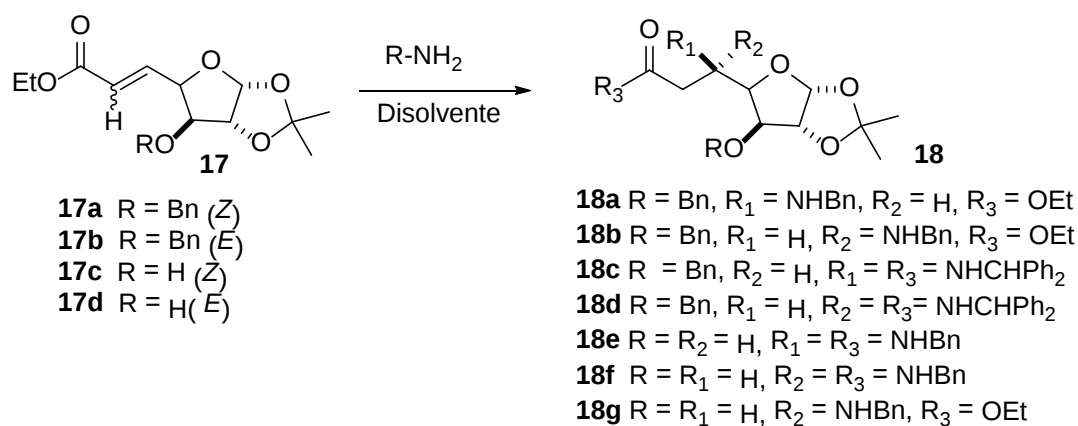
Tabla 2. Reacción de adición conjugada a la δ -lactona α,β insaturada.



Entrada	R	Producto (%)
1	CH ₃	16 a (90)
2	TMSCH ₂	16 b (92)
3	Bu	16 c (83)

Condiciones de reacción TMSCl (10 equiv), Et₂O / hexano (4:1), -20 °C, 24 h
 NH₃ / NH₄Cl / H₂O, -20, °C ta.

En el 2000 Dhavale y colaboradores^{xix} reportaron una alta diastereoselectividad facial cuando emplearon aminas quirales sobre un éster α,β -insaturado derivado de la diacetona D-glucosa. En esta estrategia reportan la adición conjugada con una serie de aminas encontrando los siguientes resultados (**Esquema 8**, Tabla 3).



Esquema 8. Adición conjugada a los isómeros **17E** y **17Z**.

Tabla 3. Reacción de adición conjugada intermolecular de aminas a ésteres α,β -insaturados derivados de la DAG reportada por Dhavale .²⁰

Exp.	Sustrato	Amina (equiv)	Disolvente	Temp. (°C)	Tiempo	Producto	%	r.d %
1	17^a	PhCH ₂ NH ₂ (2.5)		25	12h	18a y 18b	90	30/70
2	17^a	PhCH ₂ NH ₂ (2.5)	THF	25	3d	18a y 18b	80	25/75
3	17b	PhCH ₂ NH ₂ (2.5)		25	1.5d	18a y 18b	75	25/75
4	17b	PhCH ₂ NH ₂ (2.5)	CH ₂ Cl ₂	25	4d	18a y 18b	76	25/75
5	17a , 17b	PhCH ₂ NHL i (1.1)	THF	-40	2h	18b	85	0/100
6	17c , 17d	PhCH ₂ NHL i (1.1)		-5	4d	18g	62	0/100
7	17c , 17b	PhCH ₂ NHL i (1.1)	THF	25	20h	18e y 18f	55	20/80

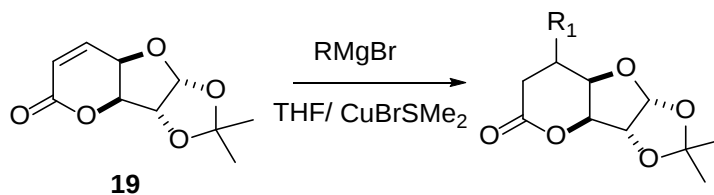
*La Tabla sólo muestra algunos resultados de los reportados.

Como podemos observar los resultados reportados en la Tabla 3 muestran las mayores diastereoselectividades en los experimentos 5 y 6 en donde utilizaron el amiduro de litio, sin embargo, al aumentar la temperatura y el tiempo de reacción disminuye el rendimiento y la diastereoselectividad.

Tomando en cuenta la importancia de la adición diastereoselectiva conjugada de organometálicos catalizada por Cu a sustratos derivados de carbohidratos, en este trabajo nos planteamos los siguientes objetivos:

3. OBJETIVOS

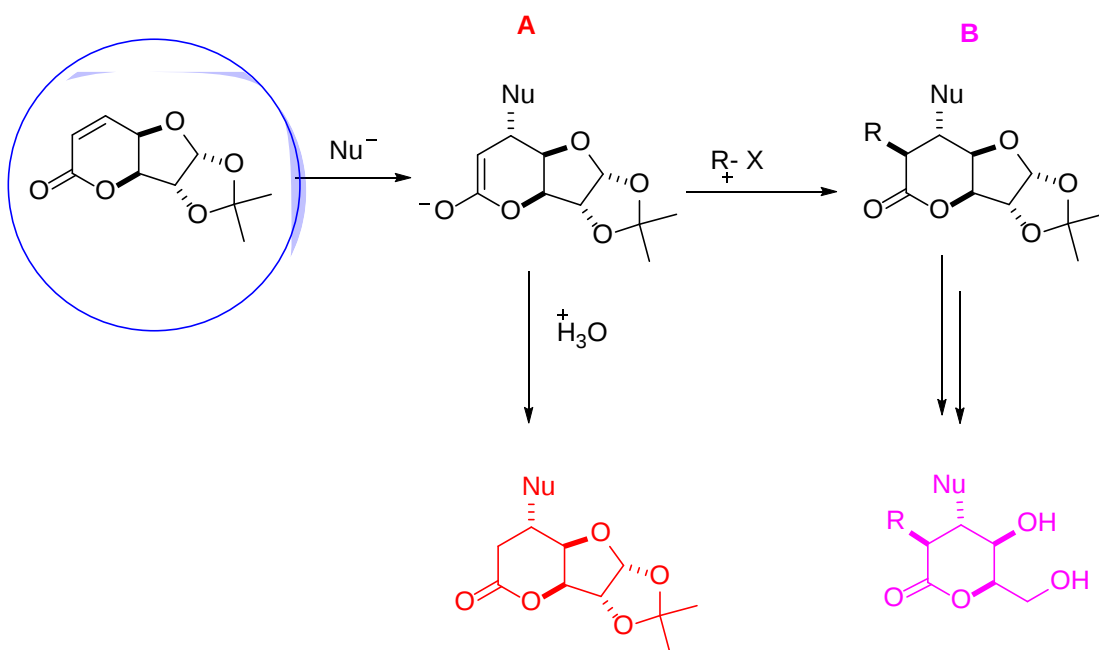
1.- Establecer las condiciones óptimas de reacción para la adición conjugada de organocupratos derivados de diferentes reactivos de Grignard a la lactona α,β insaturada 7,3- α -D-xilofuranosa **19**.



2.- Estudiar la α -alquilación estereoselectiva sobre el enolato obtenido de la adición conjugada a la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa.

3.- Llevar a cabo finalmente las reacciones de desprotección-deshomologación-reducción para obtener lactonas polisustuidas diastereomericamente puras.

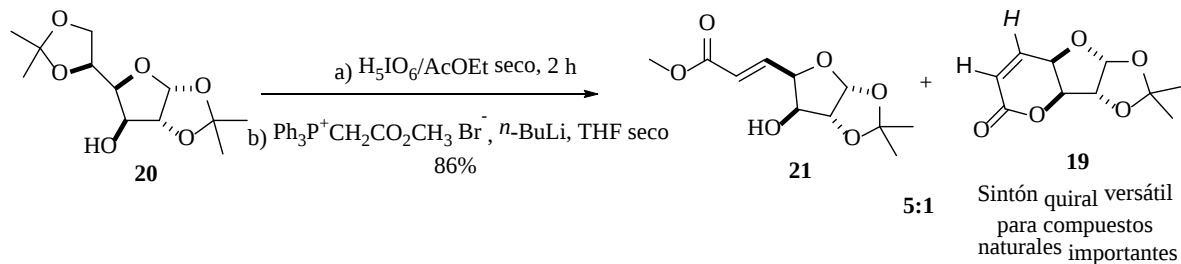
4. PROPUESTA SINTÉTICA



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

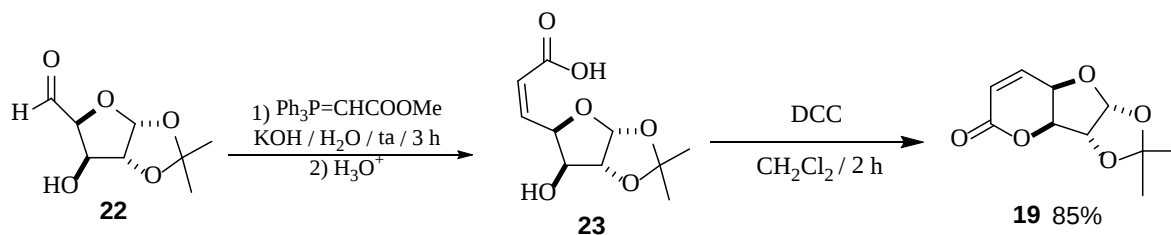
5.1 Aplicación de la metodología SHOWO en la preparación de δ -lactonas- α,β -insaturadas.

Para lograr los objetivos planteados, iniciamos con la preparación de la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa **19** desarrollada por nuestro grupo de trabajo^{xx} (**Esquema 9**). Sartillo y colaboradores reportaron en el año 2003 el desarrollo de una metodología que nombraron por sus siglas en inglés como SHOWO (secuencial hidrólisis-oxidación olefinación de Wittig). En primer lugar hicieron reaccionar a la DAG en presencia de ácido peryódico el cual lleva a cabo la hidrólisis del cetal en C5-C6 de la DAG, seguido de una ruptura oxidativa generando al aldehído que posteriormente se hace reaccionar usando un iluro estabilizado proveniente del bromoacetato de metilo para la formación de ésteres α,β -insaturados, empleando como disolvente THF. Los ésteres α,β -insaturado los obtienen en 2 horas en un rendimiento global del 86%, observando la formación de dos compuestos olefínicos **21** y **19** en una relación 5:1. Como es de esperarse, el uso de un iluro estabilizado favorece la formación de la olefina *E* (*trans*) y en menor proporción la olefina *Z* (*cis*) que cicla *in-situ* para dar la formación de la lactona **19** (**Esquema 9**).



Esquema 9. Reacción de Wittig en THF.

Debido a la importancia de la lactona α,β -insaturada **19** y a la metodología SHOWO que se había desarrollado por Sartillo y colaboradores nos dimos a la tarea de buscar las condiciones de reacción que favorecieran la formación selectiva de la olefina *Z*. Conocedores de que al usar iluros estabilizados se puede favorecer la formación de olefinas *Z* si se hace reaccionar con β -hidroxialdehídos, realizamos la reacción de Wittig sobre el aldehído derivado de la DAG **22** y el iluro estabilizado proveniente del bromoacetato de metilo, utilizando un disolvente prótico como el agua. Después de varias pruebas, encontramos que se generaba como producto de reacción exclusivamente la olefina con configuración *Z* **23**. Aun cuando fue necesario que el ácido **23** se ciclara intramolecularmente con DCC para generar la lactona α,β -insaturada **19** se obtuvo un rendimiento global del 85%.^{xxi}



Esquema 10. Preparación de la lactona α,β insaturada.

Para favorecer la formación de la olefina con configuración *Z* es necesario dos requerimientos: a) un grupo polar o donador en posición β al aldehído y b) un disolvente prótico, esto siguiendo un modelo de antibetaina^{xxii}. En el modelo de antibetaina el grupo β -hidroxilo se une al átomo de fósforo evitando las repulsiones entre los sustituyentes provenientes del aldehído y el grupo carbonilo proveniente del iluro estabilizado (**Figura 4**).

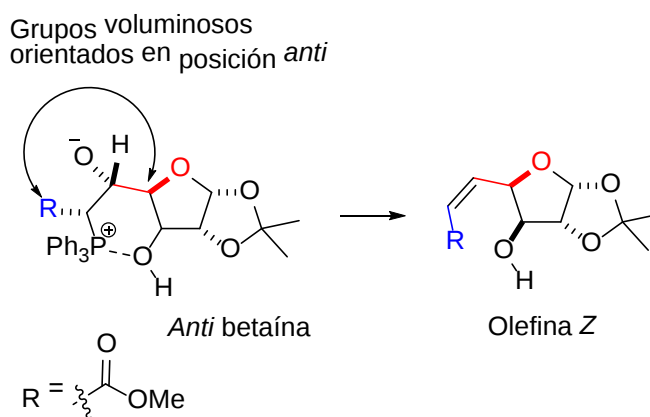


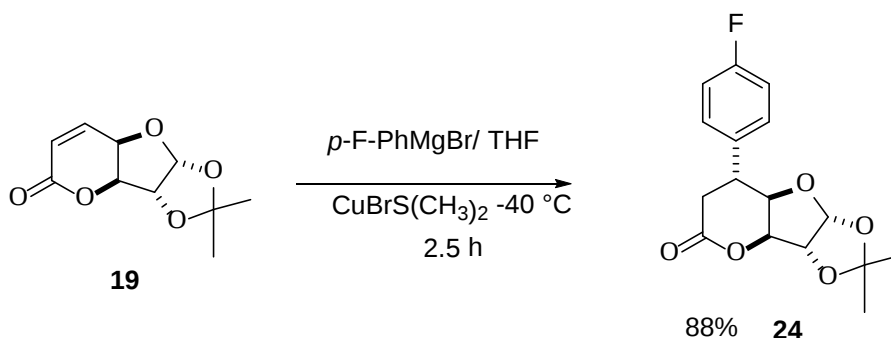
Figura 4. Modelo *anti* betaina

5.2 Estudio estereoquímica de la reacción de la reacción de Michael sobre la lactona

7,3- α -D-xilofuranosa **19**

Como ya se mencionó en los antecedentes, los ésteres α,β -insaturados son buenos aceptores de Michael y con el objetivo de estudiar la reacción de adición de Michael sobre la lactona **19**, decidimos utilizar como nucleófilos a organocupratos derivados de reactivos de Grignard que pudieran generar enlaces carbono-carbono y además generar sitios que puedan ser funcionalizados.

Las mejores condiciones para llevar a cabo la adición 1,4 sobre la lactona **19** consistió en hacer reaccionar 2 equivalentes de *p*-F-PhMgBr con 0.5 equivalentes de bromuro de cobre coordinado con sulfuro de dimetilo CuBrSMe₂ en THF seco a temperatura ambiente por media hora. Pasado este tiempo se hizo reaccionar con la lactona **19** a una temperatura de -40 °C durante 3 horas. En el espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción observamos un solo diastereoisómero (**Esquema 11**).



Esquema 11. Adición del $p\text{-F-PhMgBr}$ a la lactona **19**.

Después de la purificación, realizamos un experimento de 2D-NOESY y encontramos que no existe interacción entre H5 y H3, con esta evidencia sugerimos que la adición del nucleófilo se había llevado a cabo por la cara *Si* del carbono β , es decir que el nucleófilo se adicionó anti al oxígeno del furano. Ya que la configuración absoluta de C4 es conocida podemos sugerir que la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico formado le corresponde el descriptor *R* **24** (Figura 5).

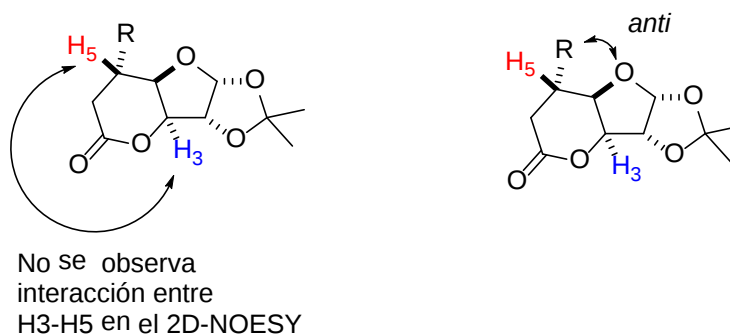
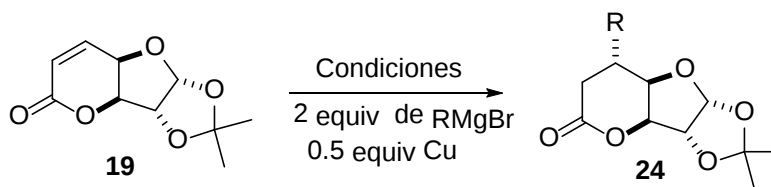


Figura 5. Estereoquímica de C4

También se llevaron a cabo las adiciones 1,4 con diferentes nucleófilos derivados de reactivos de Grignard y se realizaron pruebas con yoduro de cobre (CuI) como agente de transmetalación, los resultados y condiciones se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Adición conjugada 1,4 diastereoselectiva (ACD) a la 7,3- α -D-xilofuranosa lactona **19**.



Experimento	RMgBr	Sal de Cobre	Producto (Rend.%)	e.d. %
1 ^b	<i>p</i> -F-PhMgBr	CuBrSMe ₂	24a (78)	80
2 ^c	<i>p</i> -F-PhMgBr	CuBrSMe ₂	24a (88)	97
3 ^b	<i>p</i> -F-PhMgBr	CuI	24a (52)	90
4 ^c	EtMgBr	CuBrSMe ₂	24b (85)	96
5 ^c	MeMgBr	CuBrSMe ₂	24c (75)	96
6 ^c	BnMgBr	CuBrSMe ₂	24d (82)	96
7 ^{a,c}	AlilMgCl	CuBrSMe ₂	24e (10)	--
8 ^{a,b}	AlilMgCl	CuI	24e (trazas)	--

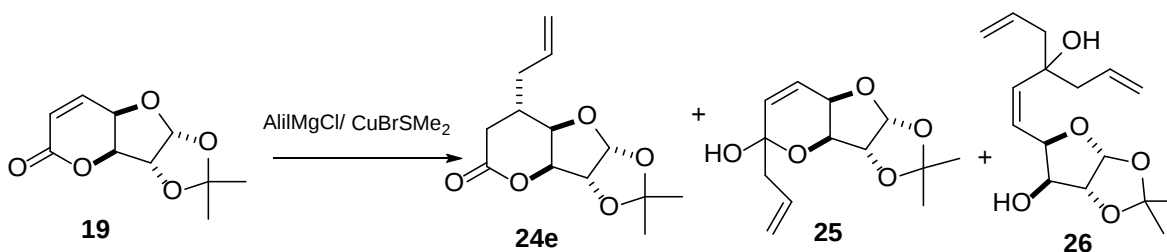
^a Producto mayoritario adición 1,2. ^b La temperatura de reacción fue de 0 °C. ^c La temperatura de reacción fue de -40 °C. Las reacciones se llevaron a cabo en THF seco.

Como podemos observar en el caso del experimento 3, en el que se utilizó CuI para formar el organocuprato, se obtuvo un rendimiento moderado con un buen exceso diastereoisomérico 90%, sin embargo los mejores resultados se produjeron cuando se empleó el CuBrSMe₂ y una temperatura de adición de -40 °C (Experimentos 2, 4 y 6), obteniendo buenos excesos diastereoisoméricos y buenos rendimientos.

Por otra parte, la tabla 5 muestra la reacción del cloruro de alil magnesio sobre la lactona **19** bajo las mismas condiciones observando que el producto favorecido fue el de doble adición 1,2 **26** (Experimento 1) en un rendimiento del 69%, cuando se disminuye la cantidad de equivalentes del reactivo de Grignard obtenemos la adición 1,2 **25** al grupo carbonilo manteniendo ciclada a lactona **19**. Si la reacción se lleva a cabo con un

equivalente del reactivo de Grignard se obtiene la mezcla de productos de adición 1,4 **24e** y 1,2 **25** (Experimento 3).

Tabla 5. Resultados de la adición con AlilMgCl/ CuBrSMe₂



Experimento	Equiv AlilMgCl	Temperatura (°C)	Tiempo	%	Producto
1	2	-40	1 h	69	26
2	1.3	-40	1 h	50	25
3	1	-40	1.5 h	60(24e)	24e / 25

A diferencia del trabajo reportado por Chiappe y colaboradores¹⁷ que se mencionó en los antecedentes, donde el aceptor de Michael cuenta con mayor grado de libertad y se encuentra unido a un carbohidrato que funciona como auxiliar quiral, en nuestro caso el aceptor de Michael es parte de un ciclo formado por el mismo carbohidrato lo que le proporciona mayor rigidez. Por esta razón proponemos que la estereoselectividad de la reacción se debe a que cinco de los átomos que forman la lactona de seis miembros se encuentran en el mismo plano adoptando una conformación de semibote y por tal razón es el oxígeno furánico el que bloquea la cara *Re* dejando totalmente libre a la cara *Si*, por esta razón el nucleófilo se adiciona por el lado opuesto al oxígeno furánico.

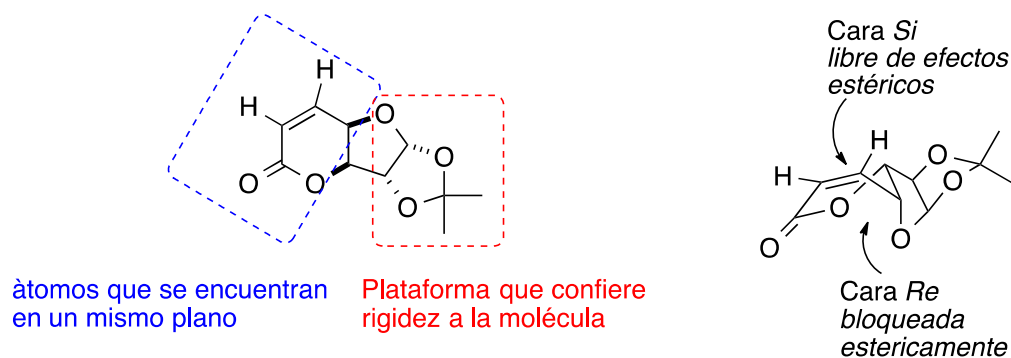
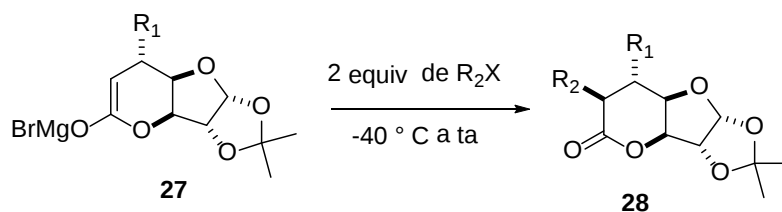


Figura 6. Modelo de adición nucleofílica 1,4.

Después de haber establecido que la adición conjugada 1,4 de los nucleófilos al doble enlace de la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa **19** se llevaba a cabo estereoselectivamente por la cara Si, decidimos enfocarnos en atrapar al enolato intermediario **27** con un halogenuro de alquilo y analizar su estereoselectividad. Por lo tanto, seleccionamos las adiciones nucleofílicas 1,4 que transcurrieron con mayor rendimiento ($R = p\text{-F-Ph}$, Bn). A la mezcla de reacción que contenía el enolato recién formado, se le trató con un haluro de alquilo R-X susceptible a reacciones de sustitución nucleofílica S_N2 , se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto esperado de la reacción tandem de adición de Michael y α -alquilación procedió de forma exitosa obteniendo rendimientos moderados (63-70%), consiguiendo solo un estereoisómero después de la purificación cromatográfica (**Tabla 6**).

Tabla 6. α -alquilación estereoselectiva.



Experimento	R ₁	R ₂ X	Rendimiento %	Producto
1	<i>p</i> -F-Ph	MeI	65	28a
2	<i>p</i> -F-Ph	BnBr	63	28b
3	<i>p</i> - F-Ph	Yoduro de alilo	68	28c
4	Bn	Yoduro de alilo	63	28d

Mediante un análisis de las constantes de acoplamiento y las interacciones observadas en un experimento 2D-NOESY ($R_1 = p\text{-F-Ph}$, $R_2 = \text{alilo}$) del compuesto **28c** pudimos observar que ambos sustituyentes están orientados en posición *trans*. Encontramos que las constantes de acoplamiento entre los hidrógenos de los carbonos C5 y C6 **28c** tienen un valor de $^3J_{\text{H5-H-6}} = 12.2 \text{ Hz}$ lo que indica que ambos hidrógenos se encuentran orientados preferencialmente en posición antiperiplanar, y la constante de acoplamiento entre los hidrógenos de los carbonos C4 y C5 tiene un valor de $J_{\text{H4-H5}} = 4.3 \text{ Hz}$, estos valores confirman la relación *anti* entre H5 y H6 y la relación *pseudo* diecuatorial entre H4 y H5 lo que indica que la conformación del anillo de la lactona en el estado de transición tiene una preferencia de bote torcido sobre una conformación de silla (**Figura 7**). También se observa en 2D-NOESY una interacción entre H3 y H6 lo que nos indica que ambos hidrógenos se encuentran *syn* y H5 se encuentra orientado *anti* respecto a H3 (**Figura 8**). Debido a que todas las δ -lactonas α,β -sustituidas poseen similares constantes de

acoplamiento y podemos concluir que tienen también la misma conformación y configuración en C5 y C6.

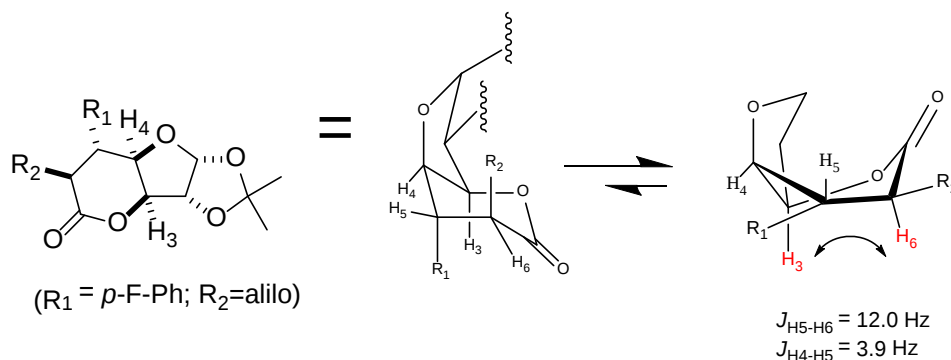


Figura 7. Interacciones observadas en 2D-NOESY para el compuesto **28c** (R₁ = *p*-F-Ph, R₂ = alilo).

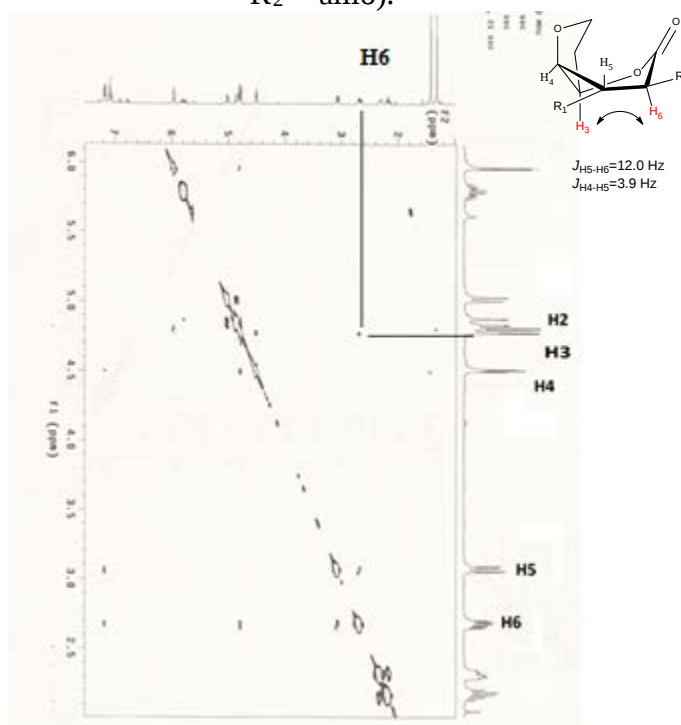


Figura 8. Espectro de RMN de 2D NOESY del experimento 3 **Tabla 6**.

La razón por la cual ambas adiciones se llevan a cabo por lados opuestos (*anti*) se debe a que una vez adicionado el nucleófilo en la posición β y formado el enolato, es el grupo recién introducido el que impide estéricamente que se adicione el electrófilo por la cara *Re* y es ahora la cara *Si* (la que se encuentra del mismo lado que el oxígeno del furano) la que

se encuentra libre estéricamente, no es el oxígeno del furano el que dirige la estereoquímica de esta reacción ya que se encuentra a dos enlaces de distancia a diferencia del grupo arilo que está a un solo enlace **Figura 9**.

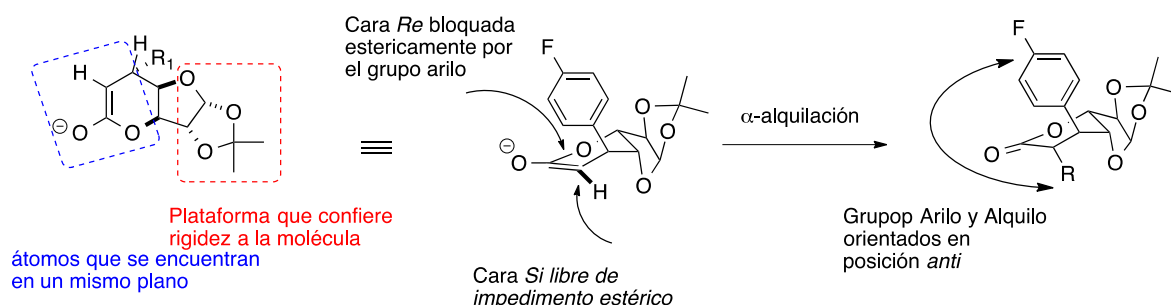


Figura 9: Diastereoselectividad facial en la captura del ion enolato.

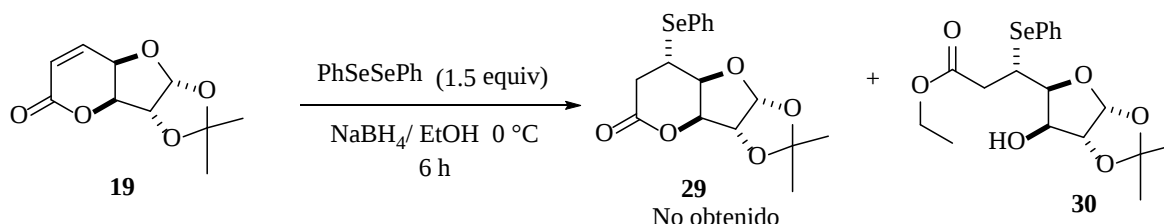
Una vez asignada la estereoquímica relativa de los dos centros estereogénicos formados y conocedores de la estereoquímica absoluta de todos los centros estereogénicos (C1, C2, C3, C4) derivados del carbohidrato podemos asignar la estereoquímica absoluta de C5 como *R* para los compuestos **28a-c** y *S* para el compuesto **28d** de la misma forma se asigna una configuración *S* a C6 para todos los compuestos **28a-d** (Tabla 7).

Tabla 7. Configuración absoluta.

Compuesto	R ₁	R ₂	Configuración absoluta	
			C5	C6
28^a	<i>p</i> -F-Ph	Me	<i>R</i>	<i>S</i>

28b	<i>p</i> -F-Ph	Bn	<i>R</i>	<i>S</i>
28c	<i>p</i> -F-Ph	Alilo	<i>R</i>	<i>S</i>
28d	Bn	Alilo	<i>S</i>	<i>S</i>

Aprovechando la selectividad obtenida con los organocupratos decidimos estudiar la reacción con otros nucleófilos. Se seleccionó el ion selenuro como donador de Michael debido a que puede ser removido regenerando la insaturación a través de una reacción de oxidación seguida de una eliminación *syn*. La reacción se dejó en agitación por 6 horas esperando la obtención del producto **29**, sin embargo, al parecer durante esta reacción se llevó a cabo además una *trans*-esterificación y como consecuencia se abrió el anillo de la lactona obteniendo el compuesto **30** (Esquema 12).



Esquema 12. Adición 1,4 del selenol a lactona **19**.

Esto lo observamos en el espectro de RMN ^1H , encontrando una señal cuádruple y una señal triple, señales que corresponden al grupo etilo del etanol utilizado como disolvente en la reacción, en consecuencia el compuesto que habíamos obtenido correspondía al compuesto **30** en un 70% de rendimiento y no al compuesto **29**.

Esto nos llevó a cambiar al etanol como disolvente por THF, la reacción se llevó a cabo a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, después de la purificación cromatográfica se obtuvo al diastereoisómero **29**, en un rendimiento del 90%. En ambos casos los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los crudos de reacción muestran la presencia exclusiva de un solo

diastereoisómero, razón que nos motivó a elucidar la estereoquímica del nuevo centro estereogénico formado.

La estereoquímica del carbono β en **29**, se determinó mediante un experimento de 2D-NOESY (**Figura 10**). En el espectro de dos dimensiones no observamos interacción a través del espacio entre el hidrógeno H-5 y el hidrógeno H-3 por lo que deducimos que el nucleófilo se adicionó por la cara *Si* del doble enlace C=C confiriendo una configuración *S* al carbono β .

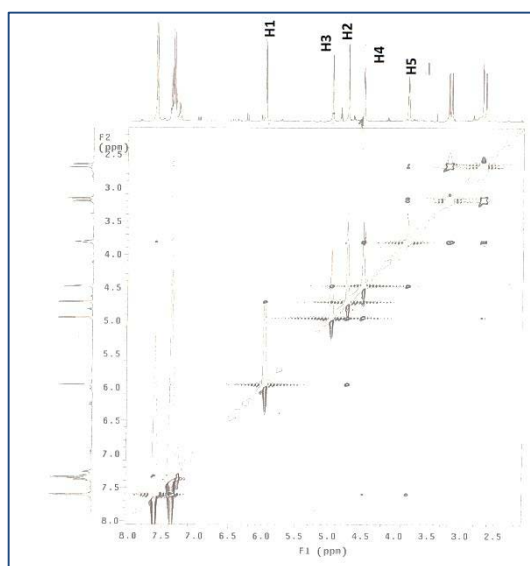
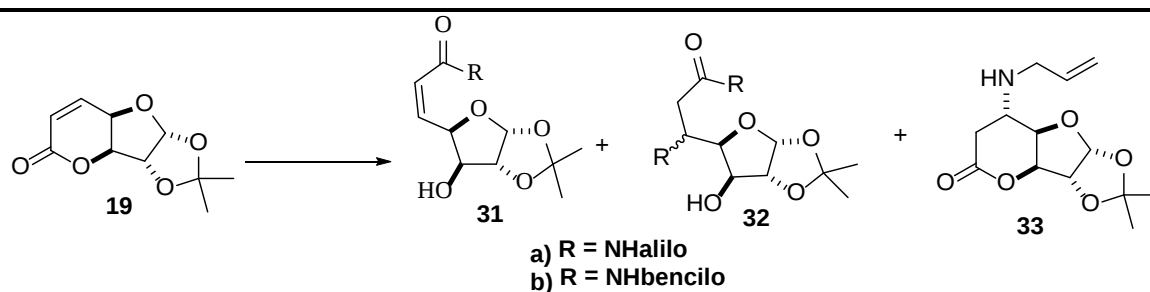


Figura 10. 2D-NOESY del compuesto **29**.

El producto de adición **29** se obtuvo con altos excesos diastereoisoméricos y buenos rendimientos, es decir, la adición conjugada 1,4 con el PhSeH fue diastereoselectiva.

Por otra parte, también llevamos a cabo la reacción de Michael sobre la lactona 7,3- α -D-xilofurana **19** con aminas como nucleófilos, en donde obtuvimos los siguientes resultados (**Tabla 8**).

Tabla 8. Resultados de la reacción de adición de aminas a la lactona **19**.



Exp.	R	Equiv.	T(°C)	t(h)	Prod.	Relación	Rend.(%) ^a
1 ^b		-----	ta	12	31a/32a	0.5/9	60
2		3	-40	3	31a/32^a	1/1	70
3		1.2	-40	2	31^a	1/0	65
4 ^{c,d}		1.0	ta	2	33	-	84
5 ^e	BnNH ₂	1.2	ta	12	32	-	-
6	BnNHLi	3	-40	2	31b	1/0	58

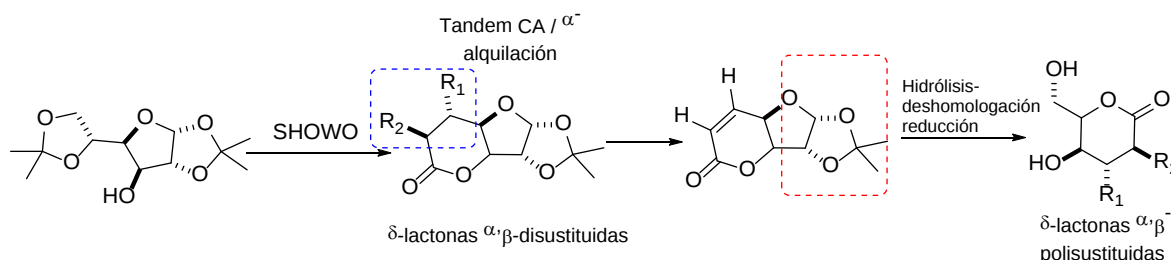
^a)porcentaje del compuesto mayoritario, ^b)sin disolvente ^c)se adicionó 1 equiv. de LiClO₄, ^d)producto de adición 1,4, ^e)mezcla de varios productos y no se logró purificar. Las reacciones se llevaron a cabo en THF.

Como podemos observar en la tabla 8, en el experimento 1 en ausencia de disolvente se obtuvieron dos productos **31a** y **32a**, el **31a** se genera por la adición nucleofílica sobre el carbonilo ocasionando la apertura de la lactona α,β -insaturada, ya que se siguen observando las señales correspondientes al doble enlace y el compuesto **32a** producto de la adición sobre el carbono β y sobre el carbonilo. Por otro lado, cuando se empleó el amiduro de litio del alil y bencil amina (Experimento 3 y 6) se obtuvo solo el producto de adición 1,2 **31a** y **31b** respectivamente en un rendimiento del 65 y 58% respectivamente. Los resultados obtenidos fueron totalmente diferentes cuando se adicionó un equivalente de perclorato de litio (experimento 4). El producto obtenido fue el de adición 1,4 **32a**.

5.3 Obtención de δ -lactonas α,β -polisustituidas

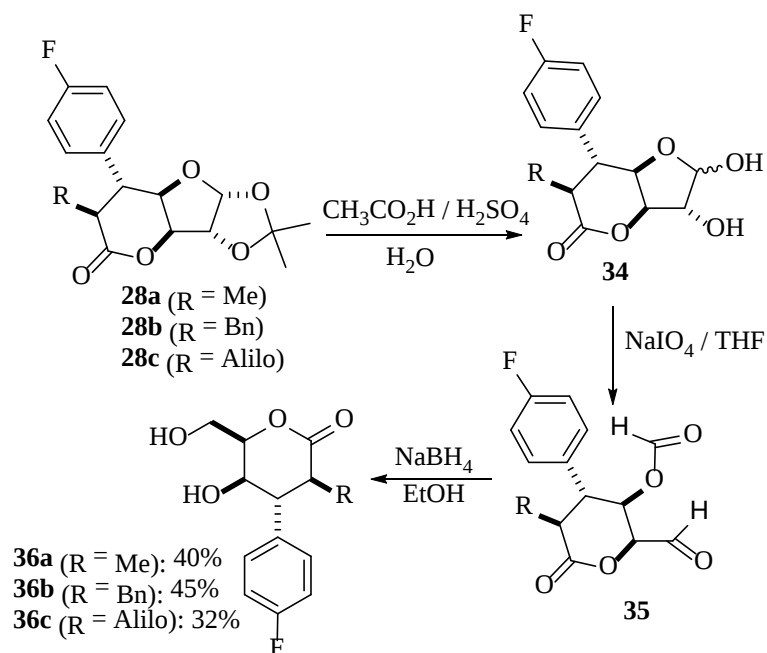
Después de realizar el estudio de la estereoselectividad de la dialquilación tándem sobre la δ -lactona α,β -insaturada **19** obtenida a gran escala mediante el procedimiento SHOWO se prosiguió a obtener δ -lactonas α,β -polisustituidas.

La obtención de las δ -lactonas polisustituidas se llevó a cabo mediante una secuencia de reacciones que contemplan la hidrólisis del 1,2-*O*-isopropilideno, seguido de una ruptura oxidativa y una posterior reducción (**Esquema 13**).



Esquema 13. Obtención de δ -lactonas polisustituidas.

Para la obtención de las δ -lactonas polisustituidas primero se llevó a cabo la hidrólisis del grupo isopropilideno, después de varios intentos donde se varió el tipo de ácido, temperatura y disolvente, hasta encontrar encontramos las condiciones óptimas para realizar la desprotección del grupo 1,2-*O*-isopropilideno de las δ -lactonas α,β -dialquiladas **28a-c**. Las mejores condiciones para la obtención de las lactonas polisustituidas fue mediante una hidrólisis selectiva del 1,2-*O*-isopropilideno que consistió en una mezcla de ácido acético, ácido sulfúrico y H_2O en una relación 45/15/40 a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Esta hidrólisis permitió la obtención del 1,2 diol **34** que se verificó por RMN de ^1H y ^{13}C del crudo de reacción. El diól **34** como crudo de reacción se trató en cada caso con NaIO_4 usando una mezcla de THF y unas gotas de H_2O como disolvente a temperatura ambiente para obtener el compuesto dicarbonílico **35**. Nuevamente sin purificar se sometió a una reacción de reducción con NaBH_4 obteniendo las correspondientes δ -lactonas polisustituidas **36a-c** que después de la purificación cromatográfica se obtuvieron estereoquímicamente puras en rendimientos del 32 al 40% por las tres reacciones. (**Esquema 14**).



Esquema 14. Obtencion de las δ -lactonas polisustituidas.

6. CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología eficiente para lograr la β -sustitución a la lactona **19** en presencia de una combinación de reactivos de Grignard y organocupratos en altos excesos diastereoisoméricos.

Se llevó a cabo un estudio de la dialquilación tandem sobre la δ -lactona 7,3- α -D-xilofuranosa obtenida a gran escala mediante el procedimiento SHOWO la cual nos permitió obtener de forma estereocontrolada a δ -lactonas α,β -disustituidas .

Se desarrolló una rápida, simple y estereoselectiva metodología tándem para la preparación de δ -lactonas polisustituidas ópticamente puras a partir de la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa **19** que posteriormente se podrá aplicar la secuencia de síntesis para acceder a moléculas con actividad biológica.

7. SECCIÓN EXPERIMENTAL

7.1 Generalidades

Los disolventes se secaron y destilaron según los procedimientos estándares.^{xxiii} Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón, excepto en las que la técnica lo indique de forma diferente.

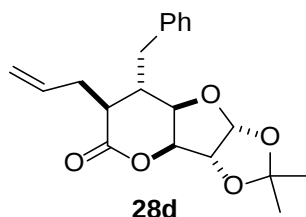
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MEL-TEMP abierto y no se corrigieron.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker (400 MHz, 100 MHz), en una solución de CDCl_3 utilizando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan como δ en ppm a mayor frecuencia con respecto al TMS, las constantes de acoplamiento se expresan con J y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales en un espectro de RMN de ^1H , se utilizan las abreviaturas (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y (a) ancha ó diferentes combinaciones de las anteriores.

Las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm) y se expresan en grados, las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la concentración de la muestra se expresan g/100 mL.

Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina con cromatoplasas comerciales de gel sílice 60 utilizando una lámpara de luz ultravioleta y una solución de ácido sulfúrico al 10% para su revelado.

7.2 Obtención de la 5-[(S)-bencil], 6-[(S)-alil]-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (28d).



A una solución de 0.35 mL (0.47 mmol) de cloruro de bencil magnesio 2 M se le agregó 0.05 g (0.23 mmol) de bromuro de cobre (I) en sulfuro de dimetilo, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas, entonces se preparó una solución con la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa **19** (0.1 g, 0.47 mmol) en THF seco (3 mL) y se adicionó por cánula a la primera reacción, se agitó por 3 horas a la misma temperatura y se añadió (0.12 mL, 55.47 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla se enfrió y se llevó a temperatura ambiente, se mantuvo así por 2.5 horas, se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 4:1 obteniendo 97 mg del compuesto **28d**.

Jarabe amarillo

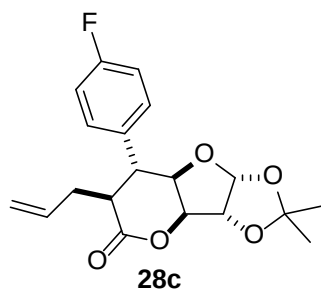
Rendimiento: 60%

$$[\alpha]_D^{25} = +14.5 (\text{CHCl}_3, c = 1.0)$$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 2.34 (dd, $J = 13.2, 6.0$ Hz, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.64 (dd, $J = 13.8, 8.7$ Hz, 1H), 2.90 (dd, $J = 13.5, 6.3$ Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.09 (a, 1H), 5.14 (dm, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.83 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.29 (m, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.3, 26.4, 34.4, 37.7, 38.6, 41.6, 76.3, 80.5, 83.2, 104.2, 112.3, 118.1, 127.0, 128.7, 129.2, 134.6, 137.4, 172.0

7.2 Obtención de la 5-[(*R*)-*p*-fluorofenil], 6-[(*S*)-alil]-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (28c**).**



A una solución de 0.35 mL (0.47 mmol) de bromuro de 4-fluorofenil magnesio 2 M se le agregó 0.05 g (0.23 mmol) de bromuro de cobre (I) en sulfuro de dimetilo, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente 1.5 horas, posteriormente se preparó una solución de 0.1 g (0.47 mmol) de la 7,3- α -D-xilofuranosa lactona **19** en THF seco (3 mL) la cual se adicionó al organocuprato preparado a través de una cánula a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, la reacción se agitó por 3 horas a la misma temperatura y se le adicionó 0.08 mL (54.48 mmol) del halogenuro de alquilo; la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 2.5 horas, y posteriormente se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 6:1, obteniendo 106.4 mg del compuesto **28c**.

Jarabe amarillo

Rendimiento: 68%

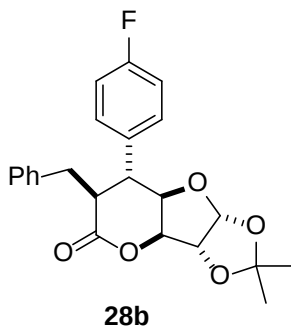
$$[\alpha]_D^{25} = +38.2 \text{ (CHCl}_3, c = 1.1)$$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.07 (dd, $J = 12.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 4.85 (dm, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.01 (dm, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.80 (m, 1H), 5.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 7.17 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.0, 26.4, 31.9, 43.1, 45.2, 80.6, 82.0, 83.0, 104.5, 112.2, 116.0 (d, $J = 21.6$ Hz), 118.2, 129.3 (d, $J = 7.9$ Hz), 134.0, 136.1 (d, $J = 3.4$ Hz), 162.1 (d, $J = 246.0$ Hz), 172.0.

HRMS-FAB (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FO}_5$ 348.1373; encontrada 348.1402.

7.3 Obtención de la 5-[(*R*)-*p*-fluorofenil], 6-[(*S*)-bencil]-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -*D*-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (**28b**).



A una solución de 0.35 mL (0.47 mmol) de bromuro de 4-fluorofenil magnesio 2M se le agregó 0.05 g (0.23 mmol) bromuro de cobre (I) en de sulfuro de dimetilo, la mezcla resultante se mantuvo en agitación por 1.5 horas, entonces se preparó una solución con 0.1 g (0.47 mmol) de la 7,3- α -*D*-xilofuranosa lactona **19** en THF seco (3 mL) y se adicionó por cánula a -40 °C a la primera reacción, se agitó por 3 horas a la misma temperatura y se agregó 0.12 mL (55.47 mmol) de bromuro de bencilo. La mezcla se enfrió y se llevó a temperatura ambiente, se dejó así por 2.5 horas, la mezcla de reacción se neutralizó con

una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 9 : 1) obteniendo 112.3 mg de la lactona **28b**.

Jarabe amarillo

Rendimiento: 65%

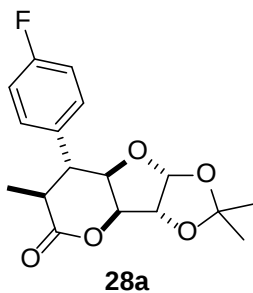
$$[\alpha]_D^{25} = + 55.8 (\text{CHCl}_3, c = 1.1)$$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.63 (dd, $J = 14.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 4.50 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.06 (m, 4H), 7.14 (m, 5H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.0, 26.5, 34.3, 46.0, 80.7, 81.5, 83.0, 104.6, 112.2, 116.2 (d, $J = 21.3$ Hz), 126.4, 128.3, 129.2, 129.4 (d, $J = 7.5$ Hz), 136.3 (d, $J = 3.4$ Hz), 139.1, 162.1 (d, $J = 145.9$ Hz), 172.1.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FO}_5$ 398.1530; encontrada 398.1492.

7.4 Obtención de la 5-[(*R*)-*p*-fluoro fenil], 6-[(*S*)-metil]-didesoxi-1,2-*O*-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (**28a**).



A una solución de 0.35 mL (0.47 mmol,) de bromuro de 4-fluoro fenil magnesio 2M se le agregó 0.05 g (0.23 mmol) de bromuro de cobre (I) en sulfuro de dimetilo, la mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente por 1.5 horas, por otra parte se preparó una solución de 0.1 g (0.47 mmol) de la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa **19** en THF seco (3 mL) y se adicionó por cánula a la primera reacción, la reacción se agitó por 3 horas a la misma temperatura y se adicionó 0.12 mL (55.47 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla se enfrió y se llevó a temperatura ambiente, se mantuvo así por 2.5 horas, se neutralizó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 4:1 obteniendo 91 mg de **28a**.

Sólido blanco

Rendimiento: 60%

p.f = 145 °C

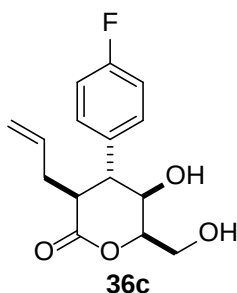
$[\alpha]_D^{25} = +41.9$ (CHCl₃, $c = 1.0$)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.0 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.85 (dd, $J = 12.9, 4.5$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 3.9, 3.3$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.18 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 13.55, 26.06, 26.5, 38.7, 48.5, 80.7, 82.3, 83.0, 104.6, 112.2, 116.1 (d, $J = 21.7$ Hz), 129.2 (d, $J = 9.1$ Hz), 136.4 (d, $J = 3.4$ Hz), 162.1 (d, $J = 244.8$ Hz), 173.2.

HRMS-EI (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₇H₁₉FO₅ 322.1217; encontrada 322.1179.

7.5 Obtención de la (3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-alil-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-4-*p*-fluoro fenil-2*H*-piran-2-ona (36c).



A una solución de 3 mL de ácido acético (45%), ácido sulfúrico (15%) y agua (40%) se le agregó 0.1 g (0.29 mmol) del compuesto **36c** y se agitó por 2.5 horas a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). La fase orgánica se concentró al vacío, se disolvió en THF (2 mL) y se le agregó 0.054 g (35.79 mmol) de peryodato de sodio. La reacción se mantuvo en agitación por 40 minutos. Los sólidos se filtraron y la fase líquida se concentró a presión reducida dando el aldehído como un aceite coloreado. A una solución del aldehído en THF (2 mL) se le adicionó 0.012 g (5.3 mmol) de borohidruro de sodio y se mantuvo en agitación a 0 °C por 1 h, se añadió agua (1 mL) y el disolvente se evaporó bajo presión reducida, la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 1:2) para dar 0.020 g de **36c**.

Líquido amarillo

Rendimiento: 32%

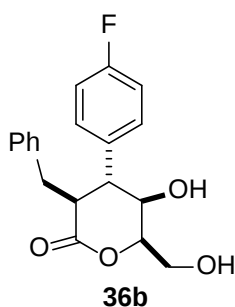
$[\alpha]_D^{25} = -76.7$ (CHCl₃, $c = 1.0$)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.39 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 4.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.03 (a, 1H), 5.55 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 32.9, 43.0, 48.2, 63.9, 69.7, 80.5, 115.81 (d, $J = 21.2$ Hz), 118.6, 130.1 (d, $J = 7.6$ Hz), 130.80 (d, $J = 3.1$ Hz), 133.5, 162.2 (d, $J = 244.4$ Hz), 178.2.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FO}_4$ 380.1111; encontrada 380.1144.

7.6 Obtención de la (3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-bencil-4-*p*-fluro fenil-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-2*H*-piran-2-ona (36b).



A una solución de 3 mL de ácido acético (45%), ácido sulfúrico (15%) y agua (40%), se agitó por 2.5 horas a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se concentró bajo presión reducida y se disolvió en THF (2 mL), después se adicionaron 0.038 g (0.33 mmol) de peryodato de sodio y la reacción se mantuvo en agitación por 40 minutos. Los sólidos se filtraron y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida obteniendo el aldehído como un aceite coloreado. A un solución del aldehído en THF (2 mL) se le añadió 6 mg (0.3 mmol) de borohidruro de sodio y se agitó a 0 °C por 1h, la reacción se neutralizó con agua (1 mL) y se evaporó bajo presión reducida, se extrajo con

acetato de etilo (3 x 20 mL), se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 1:2) para dar 0.015 g del diol **31b**.

Líquido amarillo

Rendimiento: 45%

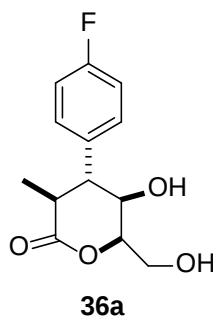
$$[\alpha]_D^{25} = -76.2 \text{ (CHCl}_3, c = 1.0)$$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.94 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 3.01 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 3.35 (dd, *J* = 7.2, 4.4 Hz, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.37 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (m, 4H), 7.20 (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.2, 34.1, 44.5, 47.6, 63.9, 69.7, 80.4, 115.6 (d, *J* = 20.5 Hz), 126.7, 128.4, 129.7, 130.1 (d, *J* = 7.9 Hz), 130.6, 137.0, 162.1 (d, *J* = 245.8 Hz), 178.2.

HRMS-EI (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₉H₁₉FO₄ 330.1267; encontrada 330.1245.

7.7 Obtención de la (3*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-3-metil-4-*p*-fluro fenil-5-hidroxi-6-(hidroximetil)-2*H*-piran-2-ona (**36a**).



A una solución de 3 mL de ácido acético (45%), ácido sulfúrico (15%) y agua (40%), se agitó por 2.5 horas a temperatura ambiente, se neutralizó con una solución saturada de

carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL), la fase orgánica se concentró bajo presión reducida y se disolvió en THF (2 mL); después se adicionaron 0.05 g (43.0 mmol) de peryodato de sodio y la reacción se agitó por 40 minutos, los sólidos se filtraron y la fase orgánica se concentró bajo presión reducida para dar el aldehído como un aceite coloreado, A una solución del aldehído en THF (2 mL) se le añadió 8 mg (0.47 mmol) de borohidruro de sodio y la reacción se agitó a 0 °C por 1h, se neutralizó con agua (1 mL) y se evaporó bajo presión reducida; se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 1:2 para dar 0.018 g del compuesto **36a**.

Líquido incoloro

Rendimiento: 40%

$$[\alpha]_D^{25} = -84.5 \text{ (CHCl}_3, c = 0.9)$$

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 11.1, 7.5 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 7.35 (m, 2H).

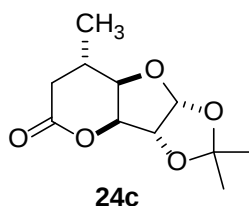
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 14.2, 38.1, 51.8, 63.9, 69.6, 80.4, 115.9 (d, *J* = 20.5 Hz), 129.9 (d, *J* = 7.9 Hz), 130 (d, *J* = 3.37 Hz), 162.2 (d, *J* = 246.0 Hz), 179.7.

7.8 Metodología general para la adición 1,4 del reactivo de Grignard a la lactona 19.

A una solución de 0.1 g (0.47 mmol) del reactivo de Grignard se le añadió 0.05 g (0.23 mmol) de bromuro de cobre (II) en dimetilo de sulfuro, la mezcla resultante se mantuvo en agitación por 1.5 h, por otra parte se preparó una solución de 0.1 g (0.47 mmol) de la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa **19** en THF seco (3 mL) y se adicionó a través de una cánula a -40 °C a la primera reacción, esta se mantuvo en agitación por 3 horas a la misma

temperatura, se neutralizó con una solución de cloruro de amonio saturada, se extrajo 3 veces con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano /acetato de etilo.

7.9 Obtención de 5-[(S)-metil], 6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24c).



Jarabe amarillo

Rendimiento: 75%

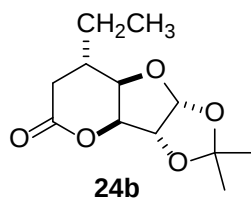
$$[\alpha]_D^{25} = +16.0 \text{ (CHCl}_3, c = 1.0)$$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.25 (dd, $J = 16.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.77 (dd, $J = 16.8, 5.2$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 5.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 17.9, 26.2, 26.6, 28.7, 32.9, 77.5, 81.9, 83.8, 104.8, 112.2, 169.2.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ 228.0998; encontrada 228.1027.

7.10 Obtención de la 5-[(S)-etil] 6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24b).



Jarabe amarillo

Rendimiento 85%

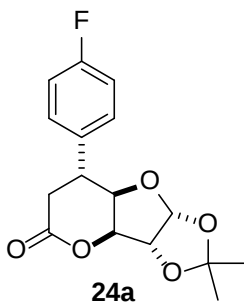
$[\alpha]_D^{25} = +17.2$ (CHCl₃, $c = 1.0$)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.52 (m, 3H), 1.25 1.60 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.26 (dd, $J = 16.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 16.8, 5.6$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 11.4, 25.8, 26.2, 26.6, 26.7, 31.4, 35.9, 76.6, 82.0, 83.6, 104.7, 112.1, 169.8.

HRMS-EI (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₂H₁₈O₅ 242.1154; encontrada 242.1119.

7.11 Obtención de la 5-[(S)-fluorofenil],6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24a).



Líquido amarillo

Rendimiento: 88%

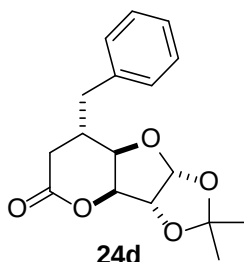
$$[\alpha]_D^{25} = -4.7 \text{ (CHCl}_3, c = 1.0)$$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.70 (dd, $J = 16.8, 6.6$ Hz), 2.99 (dd, $J = 16.8, 6$ Hz, 1H), 3.52 (q, $J = 6.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.21 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.1, 26.5, 31.3, 39.1, 78.4, 81.8, 83.5, 104.9, 112.3, 116.2 (d, $J = 20.6$ Hz), 128.5 (d, $J = 8.0$ Hz), 135.1 (d, $J = 3.4$ Hz), 162.1 (d, $J = 246$ Hz), 169.3.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FO}_5$ 308.1060; encontrado 308.1075.

7.12 Obtención de la 5-[(S)-bencil] 6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24d).



Jarabe amarillo

Rendimiento: 82%

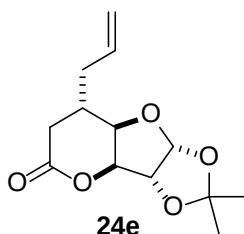
$$[\alpha]_D^{25} = +2.6 \text{ (CHCl}_3, c = 1.0)$$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 2.26 (dd, $J = 16.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.54-2.69 (m, 3H), 2.89 (dd, $J = 12.8, 5.6$ Hz, 1H), 4.35, (dd, $J = 3.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.15-7.34 (m, 5H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.2, 26.6, 30.6, 35.9, 38.7, 76.2, 82.0, 83.8, 104.6, 112.3, 126.9, 128.8, 137.4, 169.3.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 304.1311; encontrada 304.1341.

7.13 Obtención de la 5-[(S)-alil] 6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (24e).



Jarabe amarillo

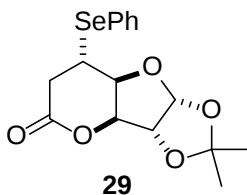
Rendimiento: 8%

$[\alpha]_D^{25} = +3.0$ (CHCl_3 , $c = 0.7$)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.15-2.35 (m, 4H), 2.71 (dd, $J = 15.9, 4.8$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 3.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.12 (dm, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.17 (a, 1H), 5.75 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 3.6$ Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.2, 26.6, 29.7, 31.1, 33.7, 36.9, 76.4, 81.9, 83.7, 104.6, 112.3, 118.6, 133.8, 169.4.

7.14 Obtención de la 5-[(S)-fenilselenio] 6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilohept-5-enofuranurono-7,3-lactona (29).



En un matraz de 50 mL, provisto de un agitador magnético se pesaron 0.22 g (0.71 mmol), de difenildiselenio y se disolvió en 1 mL de THF, la mezcla resultante se llevó a -40 °C, posteriormente se agregó 0.03 g (0.71 mmol) de borohidruro de sodio poco a poco y se dejó reaccionar por 10 min; en otro matraz se colocó 1g (0.47 mmol) de la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa **19** disuelta en 1 mL de THF y se adicionó al primer matraz de reacción agregando 2 gotas de agua, la reacción se dejó a la misma temperatura por 40 min y se neutralizó con 1.5 mL de agua, se extrajo 3 veces con acetato de etilo; el producto se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 3:1, obteniendo 0.17 g de **29**.

Jarabe amarillo

Rendimiento 98%

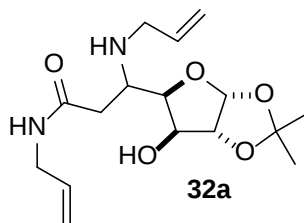
$$[\alpha]_D^{25} = +3.8 \text{ (CHCl}_3, c = 1.0)$$

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.67 (ddd, $J = 18.0, 3.6, 0.8$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 18.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.48 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.71 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 5.95 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.61 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.2, 26.5, 31.5, 34.0, 74.9, 82.2, 83.6, 105.0, 112.6, 126.0, 129.1, 129.6, 135.6, 167.0.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Se}$ 370.0108; encontrada 370.0141.

Obtención de la (1S,2R,3S,4R)-4-(N,2-dialil-propan-3-amidil)-1,2-O-isopropilideno treofuranosa (32a).



En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se pesaron 0.1 g (0.47 mmol) de la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa **19** y se disolvieron en 1 mL de THF anhidro, se puso en agitación y posteriormente se le adicionó 0.7 mL (9.4mmol) de la alilamina, la reacción se mantuvo a temperatura ambiente por 12 horas y posteriormente se evaporó y se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 1:1, obteniendo 0.105 g de **32a**.

Jarabe amarillo

Rendimiento: 70%

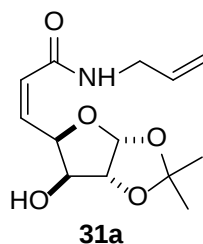
$[\alpha]_D^{25} = +11.0$ (CHCl₃, $c = 1.0$)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.31 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 2.42 (dd, $J = 14.0, 8.8$ Hz, 1H), 2.68 (dd, $J = 14.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.22 (dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J = 13.6, 5.6$ Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.20 (d, $J = 17.2$ Hz), 5.83 (m, 1H), 5.92 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 26.1, 26.8, 38.3, 41.9, 48.6, 54.0, 76.6, 78.7, 85.8, 104.7, 111.5, 116.6, 117.1, 133.8, 135.0, 170.4.

HRMS-EI (m/z): $[M]^+$ calculada para C₁₆H₅₀N₂O₅ 326.2068; encontrada 326.1842.

Obtención de la (1S,2R,3S,4R)-4-(N-alil-(Z)-propen-3-amidil-1,2-O-isopropiliden treofuranosa (31a).



En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se pesaron 0.1 g (0.47 mmol) de la lactona 7,3- α -D-xilofuranosa **19** y se disolvió en 1 mL de THF anhidro, la mezcla resultante se llevó a -40 °C y se adicionaron 0.08 mL (1.41mmol) de la alilamina; la reacción se mantuvo a esta temperatura 3 horas, posteriormente se evaporó y se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 3:1 obteniendo 0.08 g de **31a**.

Jarabe incoloro

Rendimiento: 65%,

$[\alpha]_D^{25} = +4.05$ (CHCl₃, $c = 1.0$)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.32 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 4.41 (dd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.16 (dm, $J = 18$ Hz, 1H), 5.22 (dm, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 5.6, 3.2$ Hz, 1H), 5.84 (m, 1H), 5.93 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.07 (m, 2H), 6.14 (a, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 26.3, 26.9, 41.5, 76.5, 79.0, 85.8, 104.7, 111.8, 116.8, 125.6, 133.5, 137.5, 166.3.

HRMS-EI (m/z): $[M]^+$ calculada para C₁₆H₂₀N₂O₅ 269.1393; encontrada 269.1263.

8. BIBLIOGRAFÍA

-
- ⁱ (a) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer Verlag, Berlin, **1999**; (b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley; New York, **1994**.
- ⁱⁱ Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824.
- ⁱⁱⁱ Gilman, H.; Jones, R. G.; Woods, L. A. *J. Org. Chem.* **1952**, *12*, 1630.
- ^{iv} Corey, E. J.; Beames, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7210.
- ^v Harutyunyan, S. R.; den Hartog, T.; Geurts, K.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2824.
- ^{vi} Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771.
- ^{vii} (a) Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.* **1989**, *19*, 227, (b) *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Semmelhack, M. F, Ed.; Pergamon, Press; New York 1991; Vol 4, Caps 1.1-1.6, pp 1-268.
- ^{viii} Smith, III.; Amos, B.; Carroll, P, J.; Adano, G, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4037.
- ^{ix} Smith, III. Amos, B.; freeza, S.; Hirose, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1825.
- ^x (a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92; (b) Helmchen, G.; Wegner, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6047; (c) Mukaiyama, T.; Iwasawa, N. *Chem. Lett.* **1981**, 913; (d) Oppolzer, R.; Mills, J.; Pachinger, W.; Stevenson, T. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1542.
- ^{xi} Permutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, **1992**.

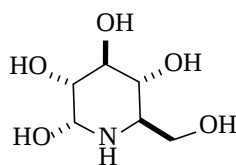
-
- ^{xii} (a) Guo, H.-C.; Ma, J.-A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 354; (b) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Iza, A.; Uria, U. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2535.
- ^{xiii} Kharasch, M. S.; Kleiger, S. C.; Martin, J. A.; Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2305.
- ^{xiv} Gilman, H. R.; Jones, G.; Woods, L.; A. *J. Org. Chem.* **1952**, 17, 1630.
- ^{xv} House, H. O.; Respass, W. L.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3128.
- ^{xvi} Totani, K.; Nagatsuka, T.; Takao, K.; Ohba, S.; Tadano, K. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1447.
- ^{xvii} Chiappe, C.; Lo Moro, G.; Munforte, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2311.
- ^{xviii} Herradón, B.; Fenude, E.; Bao, R.; Valverde, S. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1143
- ^{xix} Patil, N. T.; Tilekar, J. N.; Dhavale, D. D. *J. Org. Chem.* **2000**, 66, 1065.
- ^{xx} Sartillo-Piscil, F.; Vargas, M.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3919.
- ^{xxi} Ramírez, E.; Meza-León, R.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 2178.
- ^{xxii} Shing, T. K. M.; Tsui, H.C.; Zhou, Z. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3121.
- ^{xxiii} Perrin D.; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals* 3^a Ed. Pergamos Press, 1989.

CAPITULO 2.

Olefinación estereoselectiva de Wittig en medio acuoso de 3-bencilamino-1,2-O:5,6-O-diisopropiliden-3-desoxiglucofuranosa para la síntesis de análogos de la 1-desoxijirimicina.

1. INTRODUCCIÓN

Las piperidinas polihidroxiladas o mejor conocidas como iminoazúcares son compuestos análogos a los carbohidratos con la diferencia de contener un átomo de nitrógeno en lugar de un átomo de oxígeno. Uno de estos compuestos y el primero en ser aislado y caracterizado, es el alcaloide polihidroxilado nojirimicina, (**Figura 1**) cuya estructura resulta del cambio formal del átomo de oxígeno C5 de la glucosa por un grupo NH. Por su analogía estructural con los carbohidratos se les denomina también glicomiméticos y cuando ocupan el lugar de aquéllos en los procesos de hidrólisis catalizados por glicosidasas y glicosiltransferasas pueden llegar a inhibir el sitio de acción de la enzima.



Nojirimicina

Figura 1. Alcaloide polihidroxilado nojirimicina.

El origen del uso terapéutico de los iminoazúcares y alcaloides polihidroxilados se remonta a la medicina tradicional china. En Occidente, el aceite de Haarlem, que se utilizaba en el tratamiento de la diabetes y en el blanqueamiento de la piel, fue el primer medicamento producido a escala industrial en el siglo XVII. Uno de los principales constituyentes de este aceite es un extracto de hojas de *Morus alba* (morera blanca), que son fuente de una gran variedad de alcaloides polihidroxilados.

La historia científica de los iminoazúcares empieza en los años 60's con la publicación casi simultánea de la síntesis de estos derivados por los grupos de Paulsen,ⁱ Jonesⁱⁱ y Hanessian.ⁱⁱⁱ Por aquel entonces, la sustitución de oxígeno endocíclico de los azúcares por heteroátomos (N, S, P) para formar “heterosas” era un ejercicio puramente académico. En 1966, Paulsen publicó la primera síntesis de la 1-desoxinojirimicina (DNJ) (Figura 2)^{iv}.

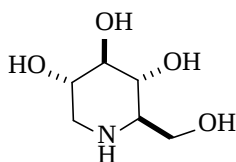


Figura 2. 1-desoxijirimicina.

En el año de 1966 Niwa y colaboradores^v aislaron la nojirimicina (Figura 1) de una bacteria del género *Streptomyces* y establecieron sus propiedades antibióticas.^{vi} El aislamiento de DNJ de fuentes naturales^{vii} y el descubrimiento de su actividad biológica como inhibidor de α -glucosidasas por químicos de la firma Bayer en 1976, provocaron un creciente interés por este tipo de compuestos. La gran variedad de actividad biológica encontrada en estos compuestos y en muchos de sus derivados, contempla una alta actividad inhibidora frente a enzimas de glucosidasa,^{viii} glicosil transferasa^{ix} y fosforilasa.^x

Las glicosidasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de los enlaces glicosídicos en sacáridos para liberar monosacáridos o pequeños oligosacáridos reducidos. Debido a sus propiedades inhibidoras y a su valor económico y terapéutico, los iminoazúcares se han convertido en un objetivo codiciado para desarrollar nuevas metodologías sintéticas. Algunos ejemplos específicos de otros iminoazúcares que han sido aislados y además han presentado actividad inhibitoria específica son: la desoximanojirimicina DMJ que es

un inhibidor de las manosidasas, la 1-desoxigalactonojirimicina inhibidor de las galactosidasas, la 1-desoxialonojirimicina inhibidor de las β -galactosidasas y la 1-desoxinojirimicina DNJ, inhibidor de la glucosidasa (**Figura 3**).

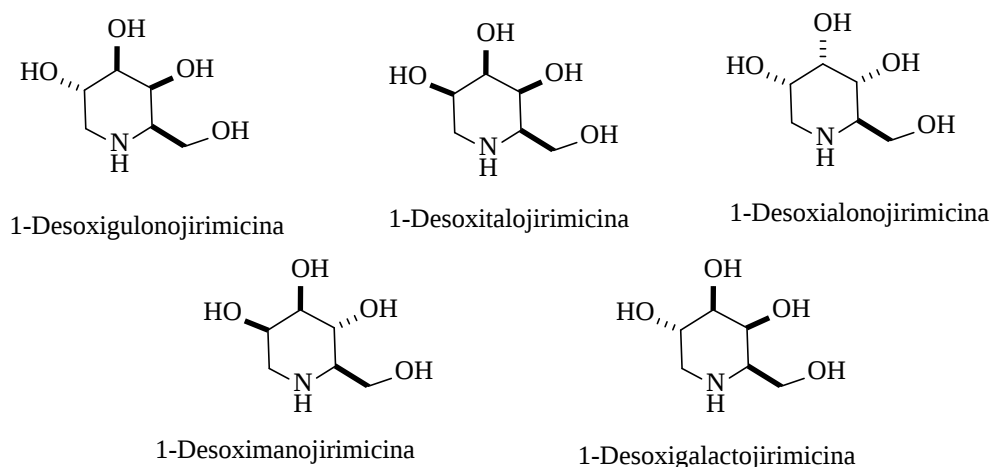


Figura 3. Inhibidores de glicosidasas y glicotransferasas.

Un iminoazúcar análogo al 1-desoximanojirimicina que carece del grupo hidroxilo en la posición 3 es la 1,4-didesoximanojirimicina. Este compuesto ha mostrado tener una leve actividad inhibidora de la α -D-glucosidasa, la β -D-glucosidasa y la α -D-galactosidasa, además también presenta una gran actividad inhibidora de la β -D-mannosidasa y la β -N-acetilglucosaminidasa ^{xi}. La 1,4-didesoximanojirimicina se aisló de las hojas y ramas de la planta *Connarus ferrugineu* originaria de Asia^{xii}, actualmente solo se han reportado algunos métodos que permiten tener acceso a esta estructura (**Figura 4**) ^{xiii}.

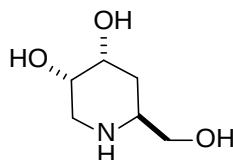


Figura 4. 1,4-dideoximanojirimicina.

Inicialmente esta actividad biológica se asoció a la posición y a la estereoquímica de los grupos hidroxilo de la molécula; sin embargo, se ha demostrado experimentalmente que la configuración de los grupos hidroxilo de los iminoazúcares no es suficiente para predecir su capacidad en la inhibición enzimática.^{xiv}

Otros factores que influyen en el poder inhibidor de los iminoazúcares son: la posición del centro básico, el grado de hidroxilación, el tamaño y la flexibilidad conformacional del anillo, las interacciones de la aglicona con el centro activo de la enzima y la formación de enlaces de hidrógeno con el centro catalítico. Cuando el iminoazúcar se enlaza al centro activo de una glicosidasa, la protonación del nitrógeno conduce a la formación de un par iónico entre el inhibidor y un anión carboxilato en el centro activo del enzima. El inhibidor protonado imita al catión glicosídico involucrado en la hidrólisis enzimática de los glicósidos por lo que constituye un “análogo del estado de transición” del proceso enzimático.^{xv} Estos análogos tienen en común una estructura heterocíclica preferencialmente aplanada con densidad de carga positiva en la zona correspondiente al carbono anomérico (**Figura 5**).

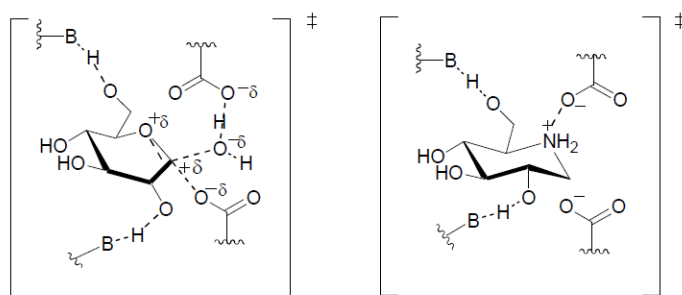


Figura 5. Estado de transición del proceso enzimático.

Un grupo importante de compuestos heterocíclicos nitrogenados importantes son las lactamas α,β -insaturadas, estas estructuras se consideran valiosos intermediarios para la

síntesis de moléculas biológicamente activas^{xvi-xvii}, debido a que el doble enlace permite la funcionalización adicional incluyendo la dihidroxilación y epoxidación. Una clase de estructuras análogas a estas moléculas son las lactonas α,β -insaturadas cuyos métodos sintéticos involucran como primera opción la olefinación de Wittig la cual, en condiciones tradicionales y con iluros estabilizados, generan las *E*-olefinas como el producto principal, mientras que con iluros no estabilizados producen las *Z*-olefinas.

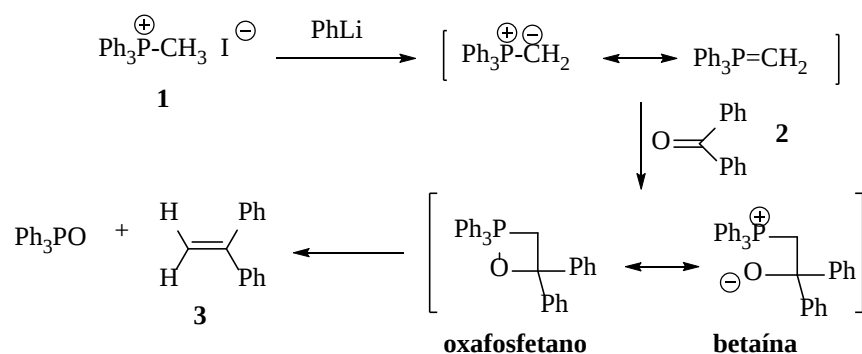
Aunque se ha visto en la literatura que el método más empleado para la obtención del doble enlace en las lactamas α,β -insaturadas es la reacción de metátesis^{xix}, en este trabajo se propuso estudiar la metodología SHOWO (proceso secuencial de hidrólisis-oxidación-olefinación de Wittig) para preparar lactamas α,β -insaturadas, que a su vez nos proporcionarían potenciales precursores en la síntesis de compuestos polihidroxiados con posible actividad biológica.

2. ANTECEDENTES

2.1 Reacción de Wittig

La reacción de Wittig tiene grandes ventajas sobre otros métodos de olefinación; en particular ocurre con una total selectividad posicional (esto es, el alqueno siempre reemplaza directamente al grupo carbonilo). Los factores que influyen sobre la estereoselectividad *E* y *Z* se comprenden bien y pueden ser fácilmente controlados a través de una cuidadosa selección de los reactivos de fósforo y las condiciones de reacción. La naturaleza de estas especies divide la reacción de Wittig en tres grupos principales, la reacción clásica de Wittig que es la reacción con un iluro de fósforo, la variante de Wittig-Horner (HW), que es la reacción de aniones del óxido de fosfina y la reacción de aniones fosfonatos estabilizados (Horner-Wadsworth-Emmons).

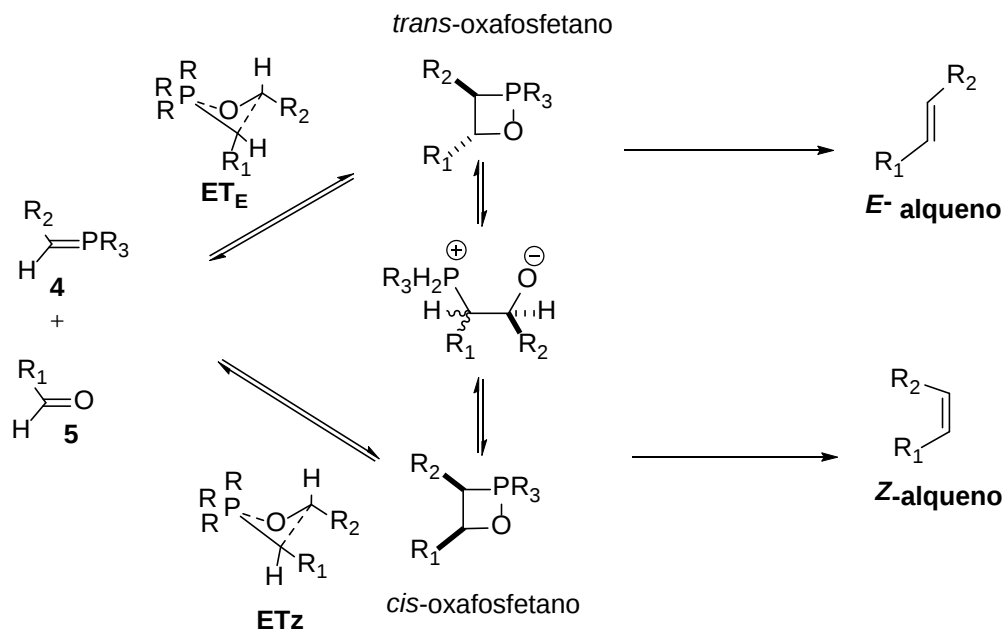
En el año 1953 Wittig y Geissler^{xx} describieron por primera vez la reacción de un iluro de fósforo con un aldehído o cetona. En relación al mecanismo de la reacción de Wittig clásica se ha propuesto la existencia de dos especies intermediarias, una betaína diiónica y un oxafosfetano (**Esquema 1**).



Esquema 1. Mecanismo de la reacción de Wittig

El único intermediario que no ha sido aceptado es el oxafosfetano y por muchos años se consideró que la betaína era el intermediario más importante.^{xxi,xxii} Sin embargo, se

han reportado estudios de RMN de ^{31}P realizados a bajas temperaturas^{xxiii,xxiv} en donde determinan la existencia de los oxafosfetanos y cálculos teóricos revelan que los oxafosfetanos son de más baja energía que las correspondientes betaínas.^{xxv} Por esta razón el mecanismo de la reacción de Wittig clásica aceptado actualmente es el siguiente (Esquema 2).^{xxvi}



Esquema 2. Oxafosfetanos en la reacción de Wittig

La estereoselectividad de la reacción de Wittig está directamente ligada a este mecanismo. En particular, la reacción de un compuesto carbonilo con un iluro produce ambos oxafosfetanos *cis* y *trans* (Esquema 2), el cual lleva a cabo una eliminación *syn* para dar los correspondientes *E*- y *Z*-alquenos, respectivamente. El *Z*-alqueno predomina bajo condiciones cinéticas, indicando una intrínseca preferencia por el *cis*-oxafosfetano, una preferencia que aún no es clara. Sin embargo, bajo condiciones termodinámicas, el equilibrio de los dos oxafosfetanos (*cis* y *trans*) permite la formación predominante del *trans*-oxafosfetano más estable y por lo tanto el *E*-alqueno. Existen estudios de la

velocidad de reacción lo respaldan, ya que han mostrado que el *cis*-oxafosfetano sufre una descomposición retro-Wittig mucho más rápida que su contraparte *trans*.^{xxvii} Se ha observado también que la descomposición retro-Wittig depende tanto de la naturaleza del sustituyente sobre el oxafosfetano como de las condiciones de reacción utilizadas.

2.2 Naturaleza del iluro y del grupo carbonilo

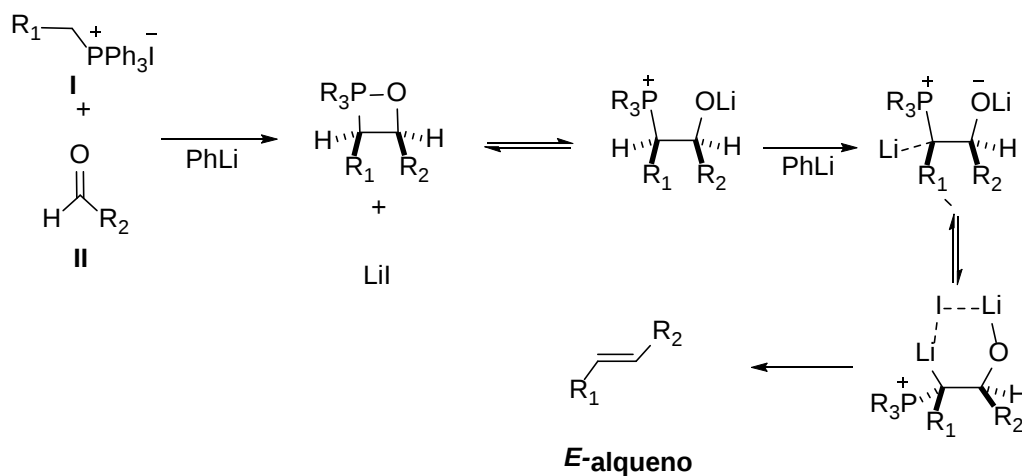
Los iluros estabilizados son aquellos que poseen un sustituyente que estabiliza al anión, es decir un grupo electroatractor (CO_2CH_3 , CN). Tales iluros tienden a ser menos reactivos que otros iluros y usualmente reaccionan con aldehídos para dar *E*-alquenos. Esta *E*-selectividad ha sido atribuida al hecho de que los iluros estabilizados reaccionan con aldehídos bajo control termodinámico. Consecuentemente, la disminución de los efectos estéricos favorece el *trans*-oxafosfetano para dar origen al *E*-alqueno. En contraste los iluros no estabilizados poseen un sustituyente que es un desestabilizador aniónico electrodonador (grupos alquilo). La reacción de estos iluros con aldehídos o cetonas es generalmente bajo condiciones de control cinético y como consecuencia da un *Z*-alqueno. Otros factores que influyen sobre la relación de *E/Z* alquenos se enlistan en la (Tabla 1).

Tabla 1. Factores que influyen sobre la relación *E/Z* en la reacción de Wittig clásica

Iluros estabilizados	
Factores que favorecen al <i>E</i> -alqueno	Factores que desfavorecen al <i>E</i> -alqueno
Condiciones apróticas	Sales de Li y Mg en DMF como disolvente
Una cantidad catalítica de ácido benzoico	El uso de aldehídos α -oxigenados o metanol como disolvente

Iluros no estabilizados	
Factores que favorecen al Z-alqueno	Factores que desfavorecen al Z-alqueno
Aldehídos alifáticos y/o voluminosos	Ligandos de fósforo pequeños
Ligandos de fósforo voluminosos (p.ej. fenilos)	Ligandos de fósforo cíclicos
Condiciones libres de Li	Aldehídos aromáticos o α,β -insaturados
Iluros impedidos	
Bajas temperaturas	

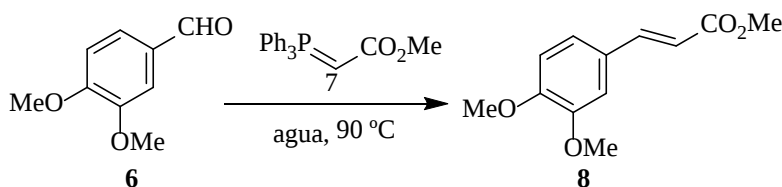
La adición de un segundo equivalente de una base fuerte comúnmente (alquil litio) a la reacción con iluros no estabilizados favorece la formación del *E*-alqueno. Se requiere utilizar bases de litio para que los iones litio conviertan al oxafosfetano en una betaína más ácida (**Esquema 3**).



Esquema 3. Modificación Wittig-Schlosser.

La naturaleza del grupo carbonilo en el sustrato también influye en la selectividad de la reacción de Wittig; por ejemplo, aldehídos alifáticos favorecen los *Z* alquenos, mientras que los aldehídos aromáticos o α,β -insaturados tienden a reducir la *Z*-selectividad, especialmente en disolventes apróticos polares. Las aril y alquil cetonas tienden a dar *Z*-selectividad.

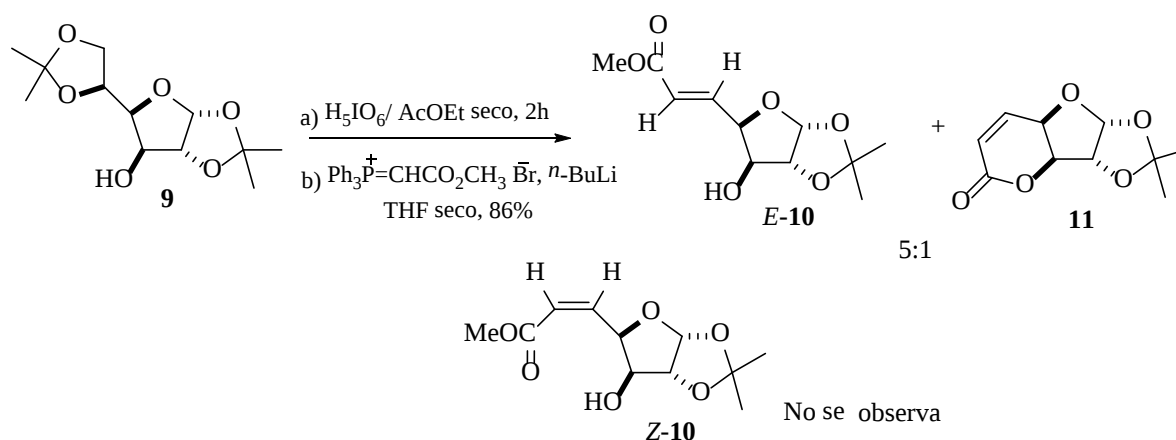
Por otro lado también se ha demostrado que el disolvente en la reacción influye para la estereoselectividad y un caso es el reportado por Dambacher y colaboradores en el año 2005^{xxviii}, ellos demostraron que el agua es un medio excelente para la reacción de Wittig cuando se utilizan iluros estabilizados y aldehídos, dando rendimientos hasta del 98% y relaciones *E/Z* arriba de 99:1 (**Esquema 4**).



Esquema 4. Olefinación de Wittig en medio acuoso.

Por otro lado Sartillo y colaboradores^{xxix} reportaron en el año 2003 el desarrollo de una metodología que nombraron por sus siglas en inglés como SHOWO (secuencial hidrólisis-oxidación olefinación de Wittig). En primer lugar hicieron reaccionar a la DAG en presencia de ácido peryódico el cual lleva a cabo la hidrólisis del cetal en C5-C6 de la DAG, seguido de una ruptura oxidativa generando al aldehído que posteriormente se hace reaccionar usando un iluro estabilizado proveniente del bromoacetato de metilo para la formación de ésteres α,β -insaturados, empleando como disolvente THF. Los ésteres α,β -insaturados los obtienen en 2 horas en un rendimiento global del 86%, observando la formación de dos compuestos olefínicos **E-10** y **11** en una relación 5:1. Como es de

esperarse, el uso de un iluro estabilizado favorece la formación de la olefina *E* (*trans*) y en menor proporción la olefina *Z* (*cis*) que cicla *in-situ* para dar la formación de la lactona **11** (Esquema 5).



Esquema 5. Reacción de Wittig en THF.

Debido a la importancia biológica del compuesto **11** y tomando en cuenta que las metodologías reportadas para obtener este compuestos constan de más de 6 etapas en el año 2010^{xxx} Sartillo y colaboradores modificaciones en las condiciones de reacción para la olefinación de Wittig a partir de **9**. Se cambió el disolvente, la base y se varió la temperatura retomando los resultados del primer trabajo reportado, los resultados se muestran en la tabla 2.

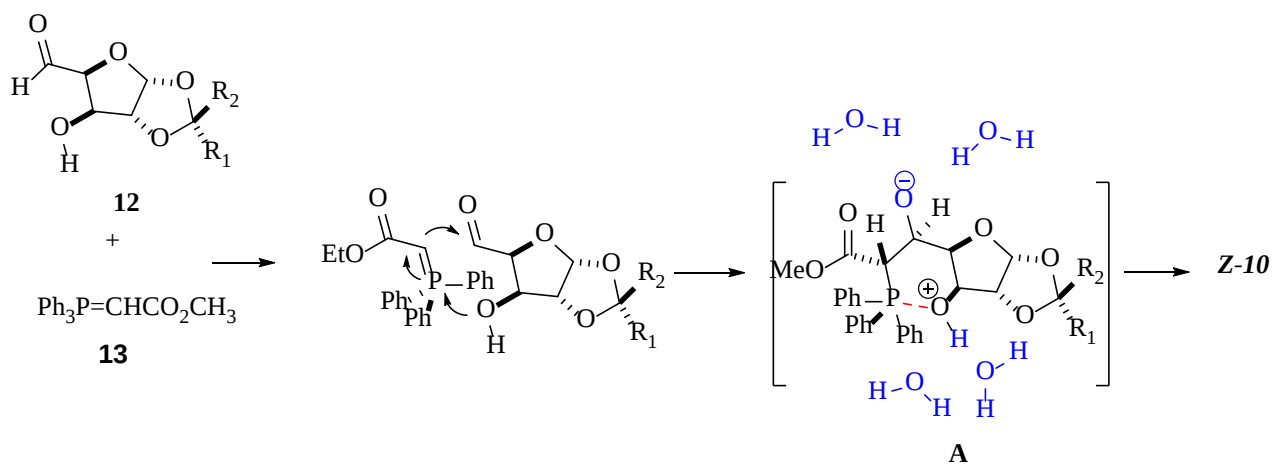
Tabla 2. Olefinación de Wittig

Experimento	Base	Disolvente	T (°C)	Relación <i>E</i> -10: 11 : <i>Z</i> -10	Rend. (%)
1	<i>n</i> -BuLi	THF	-78	60:40:0	80
2	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	0	40:0:60	86
3	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	5	40:0:60	80
4	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	25	60:40:0	90
5	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	-30	100:0:0	91

6	-	CH ₂ Cl ₂	5	100:0:0	85
7	Et ₃ N	Tolueno	0	100:0:0	10
8	Et ₃ N	Tolueno	5	40:0:60	62
9	Et ₃ N	Tolueno	75	100:0:0	76
10	Et ₃ N	Tolueno	100	100:0:0	73
11	NaOH*	H ₂ O	25	0:0:100	90

*El Z-alqueno es el ácido carboxílico no el éster.

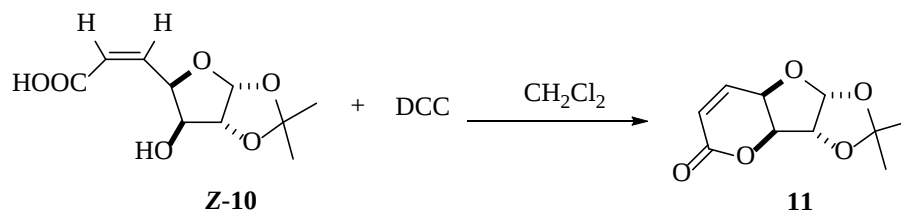
Como podemos observar en la **Tabla 2** el mejor resultado para la formación de Z-10 fue cuando se empleó como disolvente agua y utilizando como base hidróxido de sodio, este resultado se explicó considerando el modelo de la *anti* betaína previamente reportado por Shing.^{xxxi} En este caso se propone la formación de la *anti* betaína **A** derivada del aldehído **12** con el iluro de fósforo estabilizado Ph₃P=CHCO₂Me (**Esquema 6**). Es importante mencionar que esta formación se favorece por la estabilización que le confiere el medio acuoso.



Esquema 6. Modelo “*anti* betaína”.

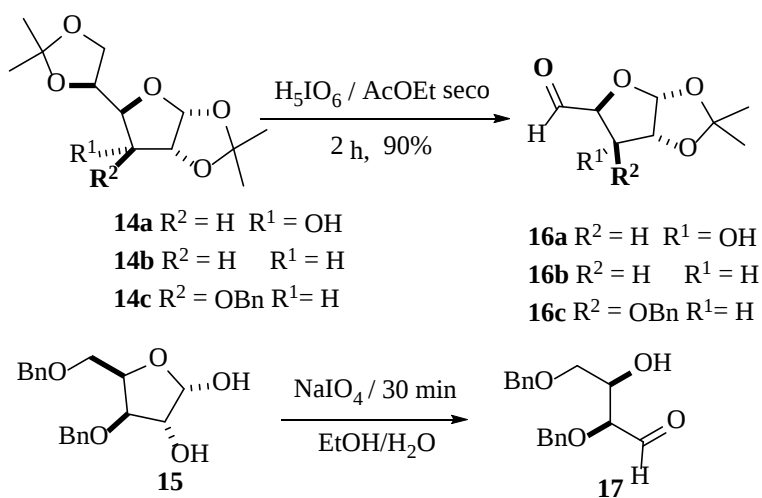
En el estudio de RMN de ¹H no se observó *E*-10 en el producto de Wittig (Tabla 2 experimento 11). Por lo que se propuso que el agua favorece la solvatación del iluro estabilizado dando el producto cinético Z-10, lo que indica que primero se lleva a cabo la

interacción O-P y no la interacción CHO-C, adoptando el oxafosfetano una configuración *eritro* que permite la formación de **Z-10**. Debido a que en el medio de reacción existen iones hidroxilos los productos que se forman son los correspondientes ácidos carboxílicos insaturados. Esto permitió la formación de la lactona **11** en presencia de DCC (**Esquema 7**).



Esquema 7. Preparación de la lactona α,β insaturada **11**.

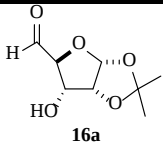
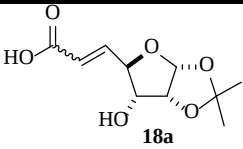
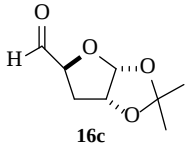
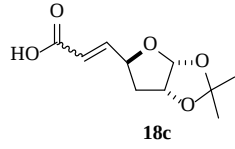
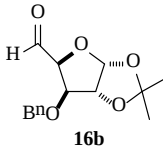
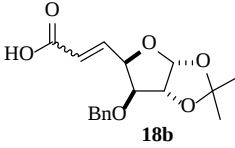
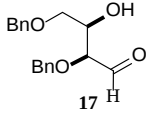
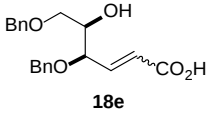
Con la finalidad de verificar la influencia del grupo en posición del C3 y su estereoquímica se decidió evaluar el alcance de la metodología y probar la olefinación de Wittig con otros carbohidratos pero ahora con sustratos diferentes a los derivados de la D-Glucosa, en los que se tienen las variantes en C3 (configuración opuesta, ausencia o protección en C1 y C2) (**Esquema 8**).



Esquema 8. Reacción SHOWO.

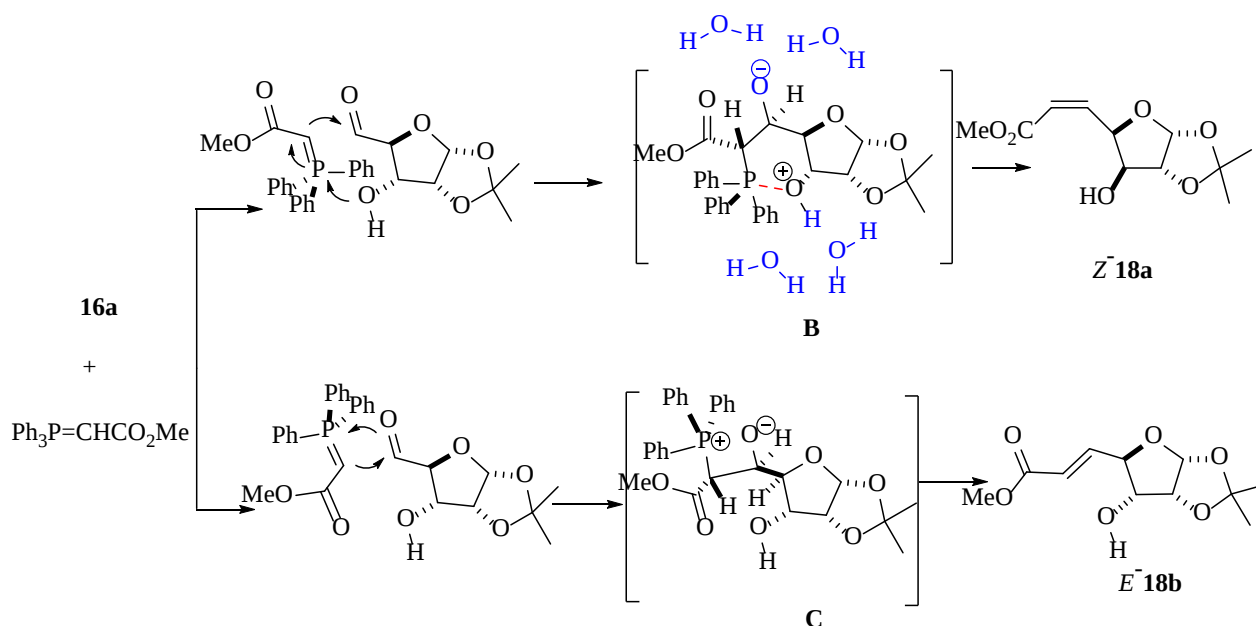
Los resultados de la olefinación de Wittig con los aldehídos obtenidos de la reacción SHOWO se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Olefinación de Wittig en agua con KOH y $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$

Aldehído	Producto	Selectividad <i>E:Z</i>	Rend. (%)
 16a	 18a	3:2	80
 16c	 18c	1:2	70
 16b	 18b	1:3.5	80
 17	 18e	1.2:1	75

De estos resultados se pudo observar que el incremento en el volumen del sustituyente en C-3 disminuyó los rendimientos al igual que la selectividad, pero se sigue favoreciendo el *Z*-alqueno. Cuando se invierte la configuración del grupo hidroxilo en C3, la selectividad favorece la formación del *E*-alqueno y cuando se elimina el grupo hidroxilo de la posición β la selectividad baja y predomina el *Z*-alqueno. Al hacer reaccionar el derivado de la treosa **17** la selectividad se pierde y se obtiene una cantidad casi equimolar de los *E:Z*-alquenos.

Debido a los resultados se propuso el siguiente mecanismo para la *anti*-betaina **B** y **C** derivada de **16a**. (Esquema 9).

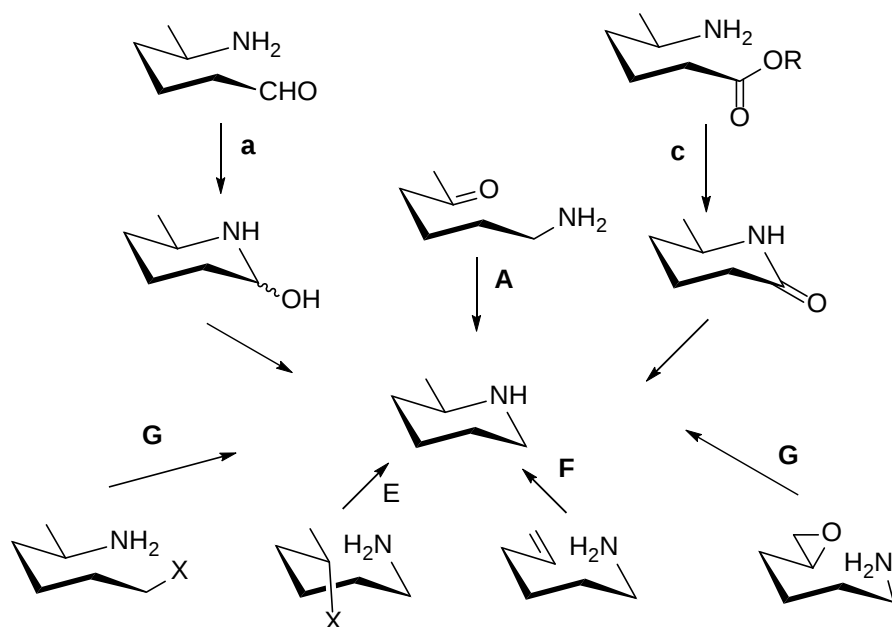


Esquema 9. Modelo *anti*-betaina para el derivado **16a**.

2.3 Imino azúcares

Debido a la gran diversidad de iminoazúcares que se han reportado y a la importancia biológica de este grupo de compuestos, se han planteado una amplia gama de propuestas sintéticas para la obtención de estas estructuras. La mayoría de los métodos viables llevan a cabo la introducción del "heteroátomo del anillo" por medios convencionales como la liberación de un grupo amino o su equivalente a una distancia apropiada de un carbonilo o un grupo saliente, seguido de un cierre de anillo para el respectivo análogo de azúcar deseado. Generalmente, el aldehído de una aldosa, el grupo ceto de una cetosa o el grupo carboxilo de una lactona o éster de azúcar se han empleado, junto con una amina libre adecuadamente posicionada o azida u otros equivalentes de

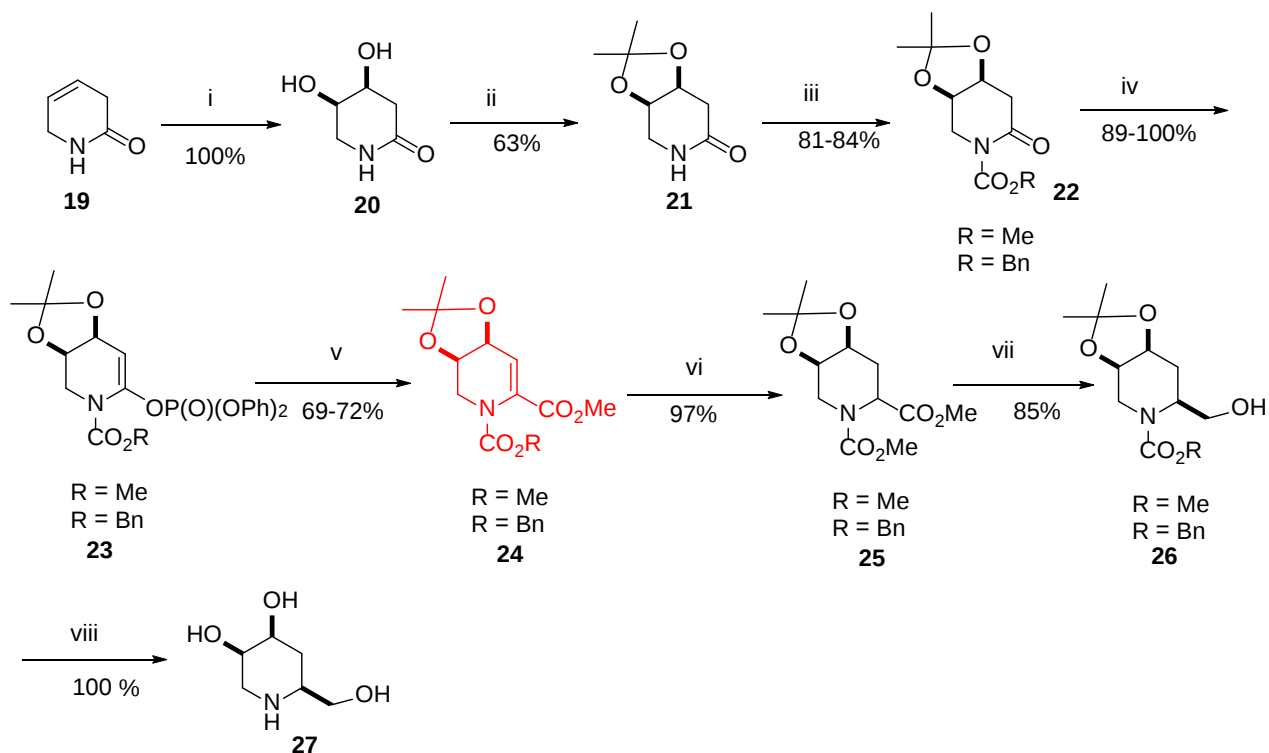
amina, para llevar a cabo una reacción intramolecular de ciclación mediante aminación reductiva para la formación de la lactama, (**Esquema 10**).



Esquema 10. Métodos para la introducción de un grupo amino al anillo.

Debido a las aplicaciones de la 1,4-didesoximanojirimicina y sus derivados como agentes terapéuticos, varias síntesis enantioselectivas y racémicas han sido reportadas, entre las más recientes tenemos las siguientes:

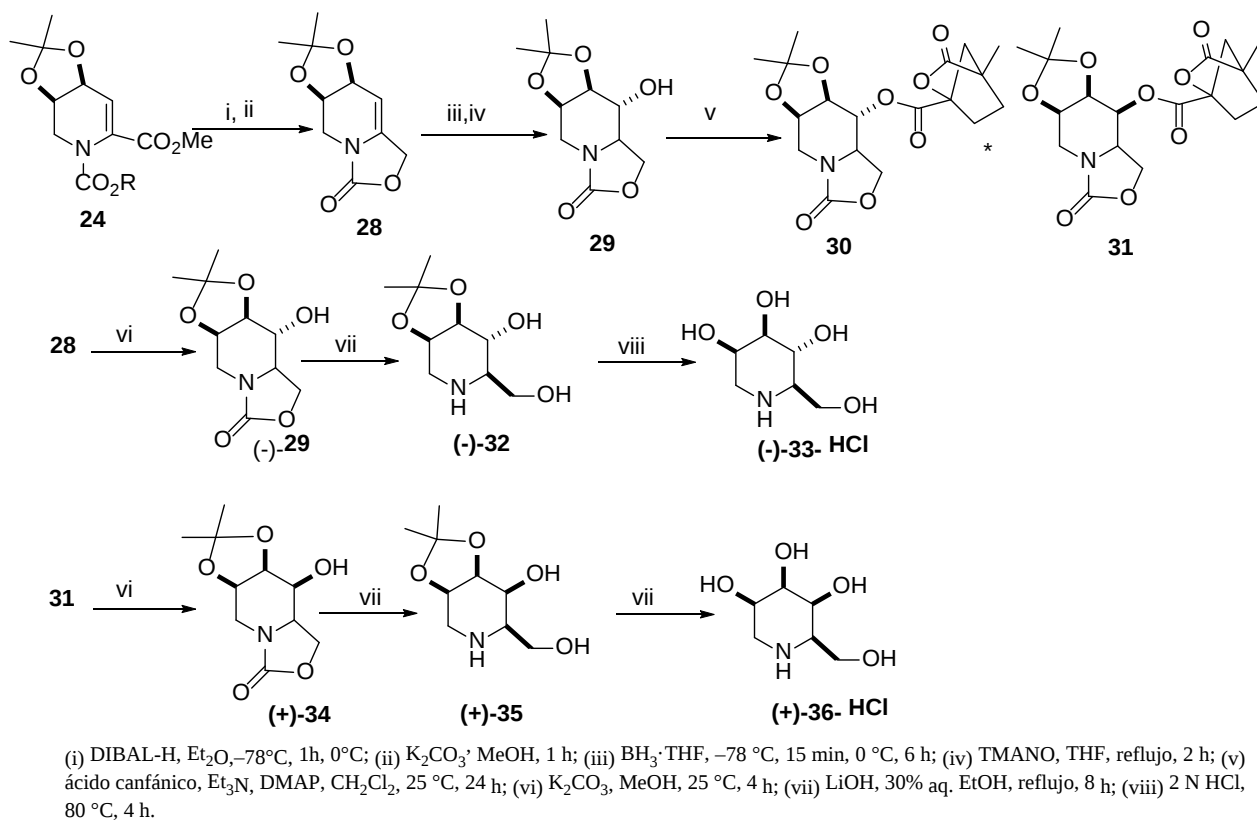
La propuesta de Occhiato^{xxxiii} es la síntesis racémica y enantiodivergente de la 1-desoximanojirimicina (DMJ) y de la 1,4-didesoximanojirimicina a partir del intermediario clave, el éster enamida **24** obtenido por la conversión de la δ -valerolactama *cis*-4,5-dihidroxilada en los derivados enolfosfatos correspondientes y sometidos a una metoxycarbonilación catalizada con paladio. La síntesis incluye la hidrogenación catalítica estereocontrolada para la obtención de la 1,4-didesoximanojirimicina **27** (**Esquema 11**).



(i) KMnO_4 (31 mM), NaOH (50 mM), H_2O , 0 °C, 1 h; (ii) 2,2-dimetoxipropano, *p*TsOH, MeOH, 55 °C, 1 h; (iii) $\text{CH}_3\text{OCOC}\text{Cl}$ o BnOCOCCl , *n*BuLi, -78 °C; (iv) $(\text{PhO})_2\text{POCl}$, KHMDs, THF, -78 °C; (v) 10% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 20% Ph_3P , CO, MeOH, Et_3N , DMF, 60 °C, 2.5 h (R = Me) o 5 h (R = Bn); (vi) H_2 (g), 10% Pd/C, NaHCO_3 , EtOAc, 4 h; (vii) DIBAL-H, Et_2O , -70 °C, 1 h, 0 °C; (viii) 2 N HCl, reflujo, 7 h.

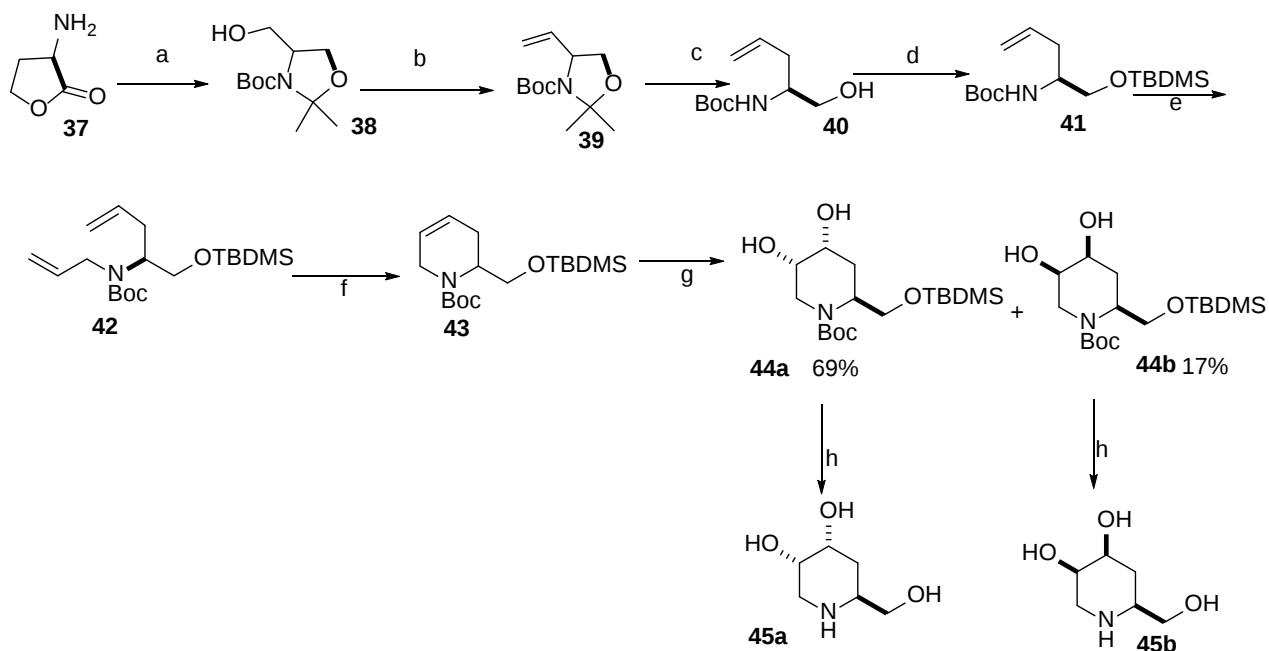
Esquema 11. Síntesis del (2R, 3S)-1,4-didesoximanojirimina **27**.

También llevan a cabo la síntesis de la 1-desoxijirimicina a partir de **24** con una hidrobioración-oxidación del uretano cíclico **28** con una alta estereoselectividad, que mediante una resolución empleando un derivado del norboneno permite la obtención de la DMJ (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de la 1-desoximanojirimicina **33**.

Por otro parte, Fadnavis en 2011^{xxxiii} realiza la síntesis de un análogo de la 1,4-desoximanojirimicina a partir de *N*-fenilacetil homoserina **37**, en donde los enantiómeros fueron transformados en los aza-azúcares 1,4-didesoxialojirimicina **45a** y 1,4-didesoximanojirimicina **45b** utilizando una olefinación de Wittig, formando el anillo por medio de una reacción de metátesis (RCM) y una dihidroxilación estereoselectiva con OsO₄ (**Esquema 13**).



Condiciones de reacción (a) LAH, THF, reflujo; (ii) (Boc)₂O; (iii) 2,2-DMP, DCM, ta 70% (b) (i) (COCl)₂, DMSO, Et₃N, □ -78°C, 95%; (ii) CH₃+PPh₃I, KOtBu, THF, 0° □ C, 78%; (c) CuCl₂·2H₂O, CH₃CN, ta 90%; (d) TBDMSCl, imidazol, CH₂Cl₂, ta 95%; (e) NaH, bromuro de alilo, DCM, ta 12 h, 93%; (f) 10 mol% de catalizador de Grubbs 1a generación, DCM, ta (g) OsO₄, NMO monohidratado, acetona/agua (3:1), ta 12 h, 86%; (h), 6 M HCl, MeOH, ta 12 h; DOWEX 50W X> 8, 89%.

Esquema 13. Síntesis de la 1,4-dideoxialonojirimicina y 1,4-dideoximanojirimicina.

En el año 2004 Matsumura y colaboradores^{xxxiv} reportaron la síntesis estereoselectiva de un análogo de la (2S,3S)-1,4-desoxijirimicina (**Figura 6**).

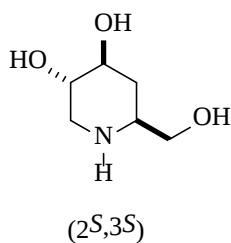
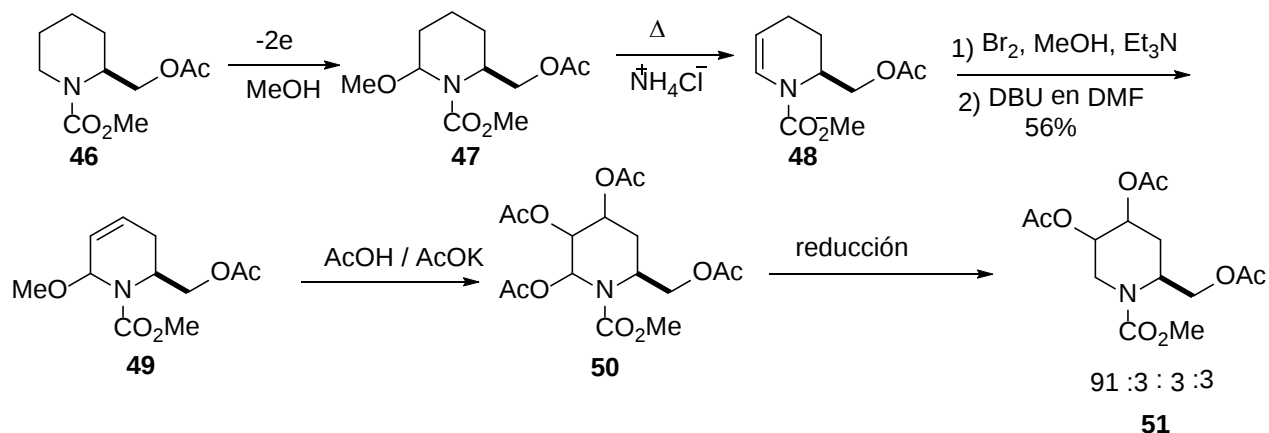


Figura 6. Disterereoisómero de la 1,4-desoxijirimicina.

Su estrategia sintética consiste en la preparación del triacetato **51** como precursor del iminoazúcar a partir del derivado (5S)-acetoximetilpiperidina **46**. Para esto, realizaron

la 1-metoxilación para obtener **47**. Posteriormente y después de dos pasos obtuvieron el compuesto tetraacetilado **50** que se somete a una reducción con hidruro de trietilsilano en ácido metansulfónico para dar la mezcla diastereoisomerica de **51** en un rendimiento global del 53%. La stereoquímica del estereoisómero mayoritario **51** (2*S*,3*S*) se determinó por rayos X. (**Esquema 14**).



Esquema 14. Obtención de un análogo del 1,4 desoximanojirimicina mediante reacciones electroquímicas.

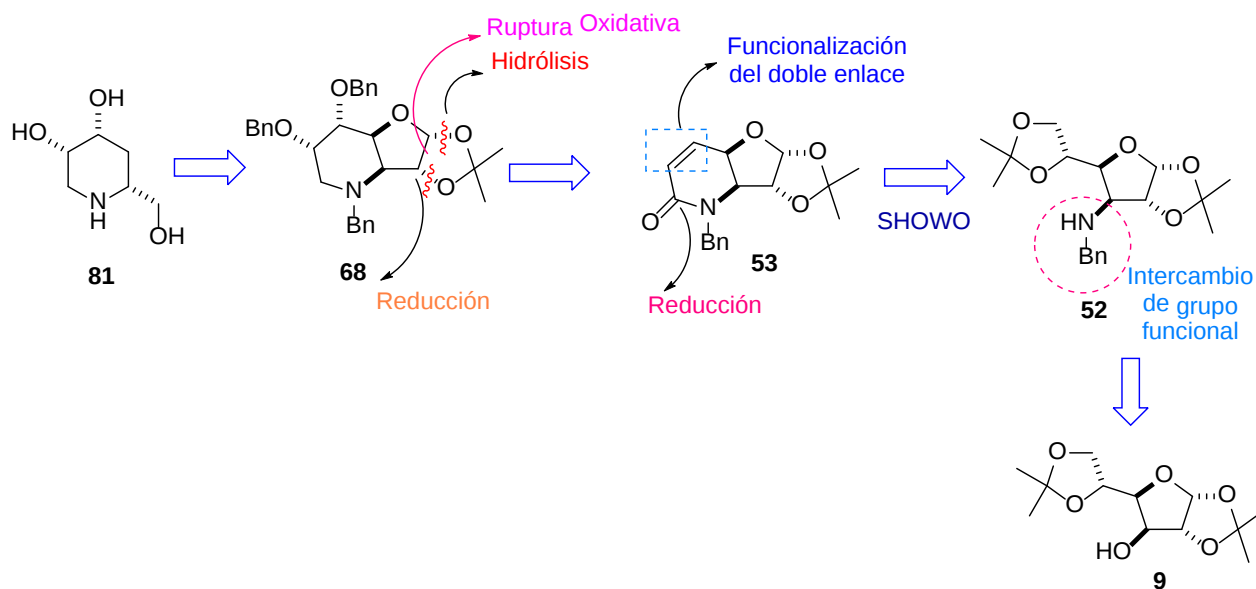
Con base en la selectividad observada en la reacción de Michael presentada en el capítulo I anterior y la experiencia en el uso de la metodología SHOWO nos planteamos la síntesis de estereocontrolada de iminoazúcares.

3. OBJETIVOS.

- Establecer una metodología accesible para la síntesis de iminoazúcares partiendo de la *D*-glucosa.
- Encontrar las condiciones de reacción de Wittig (SHOWO) para la formación de un doble enlace que derive en la obtención de la lactama α,β -insaturada.
- Funcionalizar el doble enlace de la lactama α,β -insaturada para generar los nuevos centros quirales.
- Llevar a cabo la reducción del carbonilo para la obtención de la piperidina y realizar la reacción de desprotección-deshomologación-reducción para la formación del iminoazúcar esperado.

4. PLAN RETROSINTÉTICO

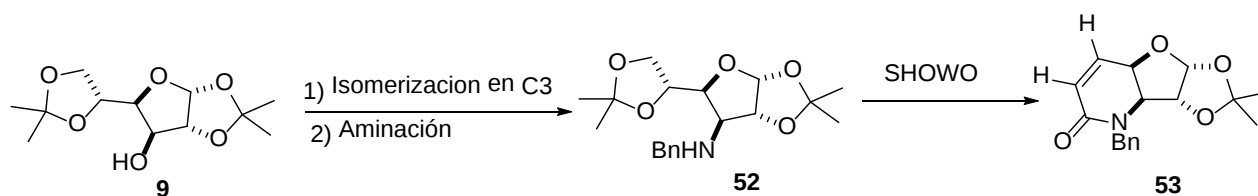
Para conseguir nuestros objetivos diseñamos la siguiente estrategia retrosintética a partir de derivados de carbohidratos naturales: nos planteamos que el iminoazúcar **81** se podrían sintetizar mediante una serie de reacciones de hidrólisis-ruptura oxidativa-reducción aplicadas sobre el compuesto **68**. El cual se contempló sintetizarlo mediante la funcionalización del doble enlace y la reducción del grupo carbonilo de la δ -lactama α,β -insaturada **53**. La obtención de este último es de suma importancia y se estableció obtenerlo mediante la aplicación de la metodología SHOWO a partir del compuesto **52**. El compuesto **14a** se obtendría partir de la DAG mediante una reacción de inversión y una reacción S_N2 que nos permitiría incorporar al nitrógeno con la configuración adecuada.



5. RESULTADOS Y DISCUSION.

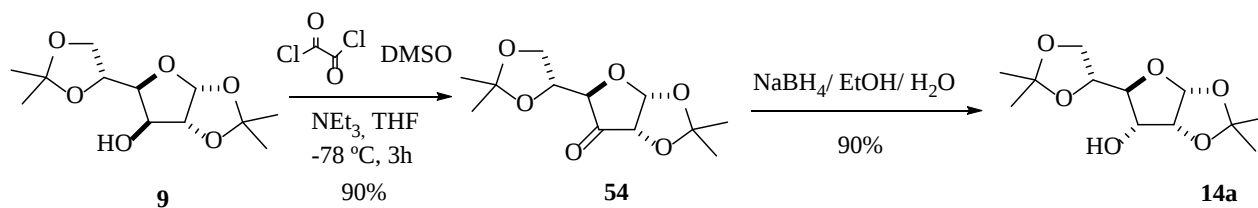
5.1 Aplicación de la metodología SHOWO en la obtención de δ -lactama α,β -insaturada

Uno de los objetivos fundamentales en este capítulo es la obtención de la lactama α,β -insaturada **53** a partir de la diacetona D-glucosa (DAG). Como podemos observar, el nitrógeno presente en la lactama se encuentra orientado del mismo lado que el grupo hidroxilo en C3 de la DAG. Por esta razón nos planteamos introducir el grupo amino con la estereoquímica adecuada y posteriormente aplicar la metodología conocida como SHOWO desarrollada por nuestro grupo de investigación (**Esquema 15**).



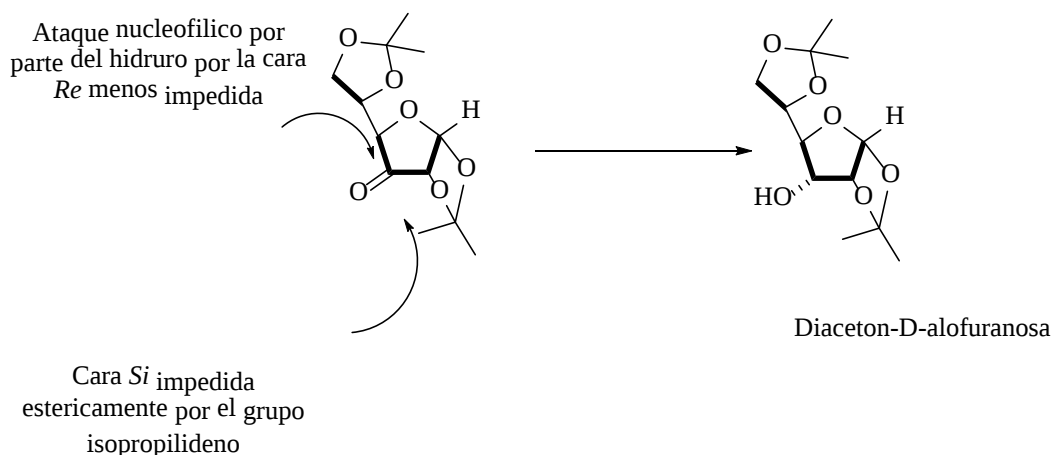
Esquema 15. Estrategia para la obtención de la δ -lactama α,β -insaturada **53**.

Para lograrlo, primero necesitamos llevar a cabo la inversión de configuración de C3 de la DAG y obtener a su epímero la diacetona alofuranosa **14a**. Por lo tanto nuestra síntesis inicia con la diacetona D-glucosa llevando a cabo una oxidación de Swern en el carbono 3 seguida de una reducción obteniendo así la alofuranosa en un rendimiento del 90%. (**Esquema 16**).



Esquema 16. Obtención de la alofuranosa.

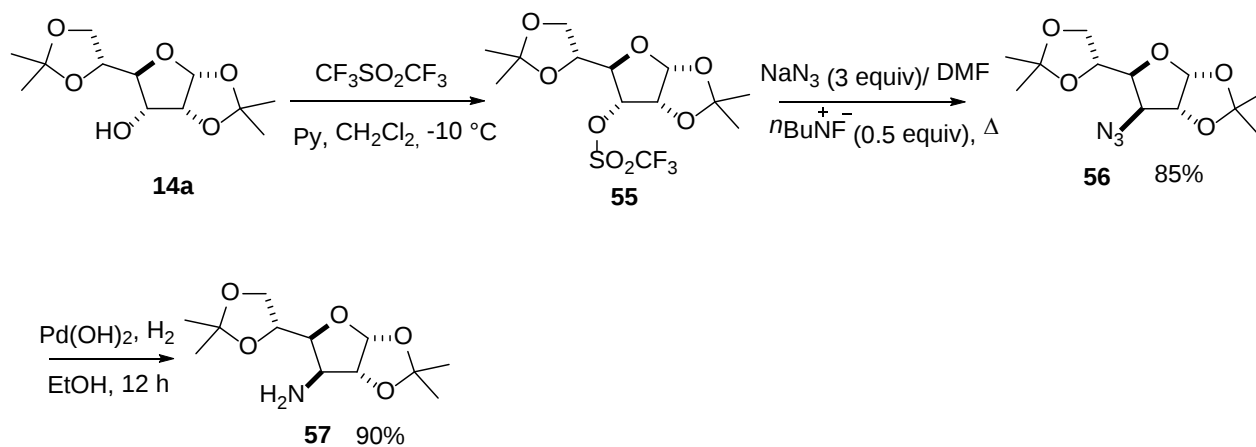
En el espectro de RMN del crudo de reacción se puede observar la formación única de la diacetón-D-alofuranosa **14a**, por lo que se puede asegurar que la reacción de reducción del grupo carbonilo se lleva a cabo de forma diastereoselectiva. El ataque nucleofílico del hidruro se lleva a cabo por la cara *Re* es decir por el lado opuesto del grupo 1,2-*O*-isopropilideno, por esta razón proponemos que; es el grupo *O*-isopropilideno unido en C1, C2 de la cetona **54** quien impide estéricamente el ataque del hidruro por la cara *Si* por lo tanto es el responsable de dirigir la estereoquímica de la reacción (**Esquema 17**).



Esquema 17. Modelo del ataque nucleofílico del hidruro.

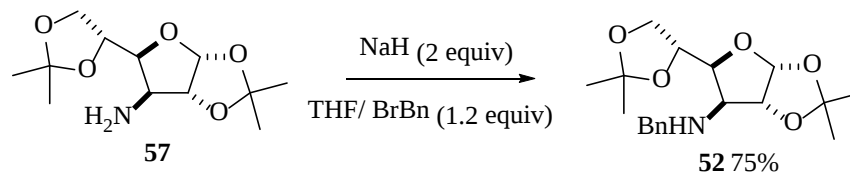
Con el objetivo de introducir el grupo amino con la estereoquímica adecuada, se procedió a funcionalizar al grupo hidroxilo presente en el carbono 3 de la alofuranosa **14a**. Para convertirlo en buen grupo saliente y poder realizar una reacción S_N2 ; primero se hizo reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico y piridina como base para obtener el producto trifluorometansulfonato **55** el cuál sin ser purificado se sometió a una reacción de sustitución nucleofílica con azida de sodio para generar el compuesto **56** en un rendimiento del 85% global. Una vez purificado el compuesto **56** se prosiguió con la reducción del

grupo azida. Los mejores resultados se obtuvieron al realizar la reducción con hidróxido de paladio al 20% en etanol para obtener el compuesto **57** en un rendimiento del 90% (**Esquema 18**).



Esquema 18. Obtención de la amina **57**.

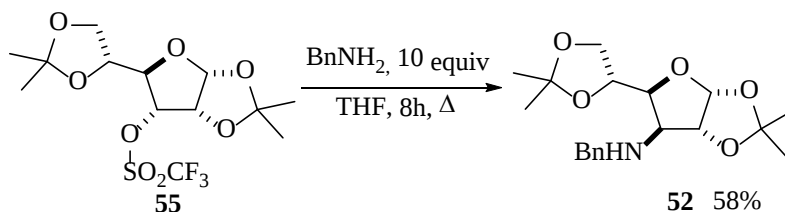
Obligados por los resultados obtenidos al aplicar la metodología SHOWO para la obtención de la lactama α,β -insaturada (se discutirá posteriormente) nos vimos obligados a llevar a cabo la alquilación de la amina primaria con bromuro de bencilo e hidruro de sodio a temperatura ambiente. El producto **52** se obtuvo en un rendimiento del 75% después de su purificación (**Esquema 19**).



Esquema 19. Alquilación de la amina primaria

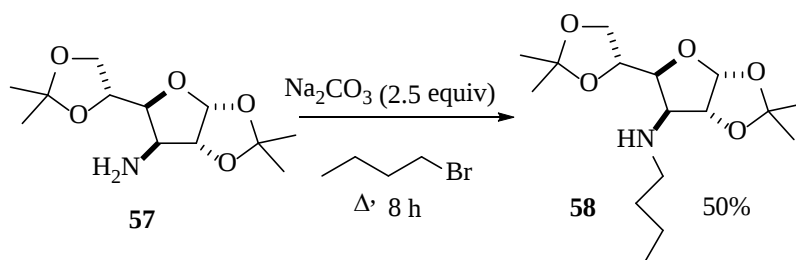
Buscamos mejorar el rendimiento para la obtención de la amina bencilada **52** desde la diacetona-D-alofuranosa **14a**. Una opción para la obtención de **52** es llevar a cabo

directamente la sustitución nucleofílica del *O*-triflato por la NHBn sobre **55** con la bencilamina como nucleófilo. Bajo estas condiciones, la amina **52** se obtuvo en un rendimiento del 58% a partir de la alofuranosa **14a**, pero en este último reducimos el número de reacciones y por lo tanto el número de purificaciones, siendo este último la mejor opción para obtener al compuesto **52** (**Esquema 20**).



Esquema 20. Obtención de la bencilamina **52**.

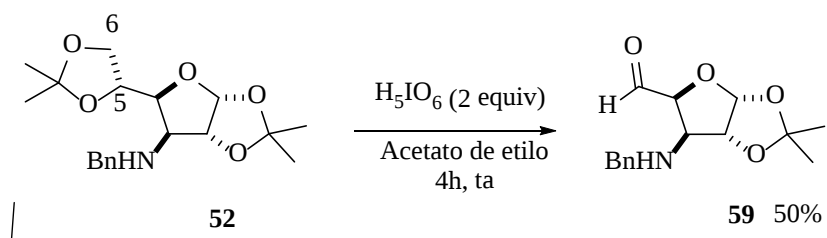
La reacción de alquilación de **57** también se llevó a cabo con bromuro de *n*-butilo, carbonato de sodio a reflujo por 8 h para la obtención de la amina **58** *N*-alquilada en un rendimiento del 50% (**Esquema 21**).



Esquema 21. Alquilación de la amina en C3 con bromuro de *n*-butilo.

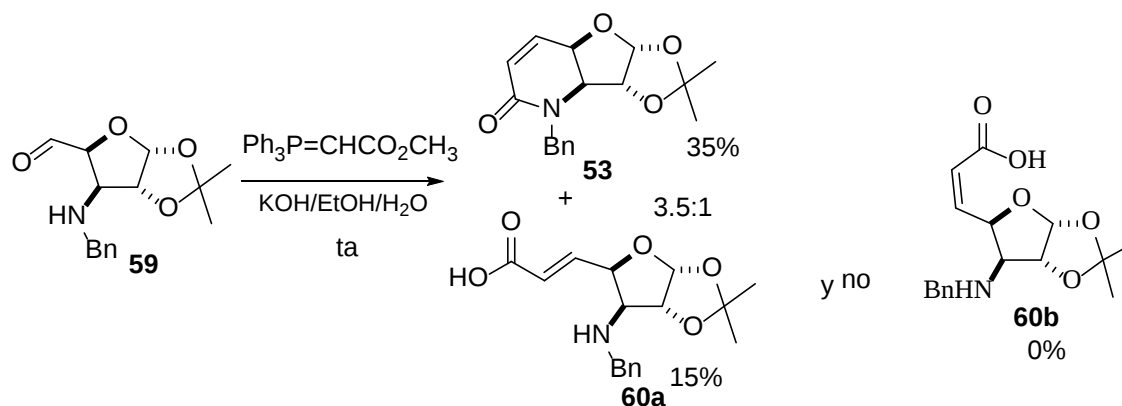
Obtenidas la amina primaria **57** y las secundarias **52** y **58** se procedió con el estudio de la metodología SHOWO aplicada a β -aminoaldehídos en diferentes condiciones. El procedimiento general consiste en hacer reaccionar a la amina correspondiente **52** en acetato de etilo y ácido peryódico para la preparación del aldehído **59**. El ácido peryódico

efectúa la reacción de hidrólisis del grupo cetálico 5,6 seguido de una ruptura oxidativa (deshomologación) generando al aldehído **59** (**Esquema 22**).



Esquema 22. Desprotección-deshomologacion de C5-C6.

Se cuantificó el rendimiento del aldehído **59** en el crudo de reacción observándose un rendimiento del 50%. Por esta razón proponemos que este es el paso limitante en el rendimiento químico de la metodología SHOWO aplicada a β -aminoaldehídos sustituidos derivados de la xilofuranosa. El compuesto **59** se sometió a una reacción de olefinación de Wittig en diferentes medios de reacción (**Tabla 4**) siguiendo nuestra metodología para la síntesis de lactonas α,β -insaturadas. Sin embargo, en este caso la estereoselectividad de la reacción no fue tan favorable, ya que se obtuvo, además una mezcla *cis:trans* (*Z:E*), ácido α,β -insaturado en una relación 1:1 (experimento 1). El producto de olefinación *cis* es recuperado en forma de δ -lactama **53** ya que gracias al medio básico que se encuentra en la reacción se favorece la ciclación intramolecular. Al contrario el producto olefínico *E* (*trans*) se recupera en forma de aminoácido **60a** en un 15% de rendimiento después de su purificación, no observándose el isómero *Z* (**Esquema 23**).



Esquema 23. Olefinación de Wittig en medio acuoso.

Con el fin de mejorar las condiciones de reacción que favorezcan la olefinación Z se realizaron varios experimentos variando principalmente el disolvente. Las condiciones y resultados se pueden observar en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Optimización de la reacción de Wittig.

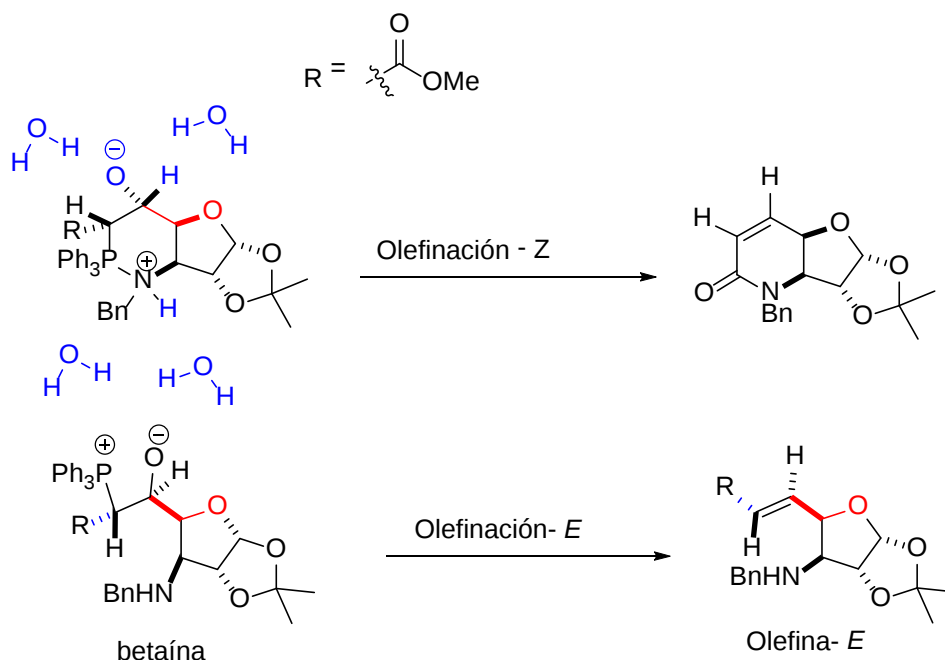
Exp.	Sustrato	Equiv (sal)	Disolvente	Temperatura °C	Relación ^a 53:60a	Z (%) ^b 53	E(%) ^b 60 ^a
1	59	1	H ₂ O	t.a.	1:1	35	20
2	59	1	THF	t.a.	1:3	10	45
3	59	1	EtOH/H ₂ O	0	3.5/1	30	15
4	59	1.5	EtOH/H ₂ O	-30	10:1	40	10

a) Relación determinada en el espectro de RMN del crudo de reacción, b) rendimiento determinado después de la purificación cromatográfica.

Al cambiar el disolvente polar prótico (H_2O) en el experimento 1 por un disolvente menos polar aprótico como THF en el experimento 2 de los resultados de ambos experimentos; podemos observar que en el primero se obtiene según el análisis del espectro RMN de ^1H del crudo de reacción una mezcla equimolar del compuesto de olefinación *Z* y *E*, mientras que cuando se usa THF se obtiene preferencialmente a la olefina *E* sobre la olefina *Z* en una relación 1:3 respectivamente. Las condiciones de reacción que favorecen la formación de la lactama (producto de la olefinación *Z*) se muestran en el experimento 4, donde se usó una mezcla etanol: H_2O como disolvente y la reacción de olefinación se realizó a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción muestra la formación preferencial de la olefina *Z* sobre la olefina *E* en una relación 10:1 respectivamente, sin embargo después de la purificación se obtuvo un rendimiento del 40% de la lactama (*Z*) y un 10% de la olefina *E*.

Con el objetivo de dar una explicación racional a la selectividad-*Z* de la reacción de Wittig bajo las condiciones del experimento 4; proponemos que la reacción procede a través del intermediario *anti* betaina (**Esquema 24**). La *anti* betaina orienta a los grupos voluminosos (furano y éster) lo más alejado posible para evitar tensiones estéricas. La formación de la *anti* betaina se ve favorecida por la interacción del nitrógeno con el fósforo formando una estructura cíclica de seis miembros (azafosforinano). Esta estructura cíclica que explica la selectividad-*Z* es la misma que se presenta en la olefinación de Wittig de β -hidroxialdehídos derivados de xilofuranosas y fortalecida por los estudios teóricos sobre la estructura de los oxafosforinanos, de donde se concluye que la selectividad-*Z* no se debe solo a la presencia de un grupo electrodonador en la posición β , también se requiere la presencia de un disolvente prótico ($\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$) que estabilice las cargas en la betaina-*anti*

por solvatación, lo cual se corrobora en este caso marcando un logro en la aplicación de nuestra metodología (**Esquema 24**).

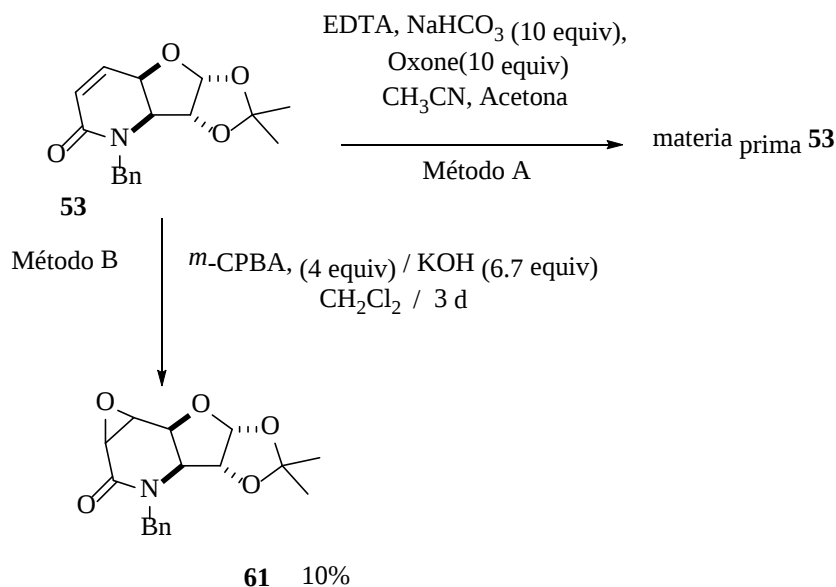


Esquema 24. Modelo *anti* betaina.

5.2 Funcionalización del doble enlace presente en la lactama 53.

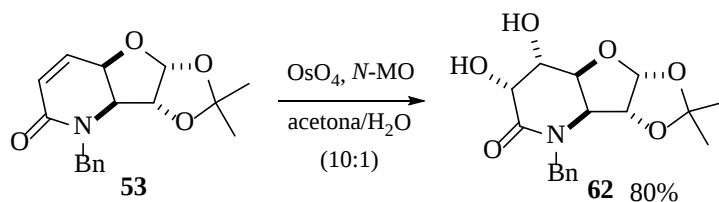
Una vez obtenida la δ -lactama α,β -insaturada **53** se buscó la funcionalización del doble enlace presente en la lactama. Se realizaron varias pruebas, la primera reacción que se realizó fue la epoxidación de **53** empleando oxone como agente oxidante, para ello llevamos a cabo la reacción en CH_3CN con ácido etilendiamino tetracético, acetona y carbonato de sodio, sin embargo, después de 3 días de reacción a temperatura ambiente la materia prima se mantuvo inalterada (**Esquema 25**, método A). Otra opción fue llevar a cabo la epoxidación con ácido meta cloro peroxibenzoico a temperatura ambiente a reflujo. Sin embargo, no se consumió la materia prima. De esta forma decidimos aplicar las

condiciones de reacción utilizadas por García Ruano (método B)^{xxxv} en el año 2005 para la epoxidación de **53**, obteniendo el epóxido **61** en un rendimiento del 10% (**Esquema 25**).



Esquema 25. Obtención del epóxido **61**.

Debido a que no logramos optimizar la reacción de epoxidación, decidimos aprovechar la estereoespecificidad de la reacción de dihidroxilación con tetroxido de osmio. Esta reacción se realizó con cantidades catalíticas (0.06% mol) de tetróxido de Osmio y óxido de *N*-metil morfolina (*N*-MO) como agentes oxidantes a temperatura ambiente; obteniendo a un único diastereoisómero (según el análisis de RMN de ^1H del crudo de reacción) **62** como es de esperarse con estereoquímica *cis* (**Esquema 26**).



Esquema 26. Dihidroxilación estereoselectiva de **53**.

La estereoquímica relativa de los dos nuevos centros estereogénicos de **62** se analizó por RMN de dos dimensiones NOESY, en el espectro no se observan los

acoplamientos entre H3 y H5 ni entre H3 y H6 por lo que determinamos que H5 se encuentra *trans* a H3 y en consecuencia H6 también. Para poder corroborar la estereoquímica de los nuevos centros quirales C5 y C6, donde se unieron los grupos hidroxilo el compuesto **62** se cristalizó de forma adecuada y se le realizó el estudio de difracción de *rayos-X* de monocristal. En los *rayos-X* (**Figura 7**) se observó que **H5** se encuentra orientado en posición *sin* a **H1**. Conocedores de la estereoquímica absoluta de C1, C2 y C4 se pudo determinar inequívocamente la configuración absoluta de C5, C6 y se confirmó la estereoquímica de C3 que había sido modificada al introducir el nitrógeno. De esta manera se asignó una configuración *S* para C5 y *R* para C6. (**Figura 7**).

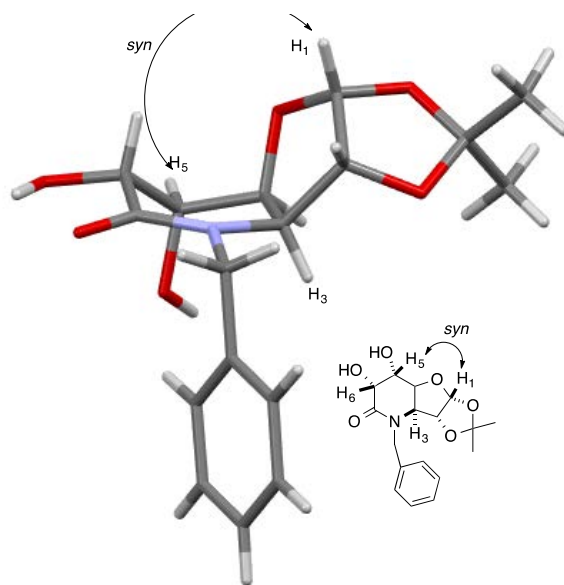
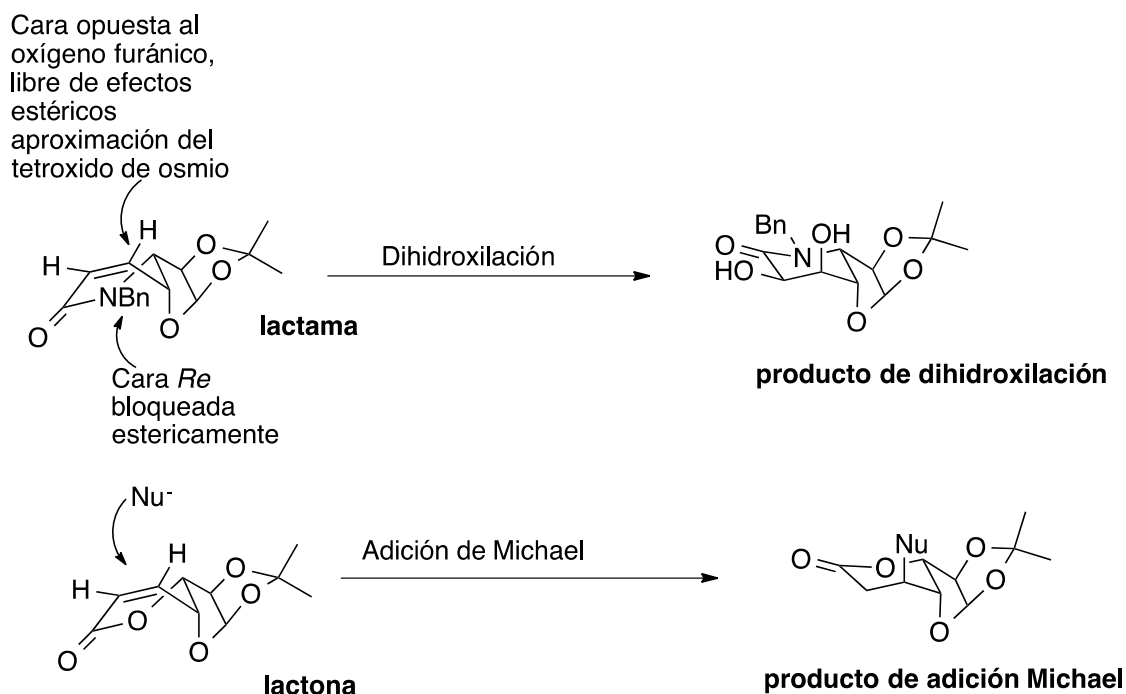


Figura 7. Rayos X del compuesto **62** y configuración absoluta *S* y *R* para C5 y C6.

Se sugiere que al igual que las adiciones de Michael comentadas en el capítulo 1 del presente trabajo, la dihidroxilación se llevó a cabo por la cara opuesta al oxígeno del furano. El oxígeno del anillo furánico bloquea la cara *Re* del carbono β , ocasionado que la reacción de dihidroxilación se llevara a cabo por la cara *Si*, además de ser estereoespecífica

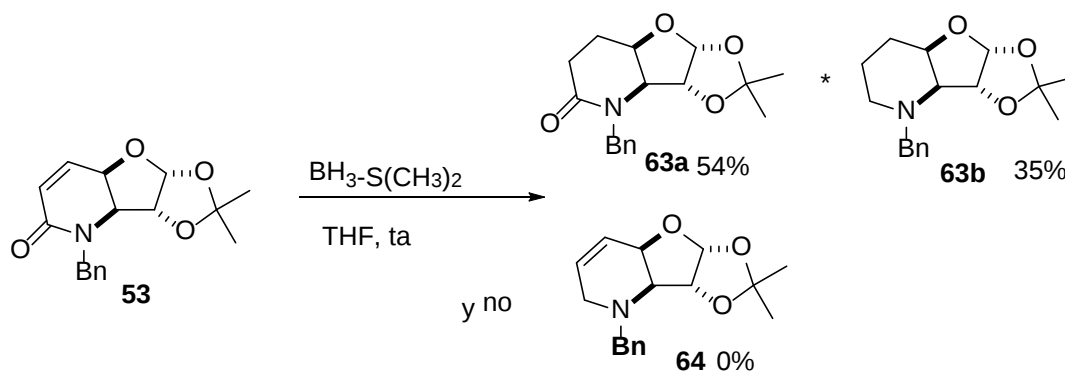
también fue diastereoselectiva generando principalmente al diastereoisómero **62** con estereoquímica perfectamente definida (**Esquema 27**).



Esquema 27. Dihidroxilación del compuesto **53** por la cara *Si*.

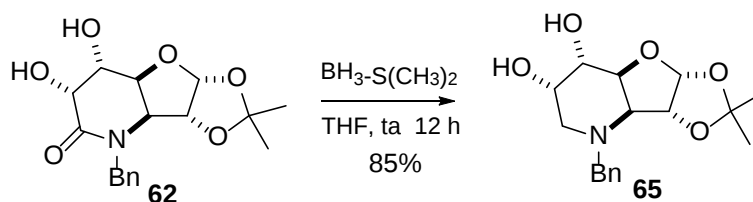
5.3 Reducción del grupo carbonilo presente en la lactama **53**.

Dados los resultados anteriores, optamos por llevar a cabo la reducción del grupo carbonilo. Las pruebas que se realizaron se basan en reducir el grupo carbonilo presente en el compuesto **53**. El tratamiento de **53** con borano-sulfuro de dimetilo generó los productos **63a** y **63b** pero no se obtuvo el compuesto esperado **64** (**Esquema 28**).



Esquema 28. Reducción del grupo carbonilo de **53**.

Se decidió tomar otro sustrato para llevar a cabo la reducción del grupo carbonilo fue el compuesto dihidroxilado **62**. Se empleó nuevamente como agente reductor al borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano para reducir el grupo carbonilo, tomando en cuenta que en la estructura no se encontraba el doble enlace. La reacción se mantuvo durante 12 horas a temperatura ambiente y se obtuvo a **65** en un rendimiento del 85% (**Esquema 29**).

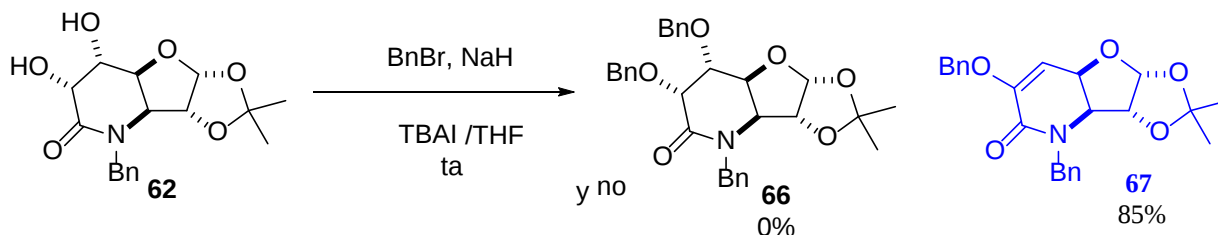


Esquema 29. Reducción de del grupo carbonilo de **62**.

5.4 Bencilación de los grupos hidroxilos

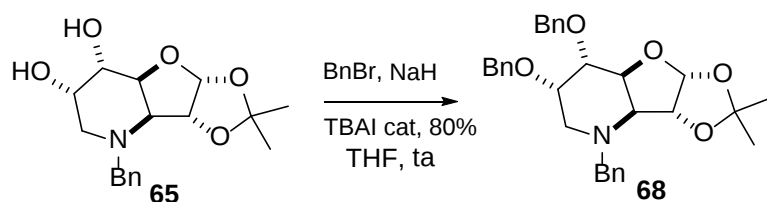
Una vez funcionalizado adecuadamente el doble enlace C-C y obtenido el diol **62**, llevamos a cabo la protección de los grupos hidroxilo con bromuro de bencilo e hidruro de sodio, empleando yoduro de tetrabutil amonio como catalizador en THF. La reacción se llevó a temperatura ambiente durante 2 horas (**Esquema 30**). Sin embargo, no obtenemos el producto dibencilado **66** deseado, en su lugar se obtiene el compuesto **67** en un rendimiento del 85%, la formación del compuesto **67** se debió a la presencia del grupo carbonilo que

debido al medio básico favorece la reacción de eliminación. A pesar de que el compuesto **67** no es utilizado en el presente trabajo cabe mencionar que éste producto posee características captodativas por la presencia del grupo carbonilo y el grupo *O*-bencilo sobre el mismo carbono del doble enlace por lo que se considera un compuesto útil para posteriores estudios.



Esquema 30. Dibencilación de los grupos OH de **62**.

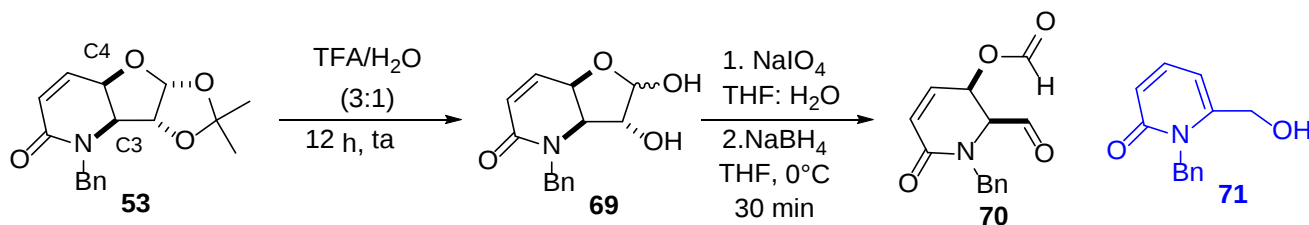
Se decidió usar al compuesto **65** para continuar con la síntesis y cumplir nuestros objetivos. Se continuó con la protección del hidroxilo en C5 y C6 del compuesto empleando hidruro de sodio, bromuro de bencilo y yoduro de tetrabutilamonio como catalizador. En ausencia del grupo carbonilo, se obtuvo la piperidina dibencilada **68** en un rendimiento del 80% (**Esquema 31**).



Esquema 31. Protección de los grupos hidroxilo de **65**.

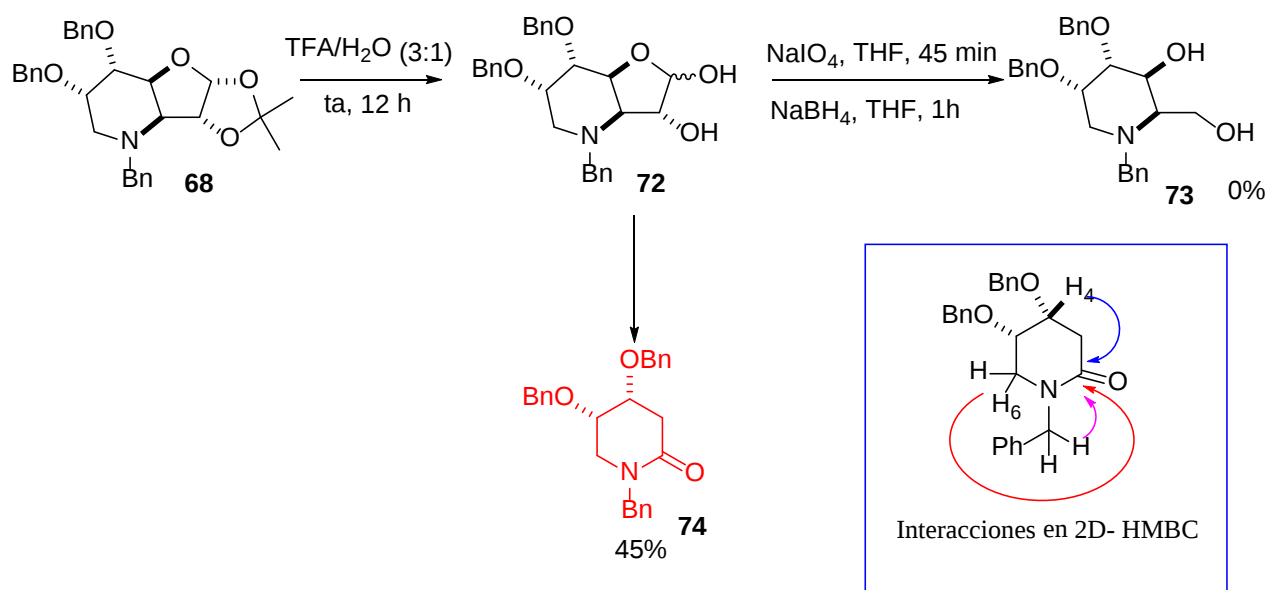
5.5 Hidrólisis-ruptura oxidativa del anillo furánico

Después de obtener la δ -lactama α,β -insaturada **53** y debido a que estamos implementando una nueva metodología, buscamos realizar el menor número posible de reacciones de protección y desprotección de grupos funcionales para cumplir nuestros objetivos, con este propósito; se invirtió el orden de las reacciones primero se llevó a cabo la reacción de hidrólisis del grupo cetálico presente en C1 y C2 del compuesto **53** en medio ácido para generar el intermediario **69**. Posteriormente con el compuesto **69** que cuenta con un 1,2-diol libre se realizó una ruptura oxidativa (deshomologación) en presencia de peryodato de sodio. El compuesto esperado fue el anillo de la lactama α,β -insaturada con dos centros estereogénicos perfectamente definidos (C3, C4) **70**. La lactama α,β -insaturada **70** nos permitiría la formación de un epóxido y obtener de esta forma iminoazúcares de configuración definida. Sin embargo, al determinar la estructura del producto obtenido después de la purificación, se observa la formación del compuesto **71** y **no de 70**. La formación de este compuesto se debe probablemente a las siguientes razones: a) la acidez del hidrógeno alfa al grupo carbonilo de aldehído en el intermediario de la oxidación, b) la orientación antiperiplanar del mismo hidrógeno con el grupo formiato que resulta ser un buen grupo saliente, c) por último la formación del doble enlace proporciona a la molécula estabilidad por efecto de resonancia (**Esquema 32**).



Esquema 32. Reacción secuencial de desprotección-oxidación-reducción de **53**.

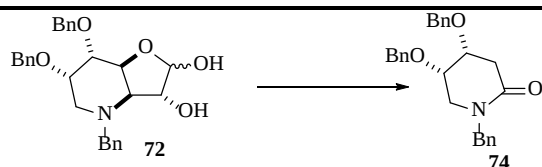
Se decidió usar el compuesto **68**, el cual se sometió a condiciones de desprotección para obtener el diol **72**, seguida de la oxidación-reducción esperando obtener el compuesto **73**, no obstante al llevar a cabo la oxidación con peryodato de sodio observamos la formación del compuesto **74** ya que en el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 167.8 ppm perteneciente a un grupo carbonilo de lactama. La estructura se confirmó por un análisis de resonancia magnética nuclear de 2 dimensiones COSY, HSQC y HMBC. El espectro de RMN-HMBC muestra interacciones entre el carbono del grupo carbonilo y los hidrógenos bencílicos del nitrógeno, se observan también interacciones de este carbono con uno de los hidrógenos metilénicos de la posición 6 y con el hidrógeno 4, de esta manera pudimos concluir que la estructura correspondiente era **74**, el cual se obtuvo en un rendimiento del 45% (**Esquema 33**).



Esquema 33. Reacción de desprotección-oxidación reducción del compuesto **68**.

Se trató de optimizar las condiciones de reacción desprotección-oxidación-reducción cuando se utiliza peryodato de sodio los resultados fueron los siguientes.

Tabla 5. Condiciones de reacción de óxido –reducción con NaIO_4

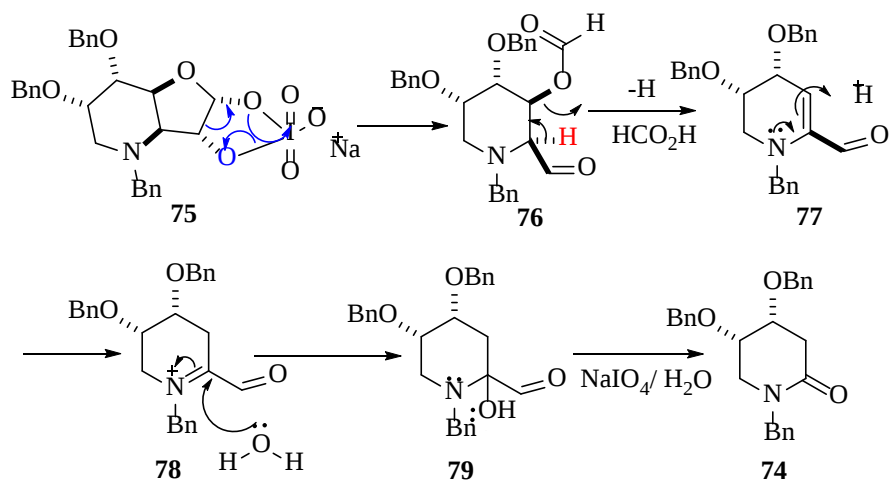


Experimento	Oxidante (equiv)	T °C	Tiempo	Reductor	T °C	Rend	Producto
1	NaIO ₄ (1.2)	0-ta	45 min	NaBH ₄	0	30%	74
2	NaIO ₄ (1.2)	0	40 min	NaBH ₄	0	30%	74
3	NaIO ₄ (1.2) ^a	0	45 min	-----	Ta	45%	74

^a no se utilizó NaBH₄

Como podemos observar en la Tabla 5, la reacción se llevó a cabo de 0 °C a temperatura ambiente y en ambos casos se observó la formación de **74** y en ausencia o presencia del borohidruro de sodio obtenemos siempre la lactama **74**.

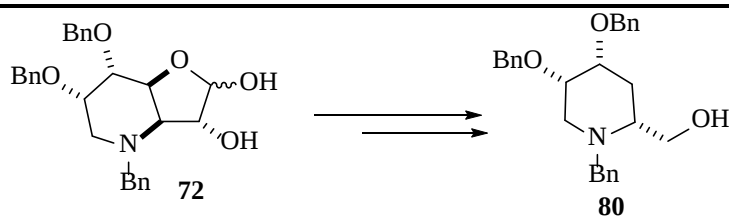
El mecanismo que proponemos para la formación del compuesto **74** considera primero la ruptura oxidativa de C1-C2 del furano para generar al compuesto **75**, debido a la dificultad de seguir la reacción por CCF se siguió por RMN de ¹H así en el análisis de RMN de ¹H de una alícuota de la reacción se observan las señales del hidrogeno del aldehído correspondiente al formilo y el aldehído originado por C2 correspondientes a **76**, en el mismo espectro se observa una señal de un hidrógeno olefínico que nos indicó la presencia del intermediario **77**. Este se forma por la pérdida del hidrógeno alfa al carbonilo lo que favorece la eliminación del formiato generando como consecuencia el doble enlace. Posteriormente el par libre del nitrógeno establece una resonancia formando un ion iminio **78** que lleva al compuesto a protonarse en C3, la presencia del ion iminio facilita el ataque nucleofilico del agua al carbono alfa formando un α -hidroxicarbonilo **79**, el cual es fácilmente oxidado por el periodato presente en el medio de reacción, provocando la ruptura del enlace C2-C=O dando origen a la lactama **74** (Esquema 34).



Esquema 34. Mecanismo propuesto para la oxidación de 72 con peryodato de sodio-agua.

Posteriormente llevamos a cabo el cambio del agente oxidante para evitar reacciones laterales indeseables, el agente oxidante lo cambiamos por tetracetato de plomo debido a que la reacción se lleva a cabo en condiciones anhidras los resultados podemos observarlos en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Oxidación con tetracetato de plomo- seguido de la reducción.

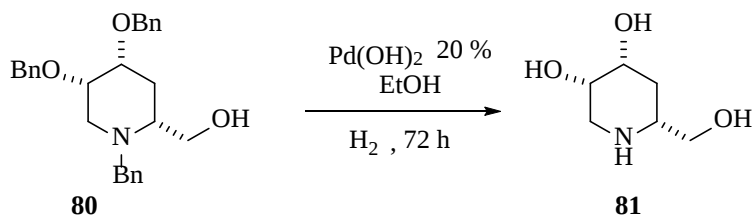


Experimento	Oxidante (equiv)	T °C	Tiempo	Reductor	T °C	Rend	Producto
1	Pb(OAc) ₄ ^b (1.1)	0	1h	NaBH ₄	0	57%	80
2	Pb(OAc) ₄ (1.1)	-30	3 h	NaBH ₄	0	40 %	80
3	Pb(OAc) ₄ (1.1)	0	1h	NaBH ₄	0	67%	80

^bBase= Na₂CO₃.

Como podemos observar con el acetato de plomo a 0 °C durante una hora (experimento 3) y después de realizar una reducción con borohidruro de sodio en THF se obtiene el compuesto **80**. Los mejores resultados se obtuvieron al efectuar la reacción a 0 °C y la reducción en THF: H₂O (2: 0.1) al obtener solo al compuesto **80** en un rendimiento del 67% desde **72** (hidrólisis-ruptura oxidativa-reducción).

Después de la obtención del compuesto **80** se llevó a cabo la desbencilación, en una atmósfera de hidrógeno y 100 psi de presión durante 72 horas obteniendo al compuesto **81** en un rendimiento del 90 % después de la purificación (**Esquema 35**).



Esquema 35. Desbencilación del compuesto **80**.

La determinación de la estructura se pudo elucidar por medio de RMN de hidrógeno en donde se observa que las constantes de acoplamiento entre H3a y H4 fueron de 11.5 Hz lo que sugiere que ambos hidrógenos se encuentran orientados en posición axial en una conformación silla y presentan una orientación antipériplanar. La observación anterior no sería importante si no es que H3a también presenta una constante de acoplamiento similar (11.6 Hz) con H2. Esta información sugiere que H2 se encuentra orientado en posición axial y antiperiplanar a H3a, y lo más importante es que en **81**, H2 se encuentra syn a H4. Con base en la configuración relativa deducida del espectro de ¹H RMN y conocedores de

la configuración absoluta de C4 establecida con anterioridad en el compuesto **62** podemos asignar también la configuración absoluta de C2 como podemos observar en la **figura 8**. Los datos físicos y espectroscópicos del compuesto coinciden con los reportados en la literatura.³⁶

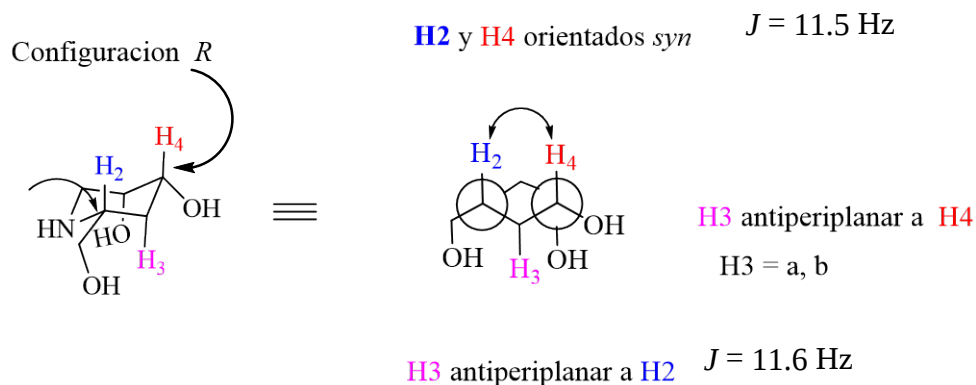


Figura 8. Análisis de la posición de los hidrógenos en el compuesto **81**.

Esta deducción surge de la diasterotopicidad de los hidrógenos en C3, que en el espectro de RMN de hidrógeno se pueden diferenciar claramente las señales correspondientes a H3a y H3e que aparecen entre 1.80-1.85 ppm en donde H3a presenta una multiplicidad ddd y H3e presenta una mutiplicidad de dt, corroborandolo con espectros de 2D COSY, NOESY y HMBC (**Figura 9**).

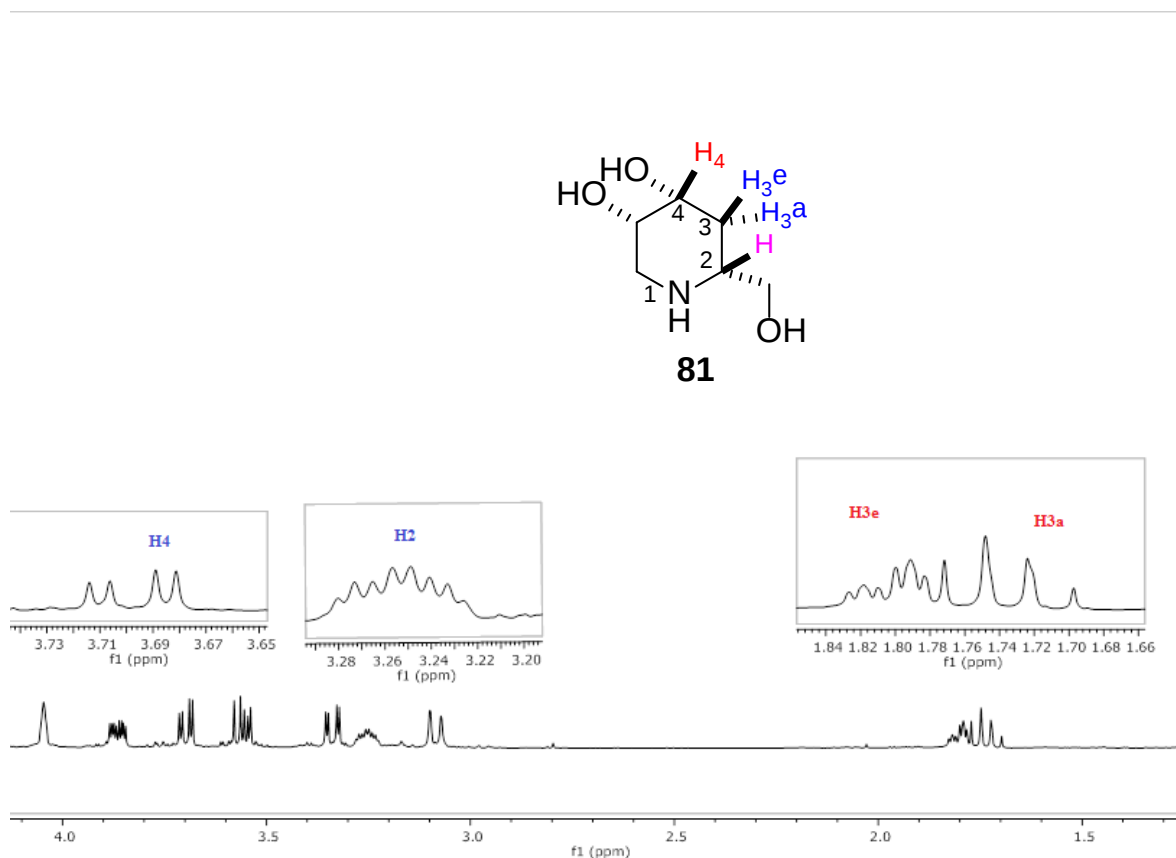
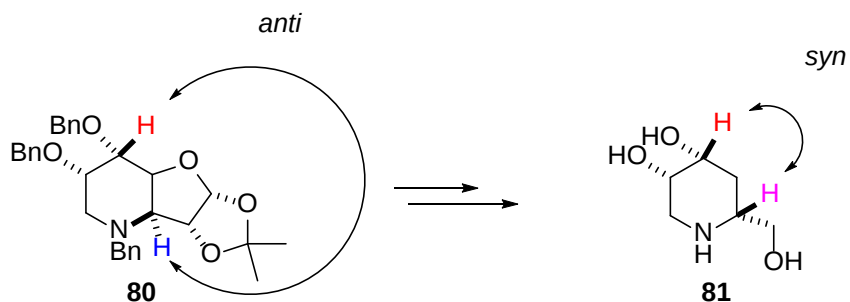


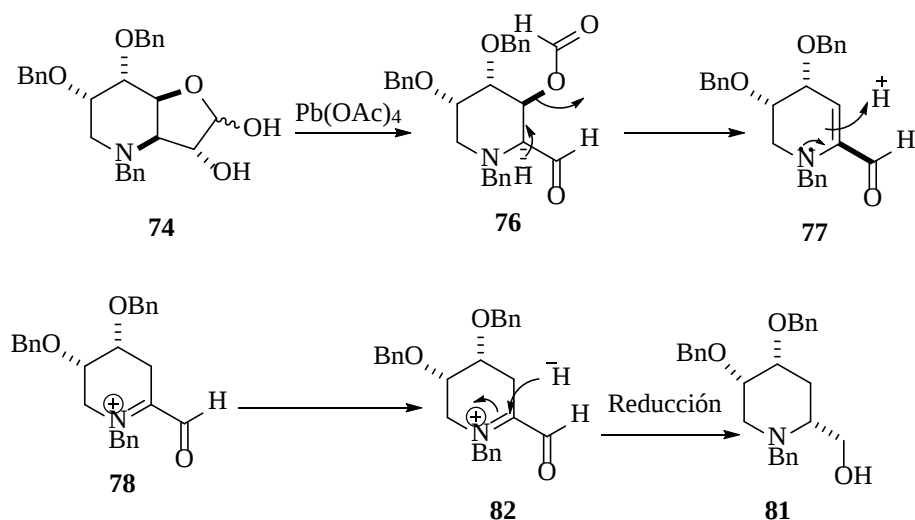
Figura 9. Espectro de RMN de ^1H de **81**.

Por consiguiente, si comparamos la estructura del compuesto **80**, donde se determinó que H5 se encuentra orientado *anti* respecto a H3 y se corroboró con el estudio de rayos X de **62** con la estructura del compuesto **81** en donde como se dijo en el párrafo anterior los hidrógenos H2 y H4 presentan una configuración relativa *sin*, podemos aseverar que al pasar del compuesto **80** al **81** hubo una inversión de configuración del C2 de la piperidina **81** (**Esquema 36**).

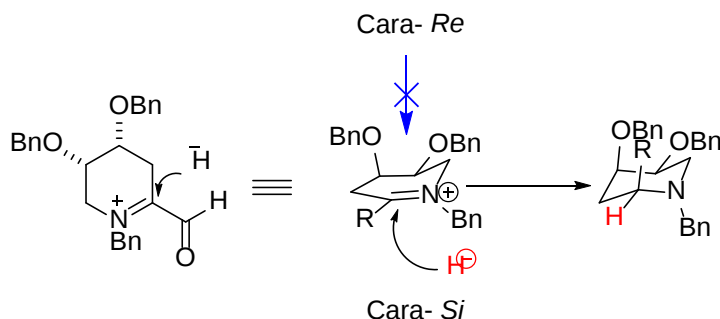


Esquema 36. Inversión de configuración de C3 (**80**) - C2 (**81**).

Con base en estas observaciones proponemos que la inversión de configuración se puede explicar si consideramos que el mecanismo de la formación del compuesto **81** sigue la misma trayectoria hasta la formación del ión iminio **78** para la formación del compuesto **74**. Sin embargo; en este caso al no haber la presencia de H_2O , el agente reductor (NaBH_4) realiza el ataque nucleofílico ocasionando la reducción del ión iminio y del aldehído simultáneamente. La incorporación del ion hidruro se lleva a cabo por la cara opuesta a los grupos bencilo lo que permite sugerir que son estos grupos los inductores de la estereoquímica observada (**Esquema 38 y 39**).

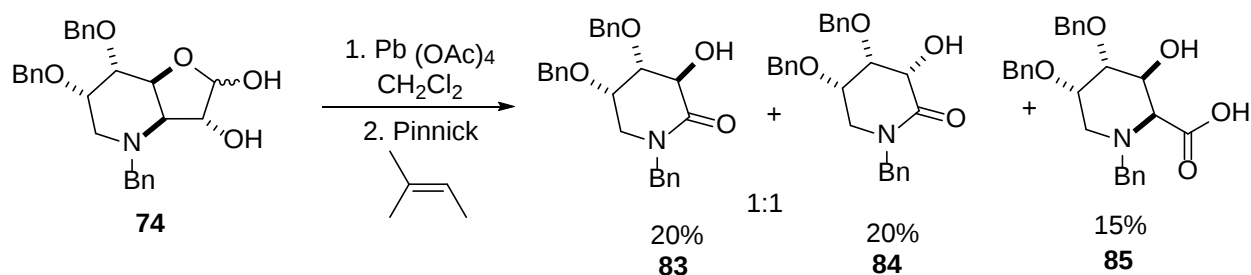


Esquema 38. Mecanismo de la reducción con NaBH_4 .



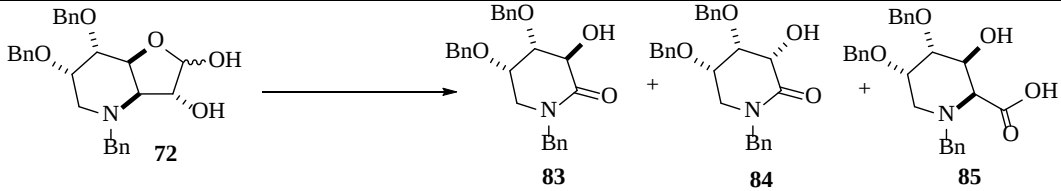
Esquema 39. Adición del hidruro por la cara *Si*.

Debido a que bajo condiciones reductivas se producía la inversión de la configuración en C2 de **81**, decidimos cambiar por condiciones oxidativas de tal manera que sometimos al diol **74** bajo las condiciones oxidativas de Pinnick (clorito de sodio, *t*-BuOH, H₂O, NaH₂PO₄) **Esquema 40** y así aplicar nuestra metodología hacia la formación de aminoácidos., **Tabla 7**. En el primer experimento, se observa la formación del producto **83** en un bajo rendimiento del 15% y en el crudo de reacción se observa una pequeña cantidad de su isómero en una relación diastereoisomérica 10:1. (**Esquema 39**). Cabe suponer que la formación del compuesto **83** se debe a la presencia del fosfato monobásico de sodio que presenta características amortiguadoras de pH, razón por la cual no se lleva a cabo la eliminación del grupo formiato. Al intentar mejorar el rendimiento se procedió a realizar nuevamente la reacción agregando 2-metilbut-2-eno un componente normal en las condiciones de la reacción de oxidación de Pinnick, y se disminuyó la temperatura a -5 °C, sorprendentemente en estas condiciones no solo se incrementó el rendimiento de **83** y **84** (20% y 20%) sino también se observó la formación del compuesto **85** (15%), producto de la oxidación del aldehído (**Tabla 7**).



Esquema 39. Reacción de oxidación de Pinnick con 2 metil-2-butenó.

Tabla 7. Condiciones de reacción de oxidación-Pinnick.

							
Exp	Oxidante (equiv)	T °C	Tiempo	Oxid. (Pinnick)	T °C	Rend	Producto
1	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.1)	0	1 h	$\text{NaClO}_2/\text{NaHPO}_4$ (<i>t</i> -BuOH / H_2O 7:3)	ta	15%	83 y 84 trazas)
2	$\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (1.1)	0	1 h	$\text{NaClO}_2/\text{NaHPO}_4$ (<i>t</i> -BuOH / H_2O /Acetona 7:3:3) 2-metil-2- buteno	-5	55%	83, 84 y 85

6. CONCLUSIÓN.

Se aplicó exitosamente la metodología SHOWO reportada por nuestro grupo de trabajo para la obtención de la δ -lactama α,β -insaturada a partir de la 3-bencilamino-1,2-5,6-*O*-diisopropiliden-3-desoxiglucofuranosa, esta lactama se empleó para la síntesis del iminoazúcar **81** (análogo de la 1,4-didesoximanojirimicina), el cual es un potente inhibidor glicosídico.

También podemos concluir que la reacción de dihidroxilación de la δ -lactama α,β -insaturada es altamente estereoselectiva y que el anillo furánico el que dirige la estereoquímica de la reacción.

La metodología desarrollada en este trabajo presenta reacciones que se llevan a cabo con alta diastereoselectividad, muestra una gran versatilidad ya que al obtener al intermediario **72** (diol) se pueden variar las condiciones que conducen a dos compuestos de forma selectiva o a una mezcla de tres precursores de iminoazúcares.

7. PARTE EXPERIMENTAL

Generalidades

Los disolventes se secaron y destilaron según los procedimientos estándares.^{xxxvi} Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón excepto en las que la técnica lo indique de forma diferente.

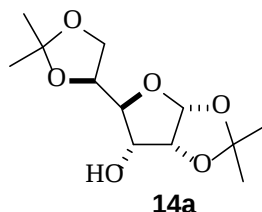
Los puntos de fusión se determinaron en un aparato MEL-TEMP y no fueron corregidos.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se llevaron a cabo en un espectrómetro Bruker (500 MHz, 125 MHz, 300 MHz, 400 MHz), en una solución de CDCl_3 utilizando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan como δ en ppm a mayor frecuencia con respecto al TMS, las constantes de acoplamiento se expresan con J y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales en un espectro de RMN de ^1H , se utilizan las abreviaturas (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y (a) ancha o diferentes combinaciones de las anteriores.

Las rotaciones ópticas se realizaron en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm) y se expresan en grados, las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la concentración de la muestra se expresan g/100 mL.

Las reacciones se siguieron por cromatografía en capa fina con cromatoplasas comerciales de gel sílice 60 utilizando una lámpara de luz ultravioleta y una solución de ácido sulfúrico al 10% para su revelado.

7.1 Obtención de la 1:2,5:6-di-isopropiliden- α -D-alofuranosa 14a.



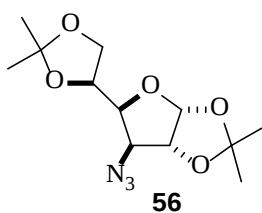
En un matraz de bola de 250 mL provisto con barra magnética, se preparó una solución de 5 mL (57.6 mmol) de cloruro de oxalilo en diclorometano y se llevó a una temperatura de -78 °C. Posteriormente, se adicionaron lentamente 8.2 g (115.2 mmol) de DMSO, la reacción se mantuvo en agitación por 15 minutos, después se añadió una solución de 5 g (19.21 mmol) de la DAG en diclorometano y se dejó en agitación por hora y media, después se adicionaron 20 mL (144 mmol) de la trietilamina destilada, manteniendo la agitación por 2 horas. Posteriormente, se elevó la temperatura a -30 °C y se añadieron 20 mL de una solución de 1.45 g (38.42 mmol) de borohidruro de sodio en EtOH / H₂O 4:1(50 mL), se dejó en agitación por una hora y se elevó la temperatura a 0 °C. Se terminó la reacción con la adición de una solución saturada de cloruro de amonio, se realizaron 3 extracciones con acetato de etilo de 50 mL cada una, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró en un rotavapor. Se purificó por cromatografía en columna utilizando como eluyente un sistema hexano /acetato de etilo 6:1, obteniendo 4.75 g del compuesto **49**. Los datos espectroscópicos correspondieron con los reportados.^{xxxvii}

Sólido blanco

p.f = 73 °C

p.f = 76-77 °C (valor reportado).

7.2 Obtención de la 1:2,5:6-di-O-isopropiliden-3-azida- α -D-alofuranosa **56**.



En un matraz de bola de 100 mL provisto de una barra magnética, se preparó una solución de 4.75 g (18.24 mmol) de alofuranosa **14a** en 50 mL diclorometano seco y se llevó a una temperatura de -10 °C, después se agregaron 2.21 mL (27.36 mmol) de piridina y posteriormente 3.6 mL (21.89 mmol) de anhídrido trifluorometano sulfonato, la reacción se dejó a esta temperatura por 1 hora, se filtró y se evaporó a presión reducida.

Enseguida el producto se disolvió en 25 mL de DMF seca y se agregaron 8.9 mL (9.05 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio y 3.75 g (54.27 mmol) de azida de sodio, la reacción se llevó a reflujo por 6 horas y posteriormente se extrajo con una mezcla hexano acetato de etilo (1:1), el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 9:1, obteniendo 4.4 g de la azida **56**.

Líquido incoloro

Rendimiento: 85%

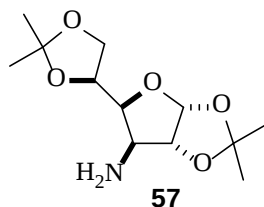
$$[\alpha]_D^{25} = + 5.75 (c = 0.8, \text{CHCl}_3)$$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 3.98 (dd, $J = 8.7, 4.5$ Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 4.13 (dd, $J = 8.7, 6.0$ Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 25.2, 26.1, 26.7, 26.9, 66.4, 67.6 73.0, 80.5, 83.4, 105.1, 109.6, 112.3.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_5$ 286.1403, encontrado 286.1388.

7.3 Obtención de la 1:2,5:6-di-*O*-isopropiliden-3-amino- α -D-alofuranosa **57**.



En un hidrogenador se colocaron 4.4 g (16.98 mmol) del compuesto **56** y 0.6 g (15 % en peso) de $\text{Pd}(\text{OH})_2$ y se dejó bajo atmosfera de hidrógeno a 100 psi durante 12 horas, el producto de reducción se filtró sobre celita y se evaporó. Obteniendo 3.96 g de la amina **57**.

Líquido transparente

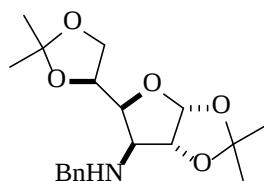
Rendimiento: 90%

$$[\alpha]_D^{25} = - 12.7 (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.39 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.89 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 25.2, 26.1, 26.7, 26.8, 57.3, 68.1, 72.9, 81.4, 86.5, 105.0, 109.3, 11.6.

7.4 Obtención de la 1:2,5:6-di-*O*-isopropiliden-3-bencilamino- α -D-glucofuranosa **52**.



52

En un matraz de 100 mL provisto de un agitador magnético se preparó una solución de 3.96 g (15.27 mmol) de la amina **57** en 50 mL de THF seco, se llevó a 0° C y se adicionaron 1.2 g (30.54 mmol) de hidruro de sodio y 3.45 mL (18.32 mmol) de bromuro de bencilo, la reacción se mantuvo en agitación por 4 horas, se neutralizó con agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo 150 mL, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 6 :1 obteniendo 3.9 g del compuesto **52**.

Líquido amarillo

Rendimiento: 75%

$[\alpha]_D^{25} = -14.6$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

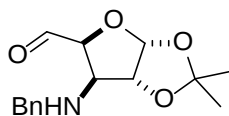
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.5 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.14, (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.32 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 25.3, 26.1, 26.7 (2CH_2), 51.6, 63.2, 68.0, 72.8, 81.1, 83.4, 105.0, 109.3, 111.4, 127.0, 127.9, 128.3, 139.8.

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_5$ 350.1967, encontrado 350.1967.

7.5 Obtención del 3-bencilamino-5-carbaldehído-1,2-O-isopropilideno xilofuranosa

59.



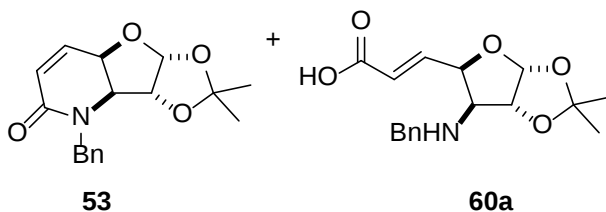
59

En un matraz de 100 mL provisto de agitador magnético, se preparó una solución de 3.9 g (11.41 mmol) del compuesto 52 en 45 mL acetato de etilo seco, posteriormente se llevó a 0 °C y se adicionó 5 g (22.82 mmol) de ácido peryódico, se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación a temperatura ambiente 4 horas, se neutralizó con una solución saturada de carbonato de sodio a pH = 7 y se extrajo 3 veces con acetato de etilo, se secó y evaporó bajo presión reducida, obteniendo 1.55 g del aldehído 59.

Líquido amarillo

Rendimiento: 50%.

7.6 Obtención del 5,6-didesoxi-1,2-O-isopropilideno- α -D-xilo-hept-5-enofuranurono-3,7-(bencil) lactama 53 y del ácido (1R,2R,3S,4R)-3-bencilamino-5,6-didesoxi-1,2-O-isopropiliden- α -D-xilo-hep-5-enofuranóico 60a.



53

60a

En un matraz de 100 mL se pesó 2.4 g (5.7 mmol) de iluro de fosforo y se disolvió en 20 mL de una solución 2:1 de etanol agua, la reacción se llevó a -5 °C y se llevó a pH = 12 adicionando hojuelas de KOH, posteriormente se adicionaron 1.55 g (4.43 mmol) del aldehído 59 disuelto en 5 mL de etanol, la reacción se dejó en agitación por 12 horas a la

misma temperatura, posteriormente se llevó a temperatura ambiente haciendo lavados con diclorometano (3 veces) para eliminar el óxido de trifenil fosfina, enseguida se llevó a pH = 5-6 y se realizaron extracciones con acetato de etilo, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 4:1, obteniendo 0.38 g del isómero *cis* **53** y 0.16g del isómero *trans* **60a**.

53. Líquido amarillo

Rendimiento del 35%

$$[\alpha]_D^{25} = +4.24 (c = 0.7, \text{CHCl}_3)$$

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.28 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.97 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.79 (dd, *J* = 6.0, 5.1 Hz, 1H), 8.89 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 26.5, 27.1, 47.8, 64.5, 70.4, 84.2, 104.0, 112.7, 127.4, 127.6, 128.1, 128.8, 134.8, 136.8, 162.4.

HRMS-EI (m/z): [M]⁺ calculado para C₁₇H₁₉NO₄ 301.1314, encontrado 301.1281.

60a

Líquido amarillo

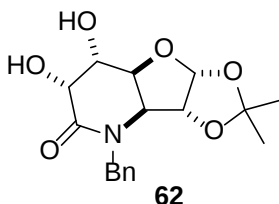
Rendimiento: 15%

$$[\alpha]_D^{25} = -19.7 (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.33 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 3.97 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.8 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.9 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.7 (d, *J* = 3.9, 1H), 4.9 (m, 1H), 5.9 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 15.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 15.6, 3.9 Hz, 1H), 7.31 (m, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 26.5, 27.1, 47.8, 64.5, 70.4, 84.2, 104.0, 112.7, 127.4, 127.6, 128.1, 128.8, 134.8, 136.8, 162.4.

7.7 Obtención de la 5,6-(5*R*,6*R*)-dihidroxi-1,2-*O*-isopropilideno- α -D-xilo-hept-5-enofuranurono-3,7- (bencil) lactama **62.**



En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se colocó 0.590 g (0.1959 mmol) de la lactama **53** disuelta en 7 mL de acetona agua (10:1), a esta mezcla se añadieron 0.46 g (0.3918 mmol) de *N*-metil morfolina y 1.96 mL (0.019 mmol) de tetróxido de osmio (0.1 M), la reacción se mantuvo en agitación por una hora. Después se adicionaron 2 mL de 2-metil-2-butenos para neutralizar el tetróxido de ósmio. La reacción se evaporó bajo presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 2:1 obteniendo 0.56 g del diol **62**.

Sólido blanco

Rendimiento: 85%

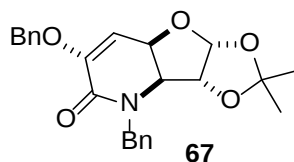
p.f= 163- 165 °C

$[\alpha]_D^{25} = -58.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 3.98 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.65 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.28 (m, 5H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 26.3, 26.7, 48.3, 63.9, 67.3, 67.4, 75.2, 82.8, 104.5, 112.3, 127.3, 127.6, 128.8, 135.2, 171.2.

7.8 Obtención de la (3aR,4aR,8aS,8bR)-8-bencil-6(benciloxi)2,2-dimetil3a,8,8a,8b-tetrahidro[1,3]dioxolo[4',5';4,5]furo[3,2-b]piridin-7(4aH)-ona **67.**



En un matraz de 25 mL provisto de un agitador magnético se colocó 0.15 g (0.45 mmol) del compuesto dihidroxilado **62** disuelto en 3 mL de THF anhidro, la mezcla de reacción se llevó a 0 °C para adicionar 0.08 g (0.9 mmol) de hidruro de sodio y 0.17 mL (0.9 mmol) de bromuro de bencilo, la reacción se mantuvo en agitación 2 horas, se adicionó 1 mL de agua a 0 °C para neutralizar el hidruro de sodio, se extrajo con acetato de etilo (3 veces), se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 2:1 obteniendo 0.16 g del compuesto **67**.

Líquido incoloro

Rendimiento: 85%

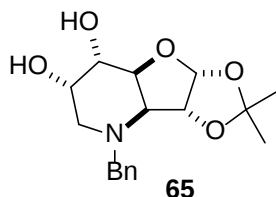
$$[\alpha]_D^{25} = -40.5 (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 3.9, (d, *J* = 6 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 4.76 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.86 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.88, (d, *J* = 12 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 5.45, (d, *J* = 6 Hz, 1H), 5.6 (d, *J* = 3.4, 1H), 7.22-7.4, (m, 10H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 26.2, 26.7, 48.3, 64.1, 70.4, 70.5, 83.1, 100.9, 103.5, 111.9, 127.2, 127.3, 127.5, 128.0, 128.5, 128.7, 135.5, 136.8, 149.4, 159.9.

HRMS-EI (m/z): [M]⁺ calculado para C₂₄H₂₆NO₅ 408.1811, encontrado 408.1819.

7.9 Obtención del (3a*R*,4a*S*,5*S*,6*S*,8a*S*,8b*R*)-8-bencil-2,2-dimetiloctahidro-[1,3]dioxolo[4',5':4,5]furo[3,2-*b*]piridina-5,6-diol 65.



En un matraz de 100 mL provisto de una barra magnética y bajo atmosfera de argón se preparó una solución de 0.56 g (1.67 mmol) del compuesto **62** en 20 mL de THF anhidro, posteriormente se adicionaron poco a poco (10 min), 8.3 mL (16.7 mmol) de borano-sulfuro de dimetilo, se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 12 horas, se neutralizó añadiendo metanol en un baño de hielo, la reacción se evaporó bajo presión reducida, el producto se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 3:1, obteniendo 0.48g del compuesto **65**.

Sólido blanco

Rendimiento: 90%

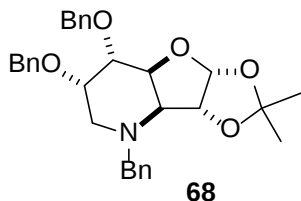
$$[\alpha]_D^{25} = -58.6 (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.32, (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.29 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.95 (dt, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.89 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 5H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 26.1, 26.7, 49.9, 58.8, 64.1, 66.3, 66.7, 79.4, 82.9, 104.5, 111.4, 127.2, 128.38, 128.44, 137.9.

HRMS-EI (m/z): [M]⁺ calculada para C₁₇H₂₄NO₅ 322.1654, encontrada 322.1629.

7.10 Obtención de la (3aR,4aS,5S,6S,8aS,8bR)-8-bencil-5,6-bis(bencililoxi-2,2-dimetiloctahidro[1,3]dioxolo [4',5':4,5]furo[3,2-b]piridina 68.



En un matraz de 100 mL se colocó 0.48 g (1.49 mmol) del compuesto **65** bajo condiciones anhidras y se adicionó 20 mL de THF seco, la mezcla de reacción se dejó a 0 °C y se añadió 0.12 g (2.98 mmol) de hidruro de sodio y 0.05 g (10% en peso) de TBAI, seguido de la adición de 0.36 mL (1.94 mmol) de bromuro de bencilo, la reacción se mantuvo en agitación por 6 horas y se adiciono 20 mL de agua, posteriormente se extrajo 3 veces con acetato de etilo, se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 6:1 obteniendo 0.54g del compuesto **68**.

Líquido amarillo

Rendimiento: 70%

$[\alpha]_D^{25} = -37.4$ ($c = 1.3$, CHCl₃)

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.31 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 2.56 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 4.5, 1.0$ Hz, 1H), 3.03 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.77 (ddd, $J = 11.0, 4.0, 3.0$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.06 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 4.38 (t, $J = 3.5$

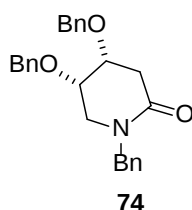
Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.55 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.29 (m, 15H).

RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ : 26.1, 26.8, 48.3, 59.0, 64.6, 71.1, 71.9, 72.1, 73.2, 74.8, 77.9, 83.2, 104.8, 111.3, 127.1, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 127.65, 127.8, 128.3, 128.37, 128.39, 138.1, 138.4, 138.7

HRMS-EI (m/z): $[\text{M}]^+$ calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{NO}_5$ 502.2593, encontrada 502.2603.

7.11 Obtención de la (3*R*,4*R*,5*S*)-1-bencil-4,5-bis(benciloxi)-3-hidroxipiperidin-2-ona

74.



En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético se añadió 0.1 g (0.2 mmol) del compuesto **68** y se disolvió en 3 mL de un sistema 3:1 ácido trifluoroacético / agua, la reacción se dejó en agitación por 12 horas. Posteriormente, se evaporó bajo presión reducida y se disolvió en THF, se mantuvo en agitación y se añadió 0.052 g (2.2 mmol) de peryodato de sodio; la reacción se llevó a temperatura ambiente por 30 minutos, posteriormente se filtró, evaporó y se purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 1:1, obteniendo 0.04g de la lactama **74**.

Líquido transparente

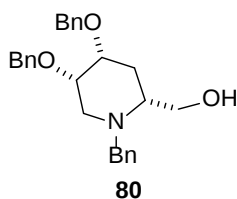
Rendimiento: 45%

$[\alpha]_D^{25} = -2.3$ ($c = 1.0$, CHCl_3);

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.20 (dd, $J = 12.3, 4.8$ Hz, 1H), 3.45 (dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 5.7, 2.1$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J = 7.2, 4.5, 2.1$ Hz, 1H), 4.49 (m, 3H), 4.5 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.0 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 15H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 46.7, 50.5, 54.9, 65.4, 70.4, 71.7, 72.7, 78.2, 12.6, 12.8, 12.9, 128.0, 128.5, 128., 130.1, 135.9, 13.4.

7.12 Obtención del (4*R*,5*S*)-1-bencil-4,5-bis(benciloxi)piperidin-2-il)metanol **80**.



En matraz de 25 mL provisto de una barra magnética se colocó 0.150 g (0.29 mmol) del compuesto **68** y se disolvió en una solución de ácido acético 70% y ácido sulfúrico al 50% en una relación 2:1 (3 mL), la reacción se mantuvo en agitación durante 2.5 horas a temperatura ambiente, posteriormente se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio a pH = 7 y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó y evaporó bajo presión reducida para la siguiente reacción. El diol obtenido se utilizó sin necesidad de purificar en la siguiente reacción, para lo cual se disolvió en diclorometano anhidro y se llevó a 0 °C, se adicionaron 0.15g (0.31mmol) de tretracetato de plomo, la reacción se mantuvo a esta temperatura por 1 hora y después se filtró en celita y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto que se obtuvo de la oxidación enseguida se disolvió en THF 2 mL se llevó a 0 °C y se agregaron 0.03 g (0.63 mmol) de borohidruro de sodio, la reacción se mantuvo en agitación por 1 hora, finalmente se le adicionó 1 mL de agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo; se purificó por

cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano / acetato de etilo 1.5:1 y se obtuvo 0.07g del compuesto **80**.

Líquido amarillo

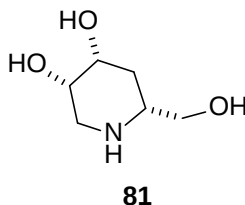
Rendimiento: 67%

$$[\alpha]_D^{20} = +17.6 (c = 0.3, \text{CHCl}_3)$$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.83 (dt, $J = 13.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.19 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.24 (dt, $J = 13.5, 9.0$ Hz, 1H), 2.67 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 12.9, 6.0$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.57-3.68 (m, 3H), 3.89 (dd, $J = 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 4.55 ((d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 4.62 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 29.2, 50.2, 57.2, 59.1, 62.7, 70.5, 70.6, 72.1, 75.7, 127.2, 127.3, 127.5, 128.2, 128.3, 128.4, 128.8. 138.51, 138.53, 138.6.

7.13 Obtención del análogo de la 1,4-didesoximanojirimina **81**.



En un matraz de 25 mL provisto de un agitador magnético se colocó 0.05g (0.12 mmol) de la piperidina bencilada **80** disuelto en 1.5 mL de etanol, posteriormente se adicionó 0.01 g (20 % en peso) de $\text{Pd}(\text{OH})_2$, bajo atmosfera de hidrógeno a 100 psi durante 72 horas, el producto se filtró en celita y se evaporó bajo presión reducida obteniendo 0.016g del iminoazúcar **81**.

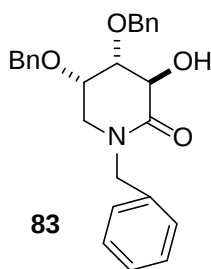
Líquido incoloro

Rendimiento: 90%

RMN ^1H (500 MHz, D_2O) δ : 1.85 (ddd $J = 13.5, 12, 11.5$, Hz , 1H), 1.8 (dt $J = 13.5, 11.2$ Hz , 1H), 3.16 (dd $J = 13.5, 1.6$ Hz , 1H), 3.33 (ddd $J = 11.6, 8, 4$ Hz , 1H), 3.42(dd $J = 13.5, 3.5$ Hz , 1H), 3.63 (dd $J = 13.5, 7.5$ Hz , 1H), 3.78 (dd $J = 12.5$, 3.8 Hz , 1H), 3.94(ddd $J = 11.5, 5.1, 2.9$ Hz, 1H). 4.2 (s, 1H)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 26.5, 47.76, 56.79, 61.21, 64.63, 66.73.

7.14 Obtención de la (3*R*,4*R*,5*S*)-1-bencil-4,5-bis(benciloxi)-3-hidroxi-piperidin-2-ona 83.



En un matraz de 25 mL provisto de un agitador magnético se colocó, 0.150 g (0.26 .mmol) del compuesto **68** y se disolvió en una solución de ácido acético 70% y ácido sulfúrico al 50% en una relación 2:1 (1.5 mL), se mantuvo en agitación durante 2.5 horas a temperatura ambiente, posteriormente se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio a pH = 7 y se extrajo 3 veces con acetato de etilo, se evaporó y secó bajo presión reducida para la siguiente reacción, en la cual se disolvió el diol obtenido en diclorometano anhidro, se llevó a 0 °C y se adicionó 0.1g (0.22 mmol) de triacetato de plomo, la reacción se mantuvo a la misma temperatura por 1 hora y se añadió 0.16 g (1.76 mmol) de fosfato ácido de sodio, posteriormente se adicionó 1 mL (9.68 mmol) de 2-metil-2-butenol y posteriormente 0.16 g (2.2 mmol) de clorito de sodio disuelto en 2.8 mL de una solución de terbutanol/acetona /agua (7:3:3), la reacción se mantuvo a -5 °C por 12 horas, se filtró y evaporó bajo presión reducida, el crudo de reacción se

purificó por cromatografía en columna empacada con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo 7:1 obteniendo 0.010g de la piperidona **83**.

Líquido incoloro

Rendimiento: 15%

$$[\alpha]_D^{20} = + 8.7 \text{ (} c = 1.0, \text{CHCl}_3 \text{)}$$

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.14 (dd, $J = 13.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 13.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.93 (q, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.65 (m, 3H), 4.69 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.29 (m, 15H) .

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 48.3, 49.9, 70.4, 72.0, 72.1, 72.3, 78.9, 127.48, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.4, 128.6, 128.7, 135.8, 137.8, 138.3, 170.8.

8. BIBLIOGRAFIA

-
- ⁱ (a) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 454. (b) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 597.
- ⁱⁱ Jones, J. K. N.; Turner, J. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4699. (b) Jones, J. K. N.; Szarek, W. A. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 636.
- ⁱⁱⁱ a) Hanessian, S.; Haskell, T. H. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2604.
- ^{iv} Paulsen H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 495. (b) Paulsen, H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 3385.
- ^v Niwa, T.; Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Koaze, Y.; Niida, T. *Agr. Biol. Chem.* **1970**, *34*, 966.
- ^{vi} (a) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Niida, T. *J. Antibiot. Ser. A* **1966**, *19*, 288. (b) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 2125.
- ^{vii} (a) Yagi, M.; Kouno, T.; Aoyagi, Y.; Murai, H. *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, **1976**, *50*, 571; (b) Murao, S.; Miyata, S. *Agric. Biol. Chem.* **1980**, *44*, 219.
- ^{viii} Legler, G. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1990**, *48*, 319.
- ^{ix} Compain, P.; Martin, O. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 3077.
- ^x Jakobsen, P.; Lundbeck, J. M.; Kristiansen, M.; Breinholt, J.; Demuth, H.; Pawlas, J.; Candela, M. P. T.; Andersen, B.; Westergaard, N.; Lundgren, K.; Asano, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 733.
- ^{xi} Andersen, S. M.; Ekhardt, C.; Lundt, I.; Stütz, A. E. *Carbohydrate Research* **2000**, *326*, 22.
- ^{xii} Asano, N.; Yamauchi, T.; Kagamifuchi, K.; Shimizu, N.; Takahashi, S.; Takatsuka, H.; Ikeda, K.; Kizu, H.; Chuakul, W.; Kettawan, A.; Okamoto, T. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1238.

-
- ^{xiii} a) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 515. b) Meyers, A. I.; Andres, C. J.; Resek, J. E.; Woodall, C. C.; McLaughlin, M. A.; Lee, P. H.; Price, D. A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8931.
- ^{xiv} Elbein, A. D.; Molyneux, R. J. *Alkaloids: Chem. Biol. Perspect.* **1987**, 5, 1.
- ^{xv} (a) Stütz, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1926. (b) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 340. (c) Sinnot, M. L. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 1171.
- ^{xvi} Humphries, M. E.; Murphy, J.; Phillips, A. J.; Abell, A. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2432.
- ^{xvii} (a) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1216. (b) Groweiss, A.; Newcomer, J. J.; O' Keefe, B. R.; Blackman, A.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1691.
- ^{xviii} (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863–927; (b) Walker, B. J. *Organophosphorus Chem.* **1996**, 27, 264.
- ^{xix} Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2199.
- ^{xx} Wittig, G.; Geissler, G.; *Liebigs Ann. Chem* **1953**, 44–57.
- ^{xxi} Gosney, I. A.; Rowley, G. “*Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*” Ed.: J. I. G. Cadogan, Academic Press, London, **1979**, pp.17–153.
- ^{xxii} Schlosser, M. *Top. Stereochem.* **1970**, 5, 1–30.
- ^{xxiii} Vedejs, E.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 5778.
- ^{xxiv} Vedejs, E.; Meier, G.P.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2823.
- ^{xxv} Ramirez, F.; Smith, C.; P.; Pilot, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6726.
- ^{xxvi} Vedejs, E.; Peterson, M. J. *Top. Stereochem.* **1994**, 21, 1–157.

-
- ^{xxvii} (a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7664. (b) Vedejs, E.; Fleck, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5861. (c) Vedejs, E.; Marth, C. F.; Ruggeri, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3940.
- ^{xxviii} Dambacher, J.; Zhao, W.; El-Batta, A.; Anness, R.; Jiang, Ch.; Bergdahl, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4473.
- ^{xxix} Sartillo-Piscil, F.; Cruz, S.; Sánchez, M.; Höpfl, H.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4077.
- ^{xxx} Ramírez, E.; Sánchez, M.; Meza-León, R. L.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2178.
- ^{xxxi} Shing, T. K. M.; Tsui, H.C.; Zhou, Z.H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3121.
- ^{xxxii} Scarpi, D.; Bartali, L.; Casini, A.; Occhiato, E. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2597.
- ^{xxxiii} Venkataiah, M.; Reddipalli, G.; Jasti, L. S.; Fadnavis, N.W. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1855.
- ^{xxxiv} Furukubo, S.; Moriyama, N.; Onomura, O.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8177.
- ^{xxxv} Garcia-Ruano, J. L.; Fajardo, C.; Fraile, A.; Martin, M. R. *J. Org Chem.* **2005**, *70*, 4300.
- ^{xxvi} Perrin D.; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals* 3^a Ed. Pergamon Press, 1989.
- ^{xxxvii} Cruz–Gregorio, S. Hernandez, L.; Vargas, M. Quintero, L. Sartillo-Picil, F. *J. Mex. Chem. Soc.* **2005**, *49*, 20.