



# Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

## FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

### *“Avances hacia la síntesis total de la L-(+)-muscarina a partir de la Diacetona D-glucosa”*

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LICENCIADO EN FARMACIA

Presenta:

**Guadalupe Huerta Cervantes**

Dirección

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dra. Leticia Quintero Cortés

Asesor

Q.F.B. Dulce María Tepox Luna

Octubre 2015

Este trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Silvano Cruz Gregorio y de la Dra. Leticia Quintero Cortés, y con el apoyo económico de CONACyT.

Numero de beca: 22270

Proyecto: CB-2010/151611

*“No hay incompatibilidad alguna entre la ciencia y la religión...*

*La ciencia demuestra la existencia de Dios.”*

Derek Barton

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los integrantes de la comisión revisora por sus aportaciones, su disponibilidad y sus valiosos comentarios para hacer posible este trabajo.

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dra. Martha Sosa Rivadeneyra

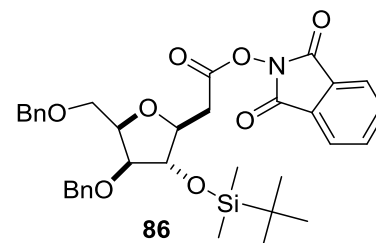
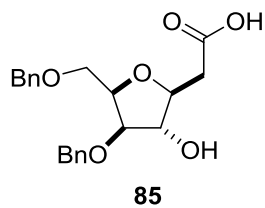
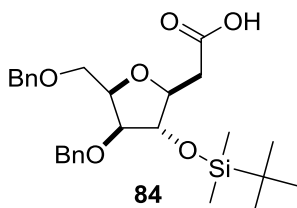
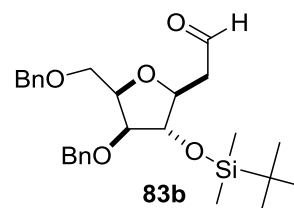
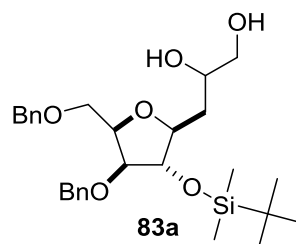
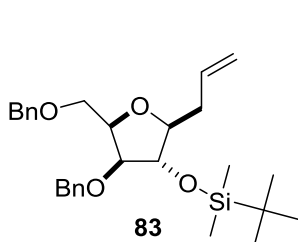
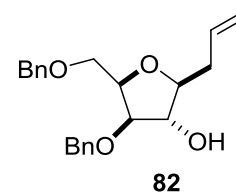
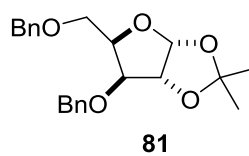
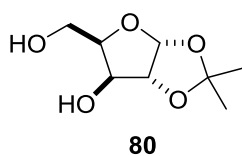
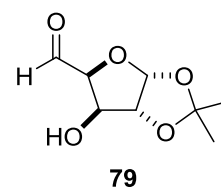
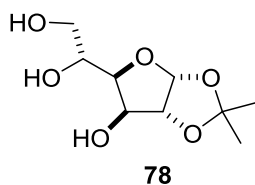
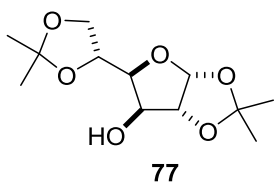
Dra. Angélica Hernández Linares

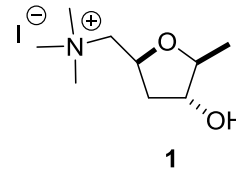
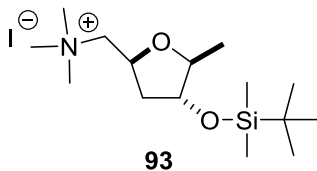
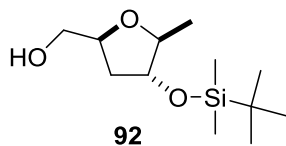
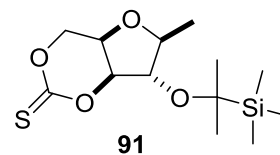
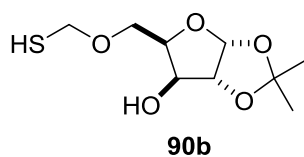
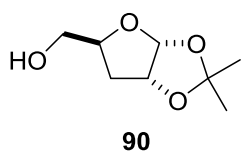
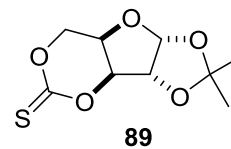
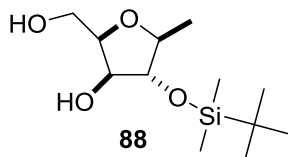
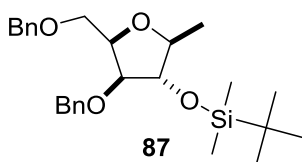
---

**ÍNDICE**

1. ÍNDICE DE COMPUESTOS	2
2. ABREVIATURAS	4
3. INTRODUCCIÓN	6
4. ANTECEDENTES	10
4.1 Síntesis total de la muscarina	10
4.2 Sustitución nucleofílica en la posición anomérica vía la formación de ion oxocarbenio	14
4.3 Dihidroxilación (Oxidación de alquenos)-ruptura oxidativa	17
4.4 Descarboxilación	21
4.5 Desoxigenación	24
5. OBJETIVOS	27
5.1 Objetivo general	27
5.2 Objetivos particulares	27
6. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	30
7. CONCLUSIONES	54
8. PARTE EXPERIMENTAL	55

ÍNDICE DE COMPUESTOS





## ABREVIATURAS

2-PyS	2-mercaptopiridina
AcOEt	Acetato de etilo
ACh	Acetilcolina
AIBN	Azobisisobutironitrilo
BF <sub>3</sub> Et <sub>2</sub> O	Trifluoruro de boro eterato de dietilo
BnBr	Bromuro de bencilo
Bu <sub>3</sub> SnH	Hidruro de tributil estaño
CCF	Cromatografía en capa fina
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Dicloro metano
CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
CHCl <sub>3</sub>	Cloroformo
d	doble
DAG	Diacetona D-glucosa
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
dd	doble de doble
DIBAL	Diisobutilaluminio
equiv	equivalentes
EtOH	Etanol
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O	Fosfato ácido de sodio monohidratado
H <sub>5</sub> IO <sub>6</sub>	Ácido peryódico
IM	Imidazol
m	múltiple
Me <sub>3</sub> N	Trimetil amina
MHz	Mega Hertz
mmol	Milimol
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Carbonato de sodio
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfato de sodio

---

NaBH <sub>4</sub>	Boro hidruro de sodio
NaClO <sub>2</sub>	Clorito de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaIO <sub>4</sub>	Periodato de sodio
N-MO	N-metilmorfolina-N-óxido
OsO <sub>4</sub>	Tetraóxido de osmio
ppm	Partes por millón
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	simple
t a	temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butil amonio
TBDMSCl	Cloruro de <i>tert</i> -Butildimetil silano
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametil silano
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo

## INTRODUCCIÓN

La síntesis de moléculas orgánicas, principalmente de productos naturales, ha sido un campo de trabajo científico durante el último siglo.

La química de los productos naturales ha jugado un papel importante en la química farmacéutica, tanto en el descubrimiento de principios activos como en el de sustancias utilizadas como cabezas de serie en el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>1</sup>

La Química farmacéutica es una disciplina relativamente moderna, desarrollada en el último medio siglo como consecuencia de una integración de disciplinas fronterizas y sobre todo, del considerable avance experimentado en este tiempo por la Química Orgánica.<sup>1</sup>

A lo largo del siglo XIX, en Europa se lograron grandes avances en la síntesis orgánica de moléculas con efecto terapéutico y la extracción de alcaloides fue un campo dirigido a la aplicación medicinal.<sup>2</sup>

Dentro de la síntesis orgánica dirigida hacia la elaboración principalmente de productos naturales se encuentran los heterociclos, que son moléculas en las cuales un átomo distinto al átomo de carbono está presente en el anillo. Por su estructura están presente en los ácidos nucleicos, en los carbohidratos y en los alcaloides, los heterociclos de 5 miembros forman parte importante de sustratos en la síntesis de un amplio grupo de compuestos con actividad biológica.

Uno de los heterociclos de 5 miembros con un heteroátomo importante es el furano, cuya estructura se hace presente en productos tales como la vitamina C, fármacos como la estavudina que se emplea en el tratamiento contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH),<sup>3</sup> la nitrofurantoina utilizada en el tratamiento de infecciones en vías urinarias, la prazosina y terazosina usadas como antihipertensivos, el dantroleno que actúa como un antagonista de calcio a nivel de retículo sarcoplásmico en el tratamiento de hipertermia maligna y en algunos alcaloides como la pilocarpina y la muscarina (figura 1).

1 Galbis, Juan A. Panorama actual de la química farmacéutica. Ed. Universis de Sevilla. S.a. **2004**, 205

2 Godínez, R. R. *Bol. Soc. Quím. Méx.* **2012**, 6, 8.

3 Mahmoud, Mirmehrabi.; Sohrab, Rohani.; Keshava, K.S. Murthy.; Bruno, Radatus. *Crystal Growth & Design.* **2006**, 6, 141.

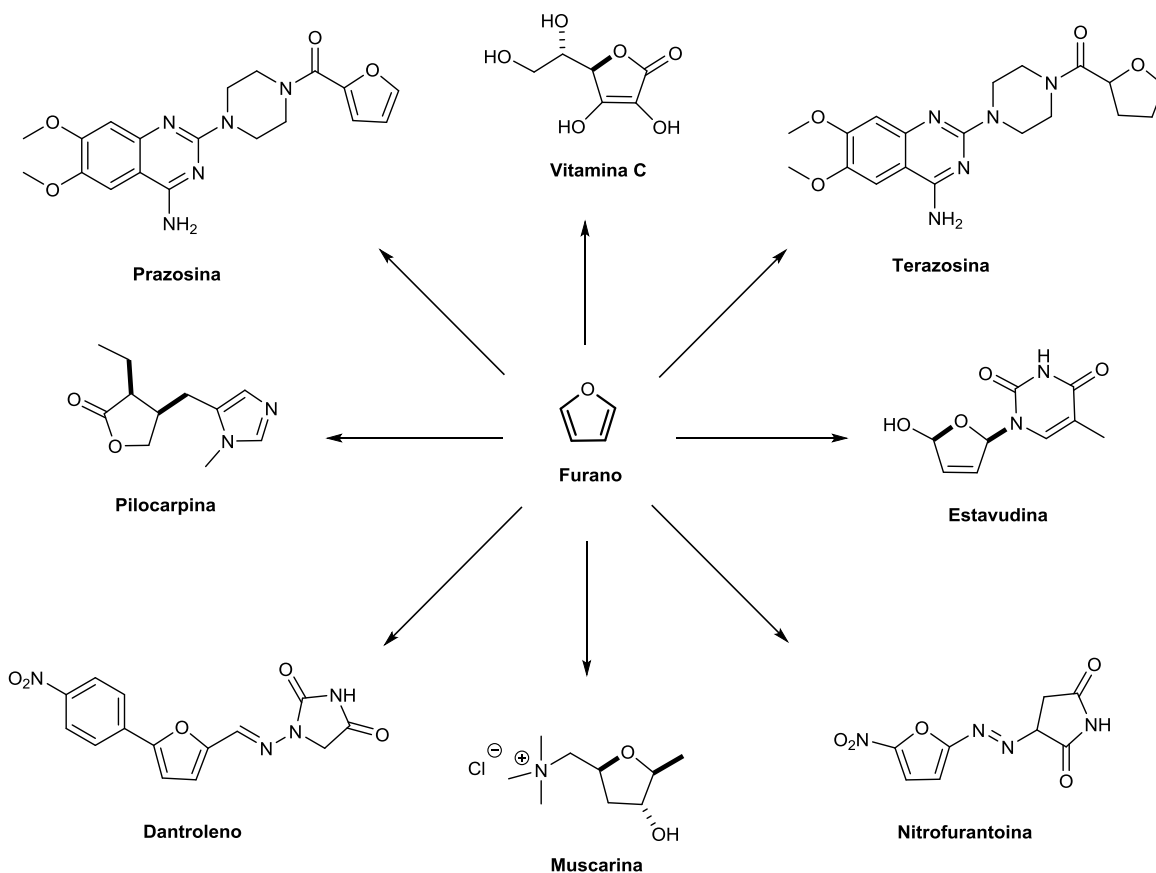


Figura 1. Compuestos con actividad biológica derivados de los furanos.

Un gran número de fármacos se han aislado de plantas superiores que contienen alcaloides. Friedrich Wilhelm en el año 1805 aisló la morfina del opio<sup>4</sup> y en el año 1819 introdujo la palabra alcaloide para referirse a productos naturales de origen vegetal que mostraban propiedades básicas similares a los álcalis.

Los alcaloides son sistemas heterocíclicos nitrogenados derivados de aminoácidos. En general se encuentran en forma de sales principalmente clorhidratos. Entre los alcaloides más importantes destacan la anfetamina,<sup>5</sup> cafeína,<sup>6</sup> capsaicina,<sup>7</sup> cocaína,<sup>8</sup> la codeína, la

4 F. López-Muñoz, F.; Álamo, G. C. Historia de la Psicofarmacología. Ed. Panamericana. **2006**, 2, 1099.

5 Rosa Behar. *Rev Chil Neuro-Psiquiat.* **2002**, 40, 21.

6 Lorenzo, P.; Moreno, A.; Lizasoain, I.; Leza, J.C.; Moro, M.A.; Portolés, A. Velázquez Farmacología básica y clínica. Ed. Panamericana. **1930**, 346.

7 Pereira, M.; Perpetua, A.; Dos Santos, J. *Rev Bras Anesthesiol.* **2012**, 62, 244.

8 Téllez, J.; Cote, M. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* **2005**, 53, 10.

morfina y la papaverina aislados del opio,<sup>9</sup> efedrina,<sup>10</sup> quinina,<sup>11</sup> nicotina,<sup>12</sup> atropina,<sup>13</sup> pilocarpina,<sup>14</sup> y la muscarina<sup>15</sup> entre otros (figura 2).

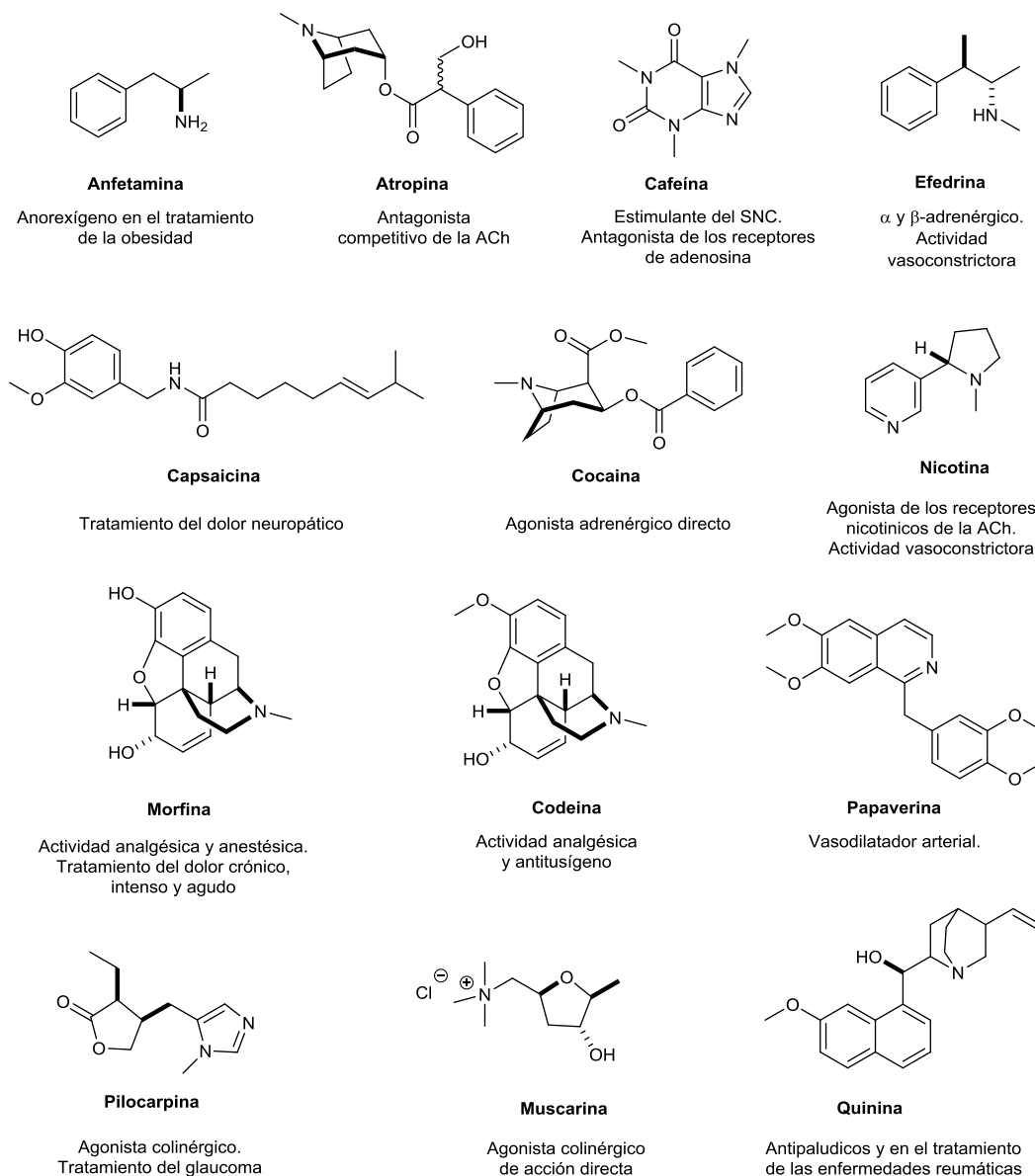


Figura 2. Alcaloides representativos con actividad farmacéutica.

9 Villarejo-Díaz, M.; Murillo-Zaragoza, J. R.; Alvarado-Hernández, H. *Educ Invest Clin.* **2000**, *1*, 106.

10 Calderón, C.; Guzmán, R.; Olivares, H.; Espíritu, S.; Gutiérrez, A.; Montañez, H.; Pérez-García E. A. *An Med Mex.* **2008**; *53*, 132.

11 Jiménez P. Mercedes. *Reumatol Clin.* **2006**, *2*, 190.

12 Molero-Chamizo, A.; Muñoz-Negro, J.E. *Trastornos Adictivos* **2005**, *7*, 137.

13 Hurtado-Clavijo Carlos M.; Gutiérrez, Myriam. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* **2005**, *53*, 244.

14 Fernández, L.; Miqueli, M.; Piloto I.; Veitía, Z.; Rodríguez, M. *Rev Cubana Oftalmol.* **2010**, *23*, 145.

15 Wang, P. C.; Joullie, M. M. *The alkaloids.* **1984**, *23*, 327.

La muscarina es un alcaloide que actúa como un agonista selectivo del neurotransmisor acetilcolina sobre los músculos lisos del tracto gastrointestinal, glándulas exocrinas del ojo y el corazón.<sup>15</sup> Se aisló por primera vez en el año 1869 de la seta venenosa, *Amanita muscaria* por Oswald Schmiedeberg.<sup>16</sup> El renovado interés por esta molécula se debe a la reciente idea de que diversos subtipos de los receptores muscarínicos pueden estar implicados en la enfermedad de Alzheimer.<sup>17</sup>

Los receptores muscarínicos se localizan en las células efectoras del sistema nervioso parasimpático. Así la muscarina al comportarse como un agonista colinérgico y parasimpaticomimético de la acetilcolina mimetiza los efectos del neurotransmisor acetilcolina (ACh) en la estimulación posganglionar del sistema nervioso parasimpaticomimético.<sup>18</sup> La ACh se sintetiza en la hendidura presináptica a partir de colina y acetil coA, derivados del metabolismo de la glucosa a través de la enzima colina acetiltransferasa.

Debido a la importancia de la muscarina y la presencia en su estructura de un heterociclo de 5 miembros, en el presente trabajo se describen los avances hacia la síntesis total de la muscarina a partir de una glucofuranosa. Esta última nos proporciona los centros estereogénicos que posee, en beneficio de la estereoquímica deseada.

16 Schmiedeberg, O.; Koppe, R.; Ceradini, G. Das Muscarin Das giftige Alkaloid des Fliegenpilzes (*Agaricus muscarius* L.) seine Darstellung, chemischen Eigenschaften, physiologischen Wirkungen, toxicologische Bedeutung und sein Verhältniss zur Pilzvergiftung im allgemeine n. Ed. F.C.W. Vogel. **1869**.

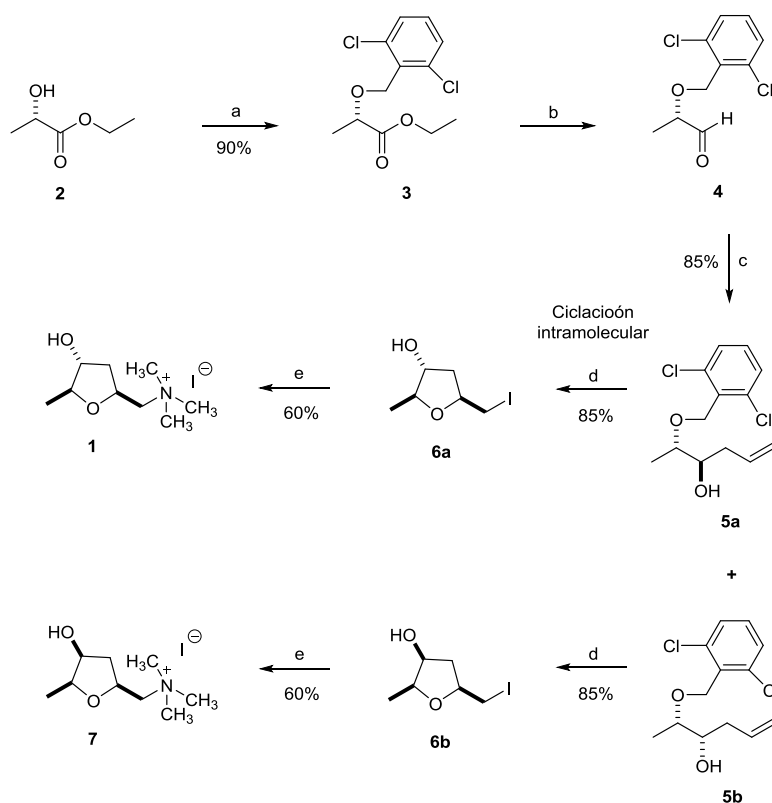
17 Quiron, R.; Aubert, I.; Lapchak, P.A.; Schaum, R. P.; Teolis, S.; Gauthier, S.; Araujo, D.M. *In Trends Pharmacol.* **1989**, *4*, 80.

18 P. Lorenzo, A. Moreno, L. Lizasoain, J.C. Leza, M.A. Moro, A. Portolés. Velázquez *Farmacología básica y clínica.* Ed. Panamericana. **1930**. 121.

## ANTECEDENTES

### 4.1 Síntesis totales de la muscarina

En el año 1992 Chan y C. J. Li<sup>19</sup> reportaron la primera síntesis total de la muscarina y de sus estereoisómeros, la muscarina **1** y 3-epimuscarina **7**. Consiste en cinco etapas a partir del precursor *S*-(-)-lactato de etilo **2**. Uno de los pasos clave para la obtención de estos compuestos es la formación del furano **6a**, que llevaron a cabo mediante una ciclación intramolecular por un ataque nucleofílico de un oxígeno sobre un ion yodonio generado a partir del compuesto **5a**. Posteriormente, una sustitución nucleofílica del átomo de yodo (**6a** y **6b**) por la trimetil amina originó a los compuestos muscarínicos **1** y **7** (esquema 1).



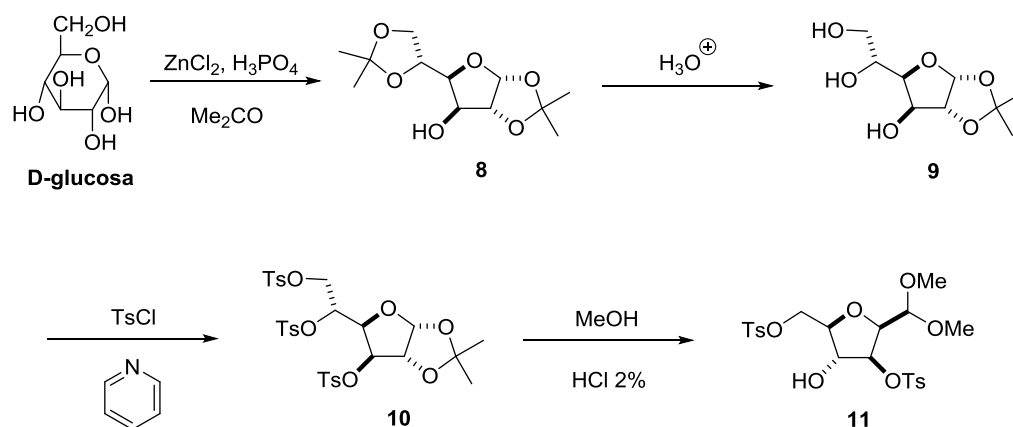
**Esquema 1.** Primera Síntesis de ambos enantiómeros de la muscarina.

(a) DCBBr/ Ag<sub>2</sub>O/ Et<sub>2</sub>O/ refluxo/ 6 h; (b) DIBAL-H/ Et<sub>2</sub>O/ -78° C/ 2 h; (c) CH<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>Br/ Zn/ H<sub>2</sub>O/ NH<sub>4</sub>Cl/ 3 h; (d) I<sub>2</sub>/ CH<sub>3</sub>CN/ 0° C/ 3 h; (e) NMe<sub>3</sub>/ EtOH/ 80° C/ 4 h.

Uno de los retos que presenta la síntesis de compuestos naturales es la estereoselectividad de las reacciones para dar como resultado solo un estereoisómero mayoritario. Debido a

los tres centros asimétricos que posee, la estructura de la muscarina da lugar a la formación de cuatro racematos.

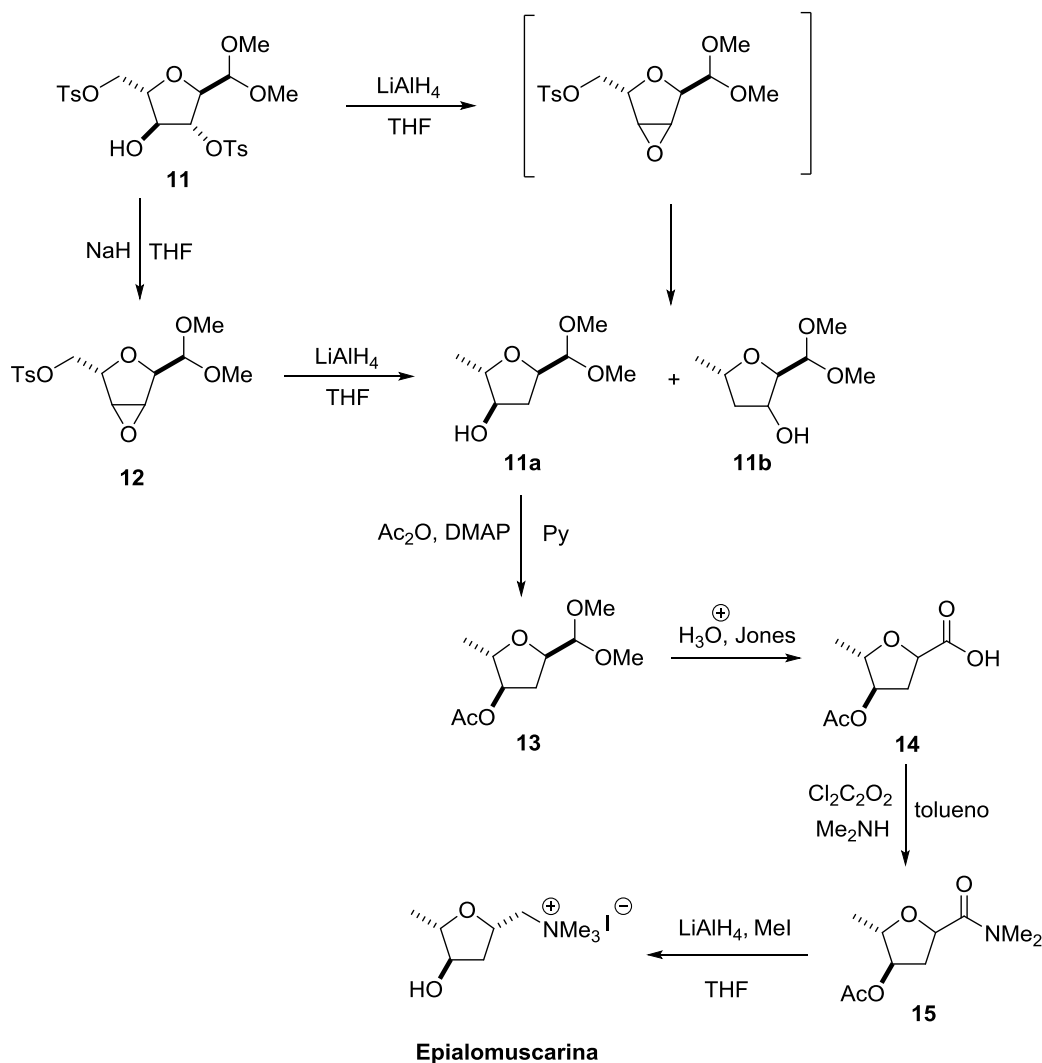
En el año 1980 M. Joullié y colaboradores<sup>20</sup> reportaron una interesante síntesis total de los diastereoisómeros de la muscarina a partir de carbohidratos. Lo sorprendente en su diseño es la conversión de la  $\alpha$ -D-glucosa en un tetrahidrofurano **10** (esquema 2). La glucosa le confirió los centros estereogénicos importantes para obtener la sal de amina cuaternaria sin perder un solo átomo de carbono.



Esquema 2. Síntesis del furano 10 a partir de la  $\alpha$ -D-glucosa.

Originalmente, plantearon reducir los dos grupos tosilo (**11**) lo que le proporcionaría la estructura adecuada. Sin embargo cuando **11** se sometió a una reducción con un exceso de  $\text{LiAlH}_4$  en THF resultó una mezcla de dos alcoholes **11a** y **11b**. Presumiblemente mantuvieron la idea de que los dos alcoholes procedían a través de la formación de un epóxido como intermediario. Para comprobarlo, se realizó la síntesis del epóxido a partir de una reducción de **11** con  $\text{NaH}$  en THF (esquema 3). Después de una reacción de acilación del grupo hidroxilo de **11a** para generar al compuesto **13**, se efectuó una oxidación que les proporcionó al ácido carboxílico **14**. La producción de la sal de amina la realizaron

mediante la formación de la amida **15** seguida de su reducción con hidruro de litio y aluminio.

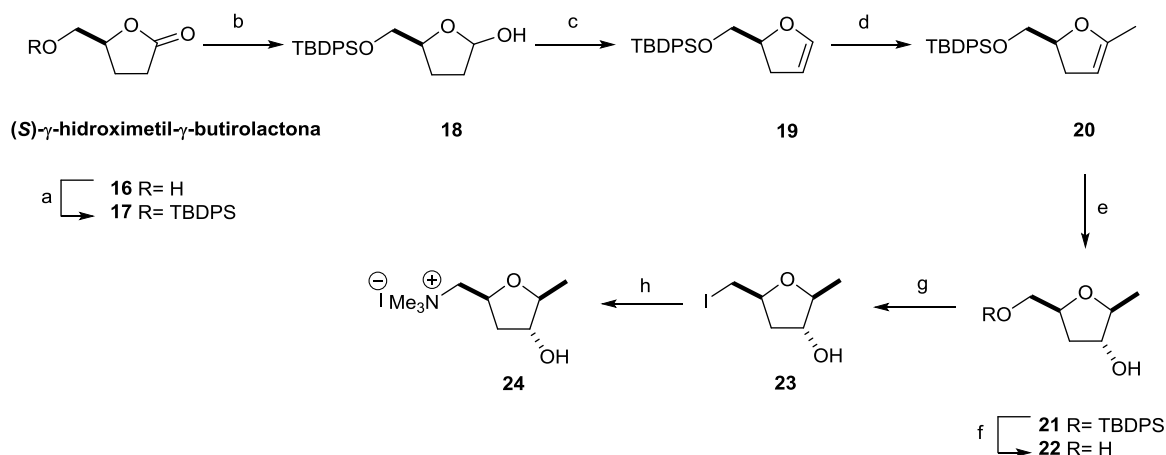


Esquema 3. Formación del epóxido intermediario y síntesis del epímero de la muscarina.

De la misma manera, el grupo de investigación encabezado por John Boukouvalas<sup>21</sup> reportó la síntesis estereoselectiva de la muscarina en ocho pasos en un 20% de rendimiento global. Iniciaron con la conversión de la (S)- $\gamma$ -hidroximetil- $\gamma$ -butirolactona **16** a lactanol **18**. La exposición de **18** con cloruro de mesilo y trietilamina en diclorometano seguido por calentamiento formó la  $\beta$ -eliminación para conducir al dihidrofurano **19**.

21 Boukouvalas, J.; Ioan-Iosif, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2971.

Una de las reacciones que necesitó completa regioselectividad fue la unión del sustituyente metilo en C1. Consecuentemente, se realizó tomando ventaja de la formación del dihidrofurano al someterse a desprotonación en el centro  $\alpha$  vinílico al átomo de oxígeno. Por lo tanto, el tratamiento secuencial de **19** con *t*-BuLi y 10 veces un exceso de yoduro de metilo en presencia de tetrametiletilamina (TMEDA) o hexametilfosforoamida (HMPA) proporcionó **20**. Con el esqueleto de carbono en la posición adecuada, la atención se centró en la hidrólisis de la fracción de éter de vinilo por medio de hidroboración-oxidación con texilborano (ThxBH<sub>2</sub>) en THF como disolvente dando al compuesto **21**. Como se puede observar la hidrólisis se llevó a cabo por la cara contraria al sustituyente en C4. La posterior eliminación del grupo protector TBDPS proporcionó el diol **22** que transformaron en el yoduro **23** bajo calentamiento con yodo y trifetilfosfina en presencia de imidazol. Después aplicaron calentamiento al compuesto **23** con trimetilamina en etanol que finalmente generó la (+) yoduro-muscarina **24** (esquema 4).



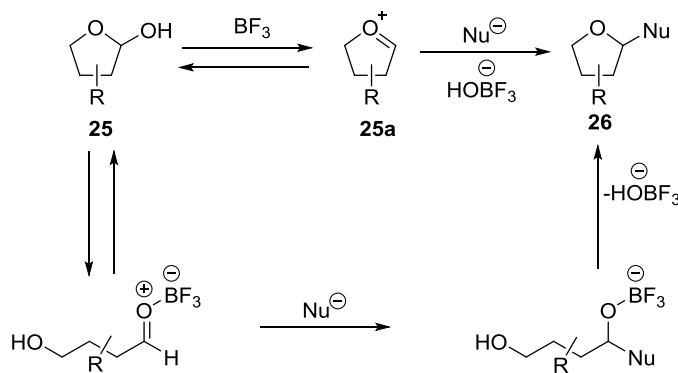
**Esquema 4.** Condiciones de reacción: (a) TBDPSCI, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0° C ta 3 h (86%); (b) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78° C 2 h (95%); (c) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20° a 40° C 2.5 h (77%); (d) *t*-BuLi (2 eq), THF, -78° a 0° C 45 min, después TMEDA (2 equiv) o HMPA (1 eq), 10 min, después MeI (10 equiv), ta, 12 h (85%); (e) ThxBH<sub>2</sub> (2 equiv), THF, 0° C, 16 h, después una solución acuosa 3N de NaOH/solución acuosa 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ta, 6 h (59%); (f) TBAF, THF, 0° C ta, 2 h (93%); (g) Ph<sub>3</sub>P (1.5 equiv), I<sub>2</sub> (1.4 equiv), imidazol (3 equiv), PhMe, 70° C, 3 h (74%); (h) Me<sub>3</sub>N, EtOH, reflujo, 3 h (92%).

## 4.2 Sustitución nucleofílica en la posición anomérica vía la formación de ion oxocarbenio

### Modelo de Reissing

Actualmente la síntesis diastereoselectiva está recibiendo mucha atención debido a que los derivados de los tetrahidrofuranos sustituidos son importantes intermediarios sintéticos.

En el año 2000 Ulrich Reissing y Andreas Schmitt<sup>22</sup> propusieron el primer modelo para explicar las reacciones de sustitución nucleofílica promovida por ácidos de Lewis que se basa en el ataque nucleofílico sobre un ion oxocarbenio. Aunque este modelo se ha utilizado en algunos casos, no explica la sustitución nucleofílica en el centro anomérico de los acetales de hidratos de carbono (esquema 5).



Esquema 5. Intermediarios de un mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$  en la formación de un ion oxocarbenio cíclico de cinco miembros.

### Modelo de Woerpel

Uno de los pasos claves en nuestra síntesis será la introducción del grupo metilo al furano mediante una reacción de alilación sobre un ion oxocarbenio. En este sentido, Woerpel propuso un modelo que se conoce como el modelo de ataque interno. Postula que: a) la sustitución nucleofílica en la posición anomérica ocurre vía un mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$ , b) el ataque

22 Schmitt, A.; Reißig, H.-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 23, 3893.

nucleofílico tiene lugar preferentemente en la cara interna de un ion oxocarbenio de un anillo de cinco miembros que tiene una conformación estable de sobre<sup>23,24</sup> (figura 3).

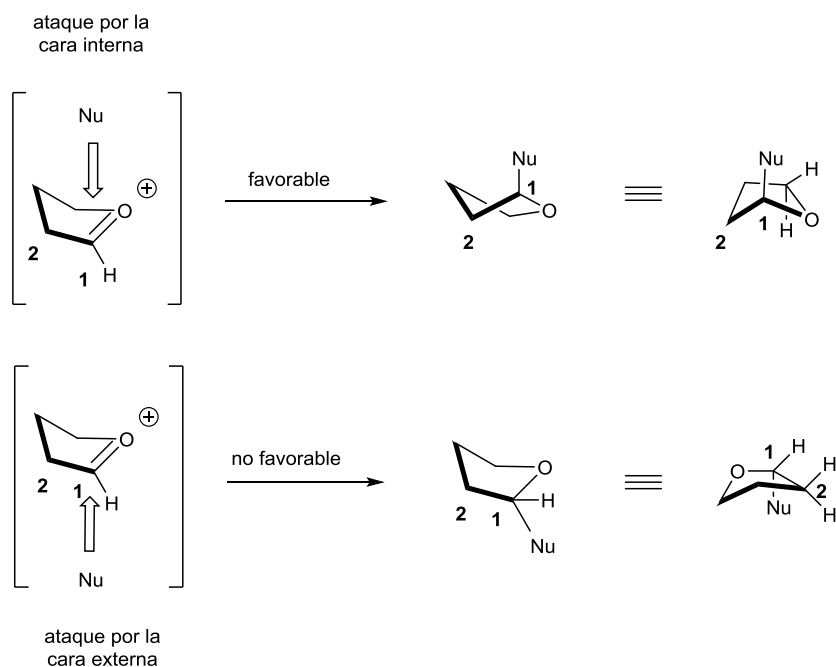


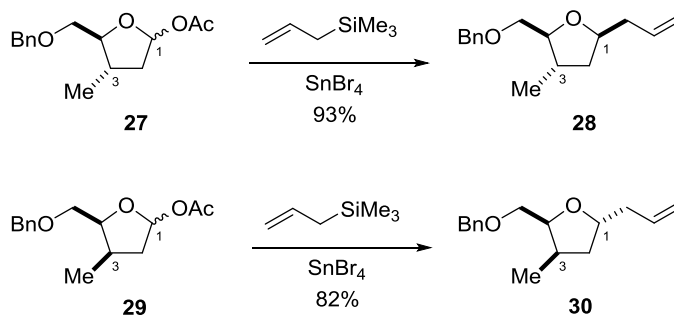
Figura 3. Modelo estereoquímico de Woerpel del ataque nucleofílico sobre el ion oxocarbenio de cinco miembros.

Woerpel y colaboradores describieron la adición de un nucleófilo al doble enlace de un ion oxocarbenio con sustituyentes en C3 y C4. Propusieron este modelo con base en un estudio sistemático de la reacción de adición nucleofílica sobre iones oxocarbenio de furanos con alil trimetilsilano.<sup>24</sup> La adición es estereoselectiva, y la estereoquímica depende de la naturaleza del sustituyente, principalmente el de la posición 3 y 4: si es alquilo, la adición será *trans* (esquema 6), y si es alcoxilo o aciloxilo, la adición será *cis* (esquema 7).

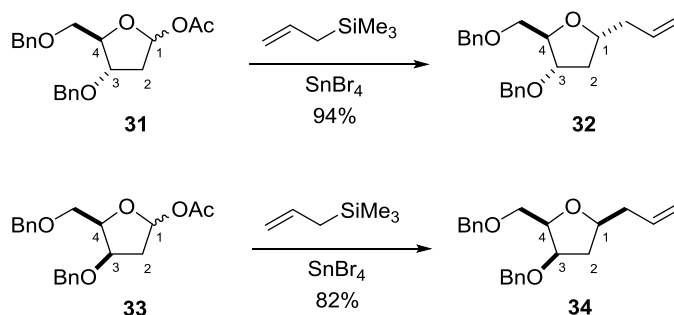
Concluyendo que es el sustituyente en C3 el causante de dirigir la estereoquímica de la reacción.

23 Luis Hernandez-Garcia.; Leticia Quintero.; Herbert Höpfl.; Martha Sosa.; Fernando Sartillo-Piscil. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 139.

24 Catharine, H.; Larsen, Brian H.; Ridgway, Jared T.; Shaw, K. A. Woerpel. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208.

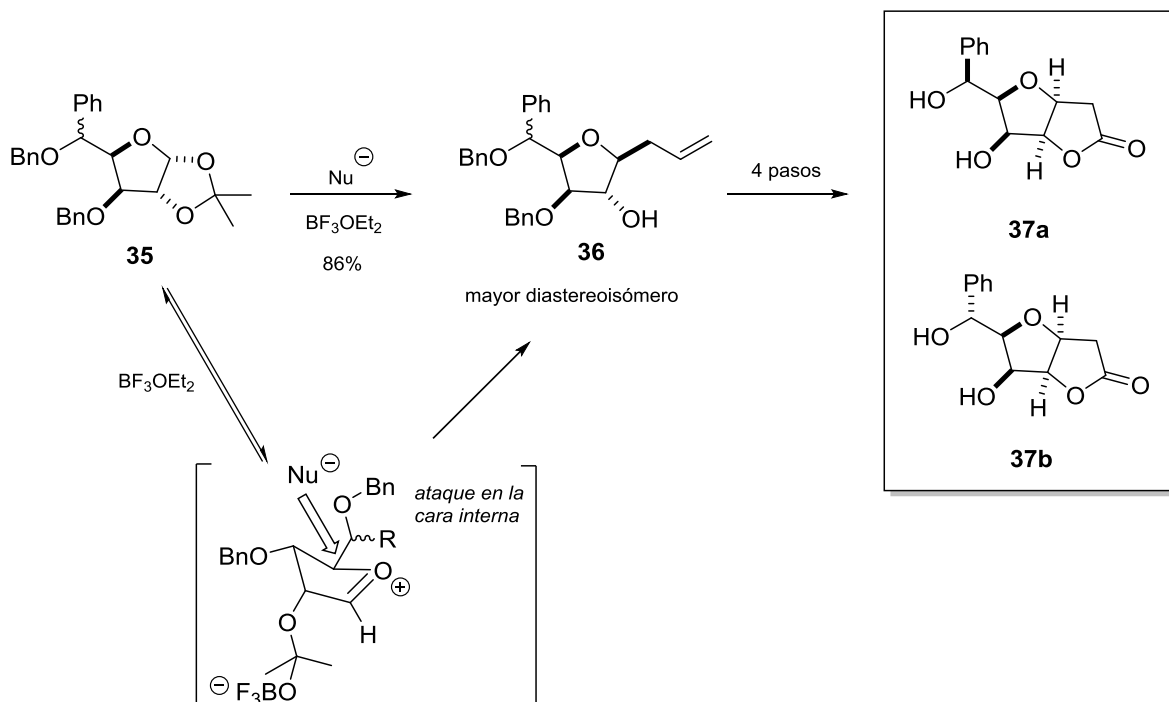


**Esquema 6.** Influencia del sustituyente alquilo en la posición 3 que determina que el producto sea *trans*.



**Esquema 7.** Influencia del sustituyente alcoxi en la posición 3 que determina que el producto sea *cis*.

Continuando con las ventajas que ofrece este modelo, Sartillo-Piscil y colaboradores realizaron la síntesis de los diastereoisómeros de la goniofufurona<sup>25</sup> **37a** y **37b**. A partir de la generación del ion oxocarbenio efectuaron una reacción de sustitución nucleofílica en la posición anomérica del derivado de la 1,2-O-iso-propiliden- $\alpha$ -D-xilofuranosa **35**. Debido al ataque nucleofílico estereoselectivo sobre el ion oxocarbenio se generó el diastereoisómero mayoritario **36** (esquema 8).



Esquema 8. Sustitución nucleofílica en la 1,2-*O*-iso-propiliden-*D*-xilofuranosa para la síntesis de los diastereoisómeros de la goniofufurona.

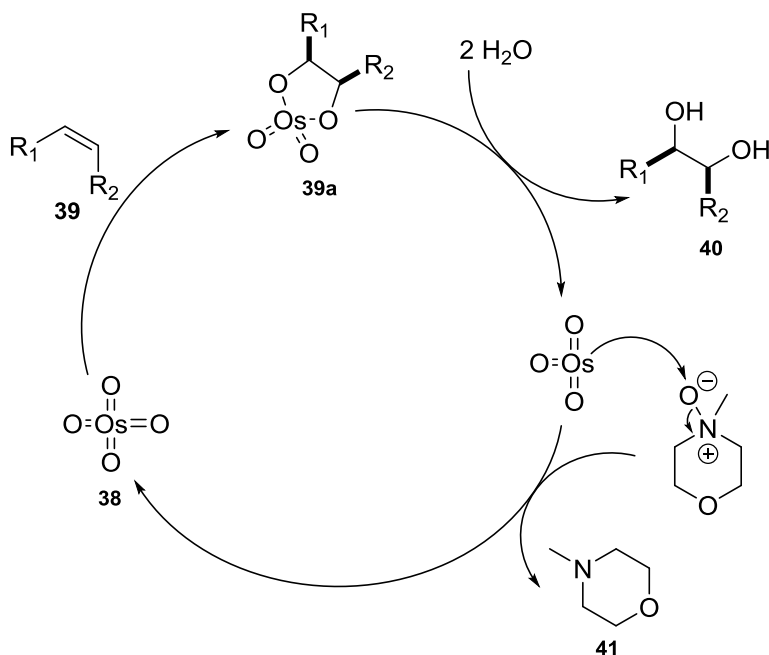
### 4.3 Dihidroxlación (Oxidación de alquenos)-ruptura oxidativa

#### Dihidroxlación Upjohn

La clásica reacción de Upjohn, ha sido una metodología ampliamente utilizada en la dihidroxilación estereoselectiva de alquenos para proporcionar dioles vecinales *cis*,<sup>26</sup> a través del uso de tetraóxido de osmio ( $\text{OsO}_4$ ) como catalizador y un oxidante como la *N*-metil morfolina-*N*-óxido (*N*-MO).

Generalmente, el mecanismo de esta reacción ocurre mediante la formación de un ciclo catalítico, el paso clave es la cicloadición del  $\text{OsO}_4$  al doble enlace (esquema 9). La formación de los grupos hidroxilos procede por la hidrólisis del estado de transición cíclico del tetraóxido de osmio. Después el tetraóxido de osmio se regenera por la acción de la *N*-MO.

26 Marlito, J.; Antunes, C. *Catalysis Communications* 2001, 2, 225.



Esquema 9. Ciclo catalítico del  $\text{OsO}_4$  para la formación de dioles vecinales partiendo de olefinas.

### Oxidación Lemieux-Johnson

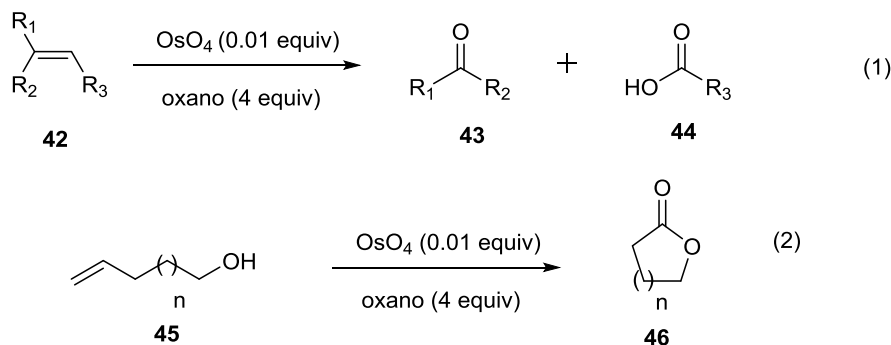
La escisión de olefinas es una de las reacciones primordiales en el desarrollo de la química orgánica y se lleva a cabo principalmente mediante un proceso oxidativo. Alternativamente, la reacción Lemieux-Johnson<sup>27</sup> y sus variantes son ampliamente utilizadas para la ruptura oxidativa de 1,2-dioles y puede ser acoplado a la dihidroxilación de olefinas con Os, Mn, Ru, W y óxidos.<sup>28</sup>

Muchas vías oxidativas que se discuten se pueden resumir en dos metodologías principales: a) La transformación de olefinas en 1,2-dioles seguido de la división con  $\text{NaIO}_4$  u otro agente oxidante y b) la ozonólisis, en la que la olefina se fragmenta directamente en una variedad de productos funcionalizados dependiendo de la condiciones.<sup>28</sup>

27 Pappo, R.; Allen, D. S.; Jr.; Lemieux, R. U.; William, S. J. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478.

28 Benjamin, R. T.; Radha, S. N.; Babak, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3824.

Babak Borhan<sup>29</sup> y colaboradores en el año 2006 propusieron una metodología que permitió el acceso directo de lactonas por medio de la escisión oxidativa de alcoholes con tetraóxido de osmio (esquema 10, Ec. 2).



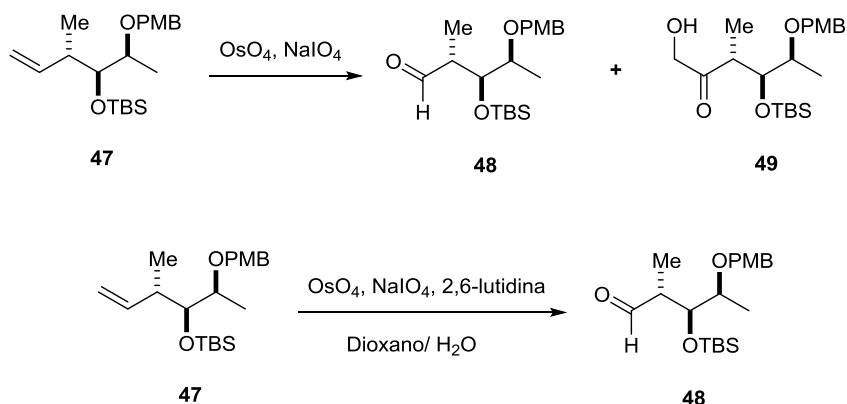
Esquema 10. Escisión oxidativa mediada por osmio / lactonización oxidativa.

El grupo de investigación de Zhendong Jin intentó convertir un doble enlace en presencia del grupo protector parametoxibencilo a un aldehído<sup>30</sup> por ozonólisis. En vista de que no lograron obtener resultados satisfactorios aplicaron el protocolo de reacción con OsO<sub>4</sub> y NaIO<sub>4</sub>. Observaron que bajo estas condiciones, la formación de una α-hidroxicetona **49** se hizo presente en un rendimiento alrededor del 30%, presumiblemente formado a través de la oxidación del intermedio dihidroxilado.

Este resultado los condujo a experimentar varias estrategias de reacción que les ofreciera las condiciones óptimas para la oxidación del alqueno inhibiendo la formación de la cetona. Para su beneficio, encontraron que 2 equivalentes de 2,6-lutidina suprimían eficazmente la formación un tercer compuesto **49** (esquema 11).

29 Whitehead, D. C.; Travis, B. R.; Borhan, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3797.

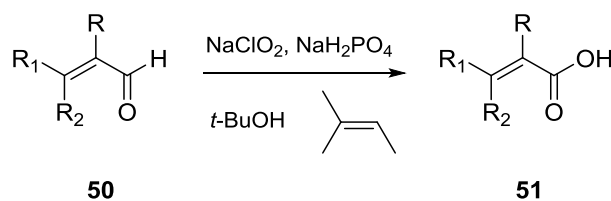
30 Yu, W.; Mei, Y.; Kang, Y.; Hua, Z.; Jin, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3217.



Esquema 11. Condiciones de oxidación e inhibición de la  $\alpha$ -hidroxicetona.

### Oxidación de Pinnick

En el año 1973 Lindgren fue el primero en aplicar clorito de sodio ( $\text{NaClO}_2$ ) en combinación con ácido hipocloroso ( $\text{HClO}$ ) para convertir vainillina en su correspondiente ácido carboxílico. Años más tarde, H.W. Pinnick mostró que el sistema  $\text{NaClO}_2$  en presencia de 2-metil-2-buteno era generalmente aplicable a la oxidación para una amplia gama de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (50) sin afectar a cualquiera de los dobles enlaces presentes.<sup>31</sup> El aldehído se disolvió en *tert*-butanol seguido por la adición de fosfato ácido de sodio ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) como tampón y clorito de sodio ( $\text{NaClO}_2$ ) a temperatura ambiente obteniendo como productos a ácidos carboxílico  $\alpha,\beta$ -insaturados 51 (esquema 12).

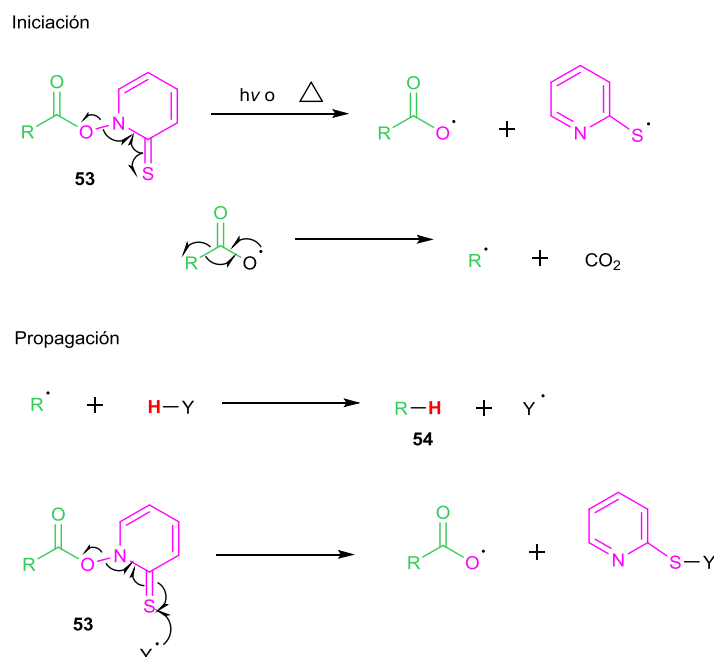


Esquema 12. Esquema general de la oxidación de Pinnick.



hipofosforoso y tris (trimetil silil) metano. Sin embargo, publicaciones recientes han informado sobre la utilidad de cloroformo como donador de H.<sup>35</sup>

Este mecanismo de reacción involucra una ruptura homolítica, generalmente iniciada por la luz o el calor, lo que lleva a un radical 2-piridiltiil y un radical aciloxilo (etapa de iniciación). El radical alquilo, generado por descarboxilación radicalaria reacciona con una especie de captura de radicales H-Y (propagación), el resultado es la formación de un enlace R-H y un nuevo grupo funcional. El radical Y' ataca al átomo de azufre del éster tiohidroxámico, dando como resultado la formación de un enlace S-Y (esquema 14).

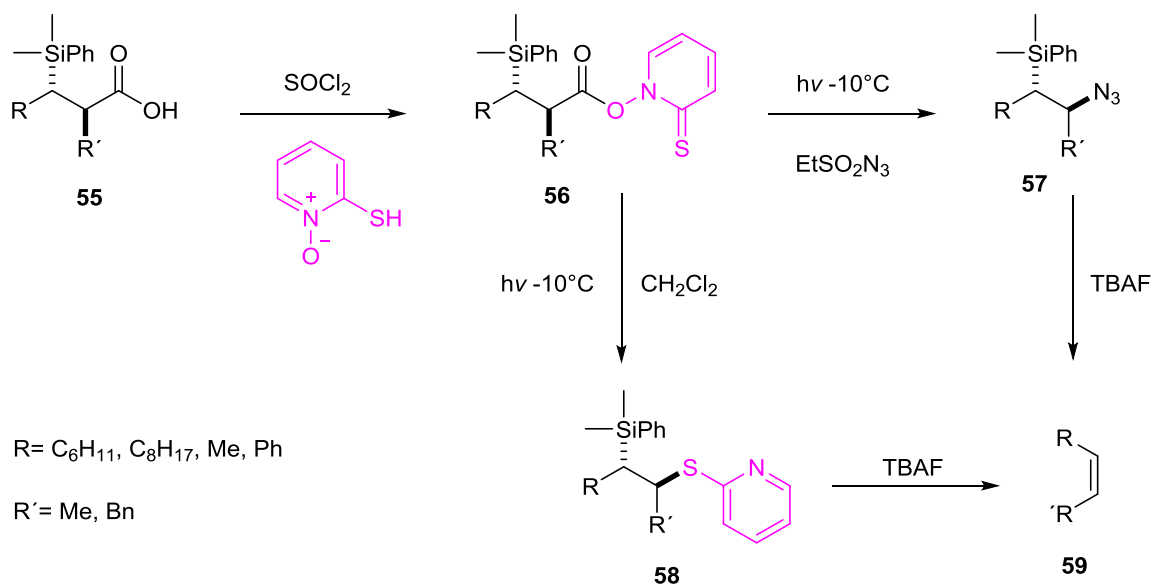


**Esquema 14.** Mecanismo general para la generación y la captura de los radicales tiohidroxámicos derivados de éster.

Utilizando esta metodología el grupo de investigación de Ned A. Porter<sup>34</sup> realizó varios intentos para llegar a la formación de alquenos con la estereoquímica controlada vía la formación de éteres de  $\beta$ -silitiopyridil **56**, alquil-azida **57** o alqueno **59**.

<sup>35</sup> Ko, Eun-Jung.; Savage G. P.; Williams C.M.; Tsanaktsidis, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1944.

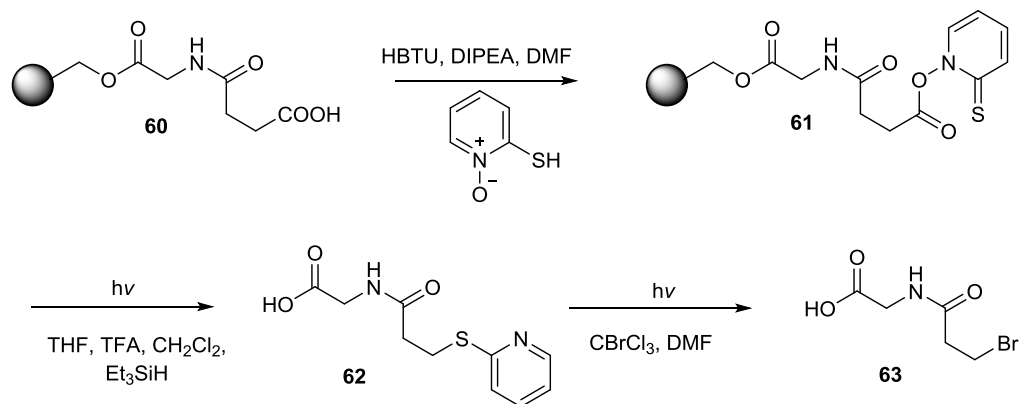
La técnica consistió en la preparación del éster Barton mediante la reacción de ácidos carboxílicos β-sililo activados y apropiadamente sustituidos con la sal sódica de 2-mercaptopiridina (esquema 15).



Esquema 15. Formación de β-sililtiopyridil, azidas alquil o alquenos a partir de ésteres Barton.

En el año 2001 el grupo de investigación de Maurizio Taddei<sup>36</sup> aplicó exitosamente la técnica de síntesis de un éster Barton que sirvió como producto intermediario para la obtención de péptidos el cual prepararon primero sobre una fase sólida. A continuación por irradiación de una lámpara de tungsteno se generó un radical. Finalmente el éster tiohidroxámico se hizo reaccionar con bromotriclorometano ( $\text{CBrCl}_3$ ) para sustituirse por Br como buen grupo saliente (esquema 16).

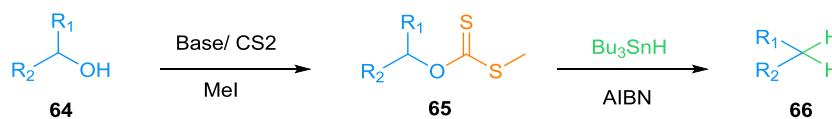
36 Attardi, M. E.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3519.



Esquema 16. Generación del halógeno a partir del ester Barton como intermediario.

#### 4.5 Desoxigenación Barton-McCombie

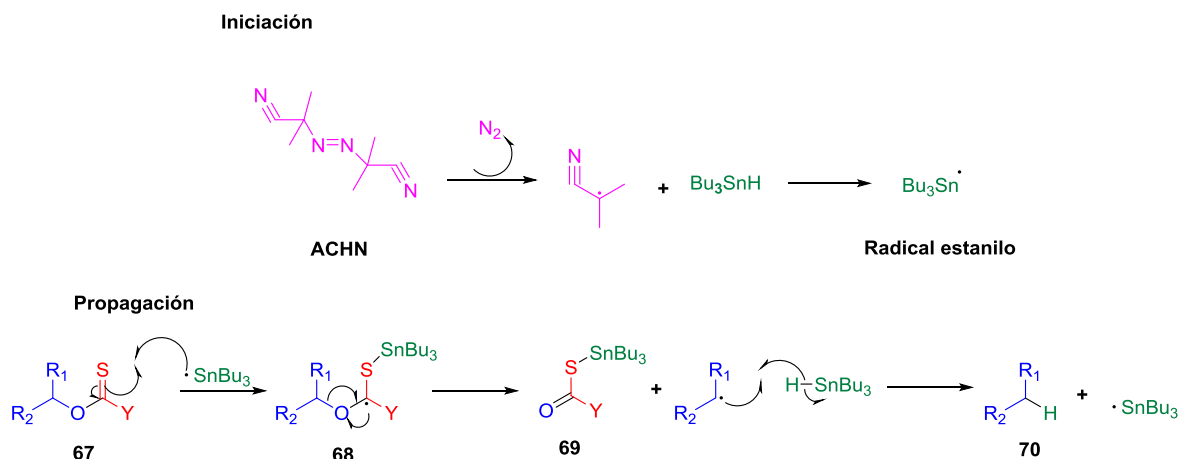
Sir Derek Harold Richard Barton y Stuart W. McCombie fueron los primeros en implementar una metodología para reemplazar el enlace carbono-oxígeno por un enlace carbono-hidrógeno (esquema 17).



Esquema 17. Reacción general de desoxigenación de Barton-McCombie.

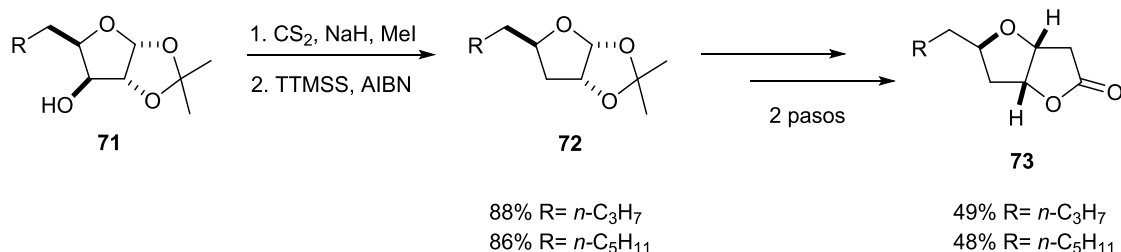
Normalmente se inicia la reacción cuando el iniciador radicalario (AIBN) abstrae el hidrógeno del hidruro de tributilestaño ( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ ) que realiza la función de agente reductor y propagador. La reacción radicalaria comienza con la transformación del alcohol en un xantato, aunque existen reportes en los que la desoxigenación ocurre vía tiocarbonatos cíclicos,<sup>37</sup> para generar finalmente el producto desoxigenado (esquema 18).

<sup>37</sup> Crich, D.; Quintero, L. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1413.



**Esquema 18.** Mecanismo general de la reacción de desoxigenación de Barton McCombie.

Por otro lado Sartillo-Piscil y colaboradores desarrollaron una síntesis de lactonas de Hagen que comenzó con una desoxigenación de un derivado de la 1,2-*O*-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilofuranosa haciendo uso del método de desoxigenación de Barton-McCombie. Es importante destacar que el uso tóxico del  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  se sustituyó por el empleo de tris(trimetilsilil) silano TTMSS mostrando un incremento en el rendimiento del 26% (esquema 19).<sup>38</sup>



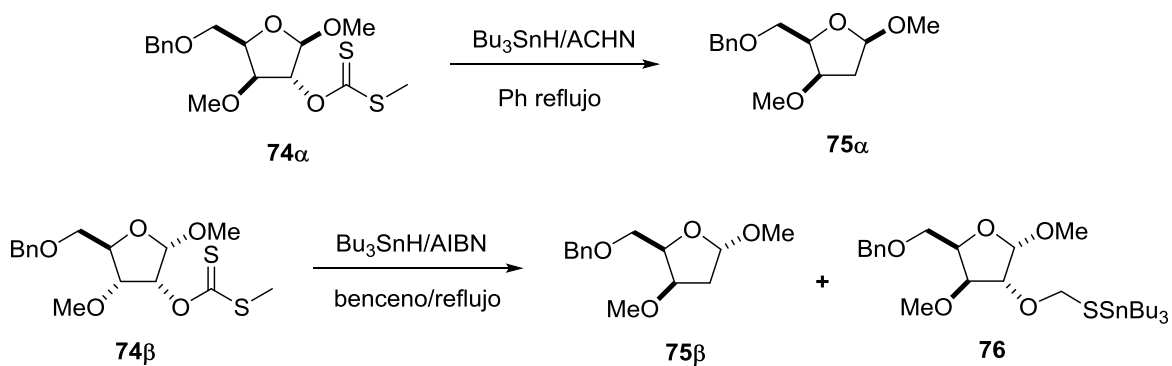
**Esquema 19.** Preparación de los productos desoxigenados para la síntesis de lactonas de Hagen.

Posteriormente Sánchez-Eleuterio y Sartillo-Piscil<sup>39</sup> profundizaron en el estudio mecanístico de la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie. Ellos encontraron que la desoxigenación vía xantatos se ve favorecida cuando presenta en la posición  $\beta$  uno o más grupos alcoxilo orientados en la posición *trans*. En contraste, cuando los xantatos que

38 Evelyn Paz-Morales, E.; Melendres, R.; Sartillo-Piscil, F. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1123.

39 Sánchez-Eleuterio, A.; Quintero L.; Sartillo-Piscil F. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5466.

presentan los correspondientes alcoxilos en posición *cis* observaron la formación del compuesto desoxigenado y de un hemitioacetal (esquema 20).



Esquema 20. Reacción de desoxigenación de Barton-McCombie sobre derivados de la xilofuranosa **74αβ**.

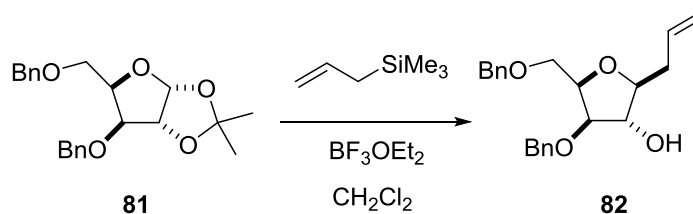
## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

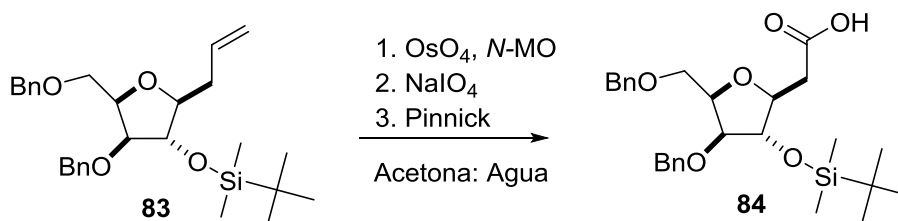
Desarrollar una nueva metodología sintética para la obtención de la L-(+)-muscarina a partir de derivados de diacetona D-glucosa.

### OBJETIVOS PARTICULARES

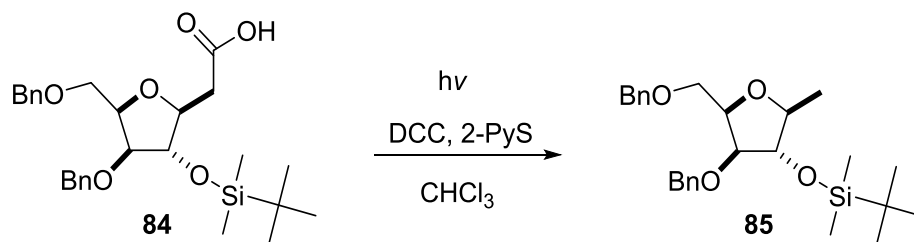
- a) Llevar a cabo la síntesis estereoselectiva del compuesto **82** mediante una reacción de alilación estereoselectiva en la posición anomérica.



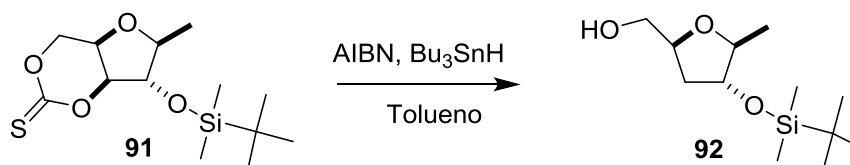
- b) Realizar la síntesis del ácido carboxílico **84** mediante una reacción *in situ* de dihidroxilación-deshomologación-oxidación a partir del compuesto **83**.



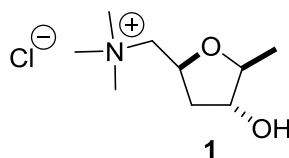
- c) Realizar la descarboxilación del ácido **84** a través de una reacción de éster Barton para la formación de un enlace C-H y obtener de esta manera la estereoquímica adecuada del grupo alquilo en C2.



- d) Realizar la desoxigenación del grupo hidroxilo en C4 del compuesto **91** vía radicales libres.



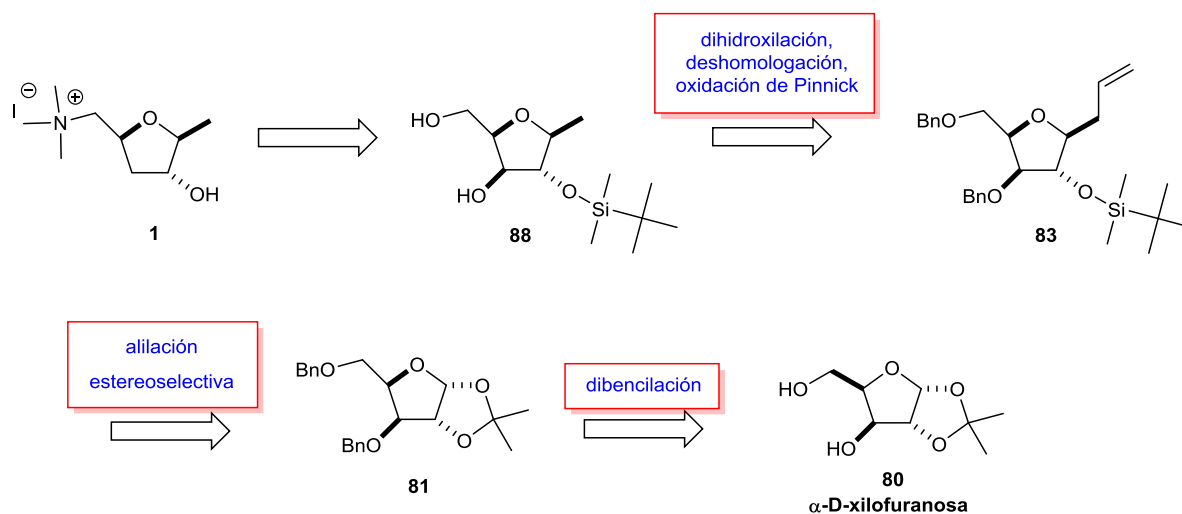
- e) Obtención de la muscarina mediante una reacción de sustitución sobre un grupo hidroxilo primario activado.



## PLAN RETROSINTÉTICO

Para lograr nuestros objetivos, se diseñó el siguiente plan retrosintético de la L-(+)-muscarina **1** utilizando como sustrato la  $\alpha$ -D-xilofuranosa **80**. La L-(+)-muscarina **1** se obtendría a partir de una desoxigenación y una sustitución realizada sobre el compuesto **88** que permitiría la formación de la sal de amina. El compuesto **88** se generaría mediante una secuencia de tres reacciones (Lemieux-Johnson y descarboxilación sobre el grupo alilo), así como la desprotección de los grupos hidroxilos.

Al compuesto **83** se accederá a partir de una reacción de alilación estereoselectiva en la posición anomérica del compuesto **81** así como la protección del grupo hidroxilo. Este compuesto se obtendrá mediante la protección de los grupos hidroxilos de la xilofuranosa **80** (esquema 21).

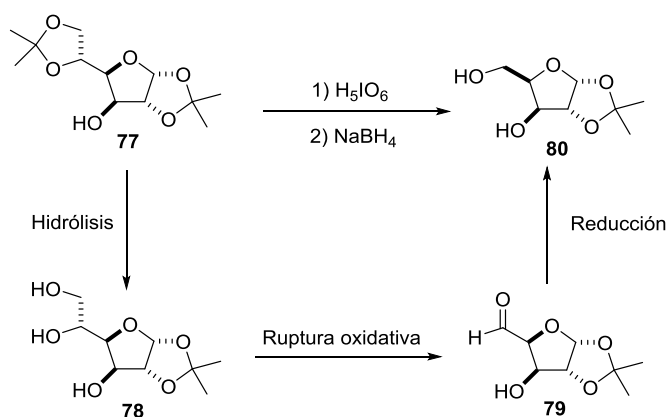


Esquema 21. Mapa retrosintético para la obtención de la muscarina **1**.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Síntesis de la 1,2-O-isopropiliden $\alpha$ -D-xilofuranosa a partir de la 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa

La síntesis de la isopropiliden  $\alpha$ -D-xilofuranosa **80** se llevó a cabo a partir de la DAG **77**. Se realizó la funcionalización del grupo cetálico presente en C5-C6 al realizar la reacción con ácido peryódico ( $H_5IO_6$ ) en acetato de etilo seco. Esta reacción ocurre mediante la hidrólisis del cetal (**78**), seguido de la ruptura oxidativa del enlace C5-C6 para generar el aldehído correspondiente **79**. Una vez obtenido el aldehído se prosiguió a tratarlo con borohidruro de sodio ( $NaBH_4$ ) como agente reductor y una mezcla de EtOH- $H_2O$  como disolventes. Este último tratamiento generó al compuesto **80**. Después de su purificación cromatográfica se obtuvo en un 80% de rendimiento, se caracterizó por RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  y se corroboró su estructura con los datos espectroscópicos ya reportados<sup>40</sup> (esquema 22).

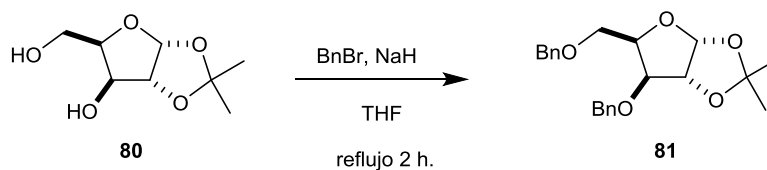


Esquema 22. Síntesis de la  $\alpha$ -D-xilofuranosa **80**.

### Bencilación de los grupos hidroxilo de la 1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilofuranosa

Una vez obtenido la isopropiliden  $\alpha$ -D-xilofuranosa se realizó la protección de los grupos hidroxilos. La protección se realizó con el fin de que estos grupos no interfirieran en las reacciones posteriores. Se trató con bromuro de bencilo (BnBr) e hidruro de sodio (NaH) como base en THF como disolvente. Esta mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2

horas. Estas condiciones permitieron obtener al compuesto dibencilado **81**, que después de su purificación en columna cromatográfica se obtuvo en un rendimiento del 98% (esquema 23).



Esquema 23. Obtención del grupo hidroxilo protegido de la  $\alpha$ -D-xilofuranosa.

Se realizó su caracterización espectroscópica de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se puede observar una señal múltiple que integra para 10 H, en la región de aromáticos (7.25 ppm) perteneciente a los bencilos, 4 señales dobles con constante de acoplamiento geminal de aproximadamente 12 Hz perteneciente a los hidrógenos bencilícos (figura 4).

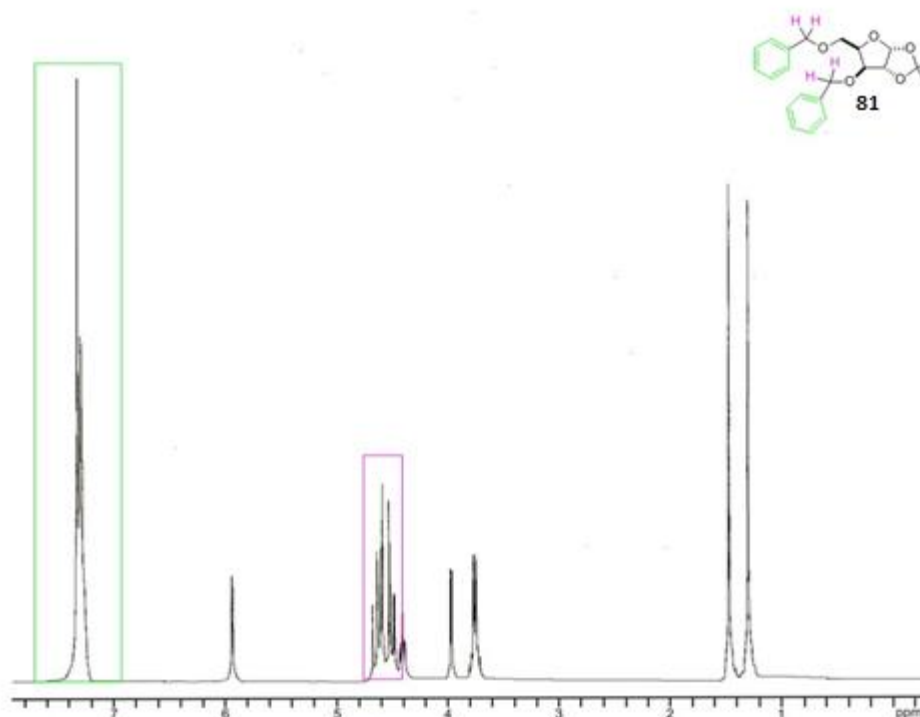
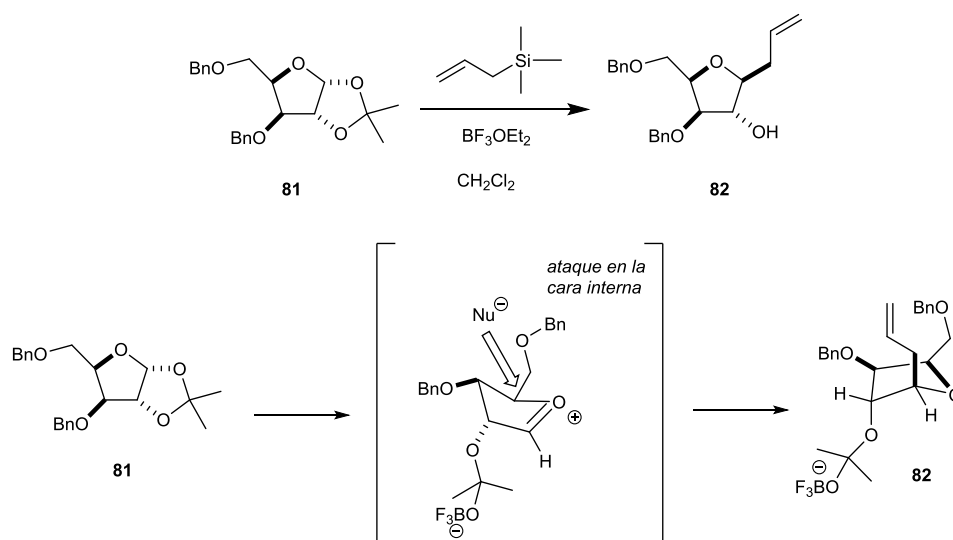


Figura 4. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **81**.

### Alilación estereoselectiva en la posición anomérica de la 3,5-di-O-bencil-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilofuranosa

La síntesis del compuesto **82** se realizó a través de una reacción de sustitución nucleofílica vía la formación de un ion oxocarbenio en la posición anomérica. Conforme a lo reportado previamente por nuestro grupo de investigación<sup>25</sup> y con base en el modelo estereoquímico propuesto por Woerpel, se esperaba una estereoquímica *cis* respecto al sustituyente en C3 (esquema 24). Se hizo reaccionar el compuesto **81** en presencia de un ácido de Lewis ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ), seguido de la adición de alil trimetilsilano en diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) como disolvente. Este procedimiento permitió la formación del compuesto **82**.



**Esquema 24.** Modelo de Woerpel que explica el ataque nucleofílico en la cara interna del ion oxocarbenio y la estereoquímica de la reacción.

El análisis del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción mostró principalmente un producto en una proporción superior al 90%. Después de la purificación por cromatografía en columna se recuperó un solo compuesto. Como lo predice el modelo de Woerpel, el producto obtenido (compuesto **82**) presentó una estereoquímica *cis* del grupo alilo respecto al O-bencilo en C3. El compuesto **82** se obtuvo como un jarabe amarillo en un rendimiento del 86%.

El análisis del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  confirmó la existencia del grupo alilo. En 5.86 ppm muestra una señal múltiple perteneciente al hidrógeno vinílico, a 5.15 ppm aparece una señal múltiple que integra para dos hidrógenos y que corresponde a los dos hidrógenos vinílicos terminales. De la misma forma se puede observar a 2.42 ppm una señal múltiple que integra para dos hidrógenos alílicos (figura 5).

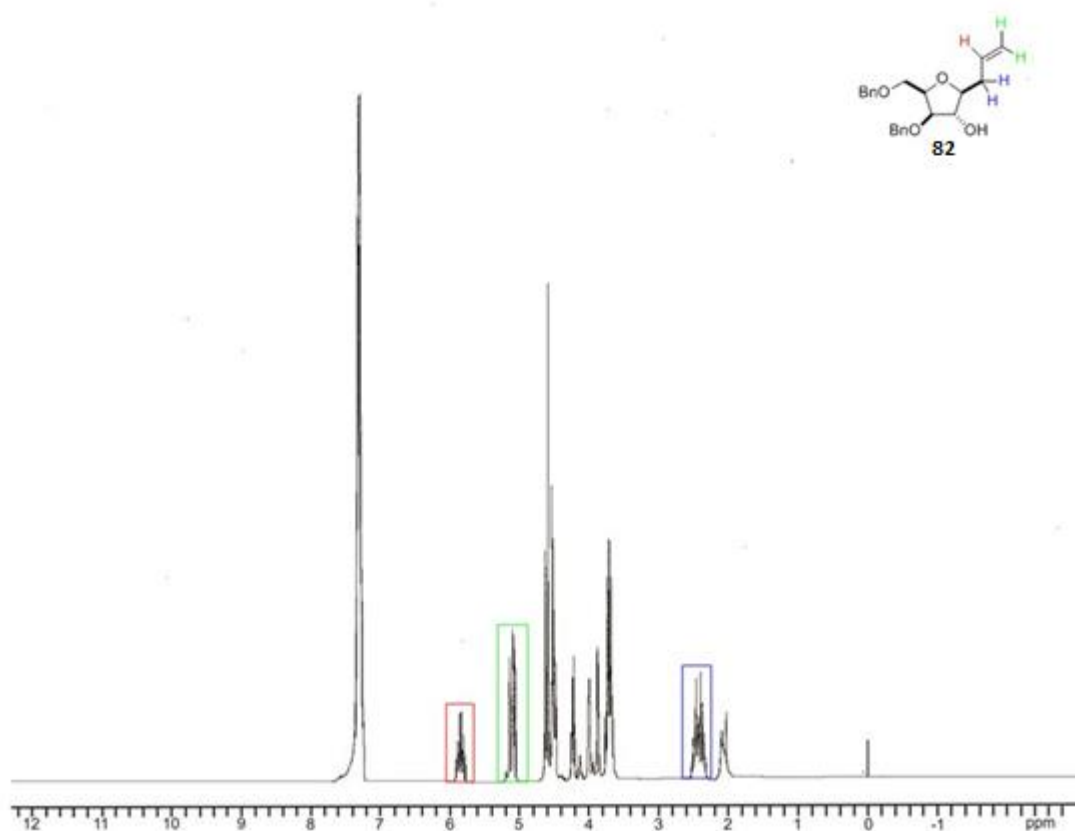


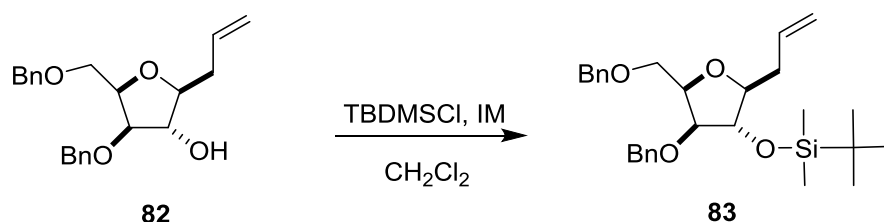
Figura 5. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **82**.

### Protección del grupo hidroxilo de la (1S)-1-alil-3,5-di-O-bencil-1-desoxi-D-xilofuranosa

Una vez realizada la alilación en posición anomérica con la estereoquímica deseada (**82**), se realizó la protección del grupo hidroxilo en C2 para la formación de un sililéter **83**. Con la finalidad de evitar una posible oxidación cuando se efectuara la formación del ácido carboxílico (condiciones oxidativas) y para evitar que interfiriera con la desoxigenación en

la posición C3. La protección se realizó con un silano y no con un grupo bencilo para evitar la desprotección de los grupos hidroxilos de C3 y C5 cuando se desbencilara.

Por lo cual se desarrolló la reacción con cloruro de *tert*-butildimetil silano (TBDMSi) como grupo protector e imidazol (esquema 25) que cumple la función de una base no nucleofílica para neutralizar la formación del ácido clorhídrico (HCl) que se genera en la reacción. El compuesto **83** se obtuvo como un líquido amarillo en un rendimiento superior al 90%.



Esquema 25. Protección del grupo hidroxilo en C2.

El compuesto **83** se purificó en una columna cromatográfica utilizando gel de sílice, la formación del producto se corroboró mediante RMN de <sup>1</sup>H (figura 6). En el espectro se puede observar una señal simple a 0.20 ppm que integra para 6 hidrógenos y que pertenece a los metilo unidos directamente al silicio. También se observa una señal simple a 0.95 ppm que integra para 9 hidrógenos y pertenece a los tres metilos del *tert*-butilo.

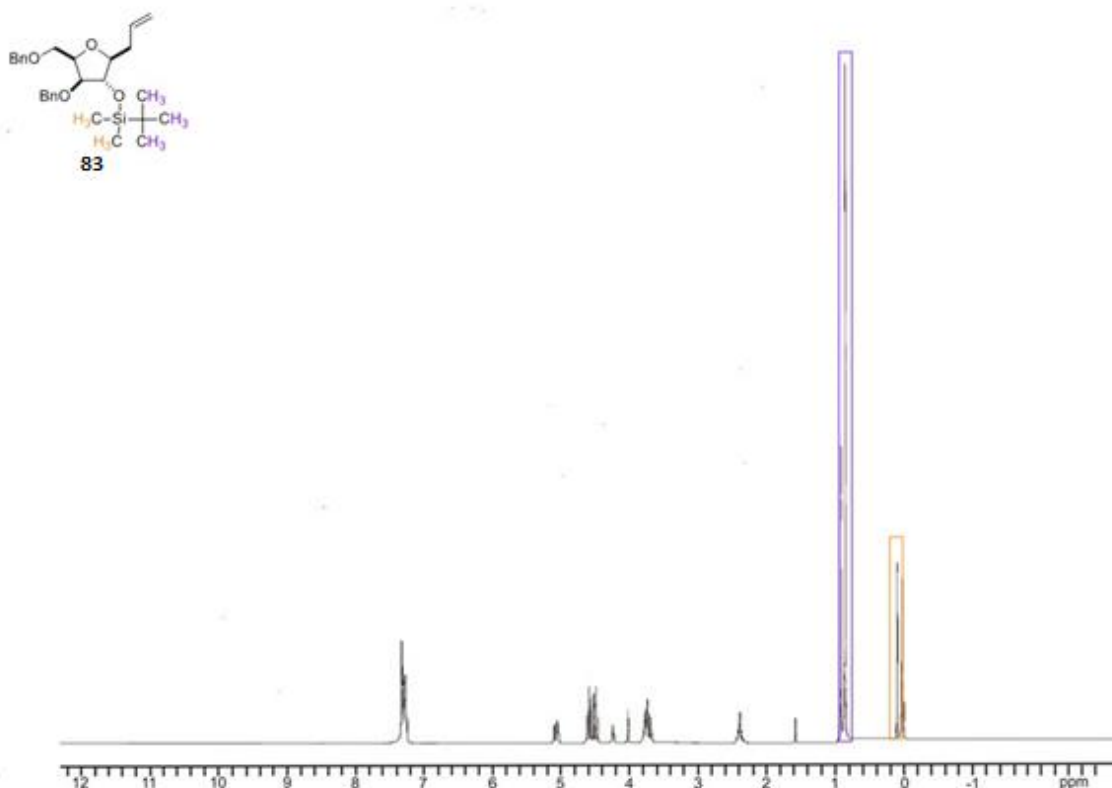


Figura 6. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 83.

En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C (figura 7) se puede observar las señales de los metilos unidos al silicio en -4 ppm, una señal a 18 ppm perteneciente al carbono cuaternario unido a silicio, así como una señal intensa a 26 ppm que pertenecen a los tres metilos del grupo *tert*-butilo, estas señales son muestra inequívoca de la protección del grupo hidroxilo.

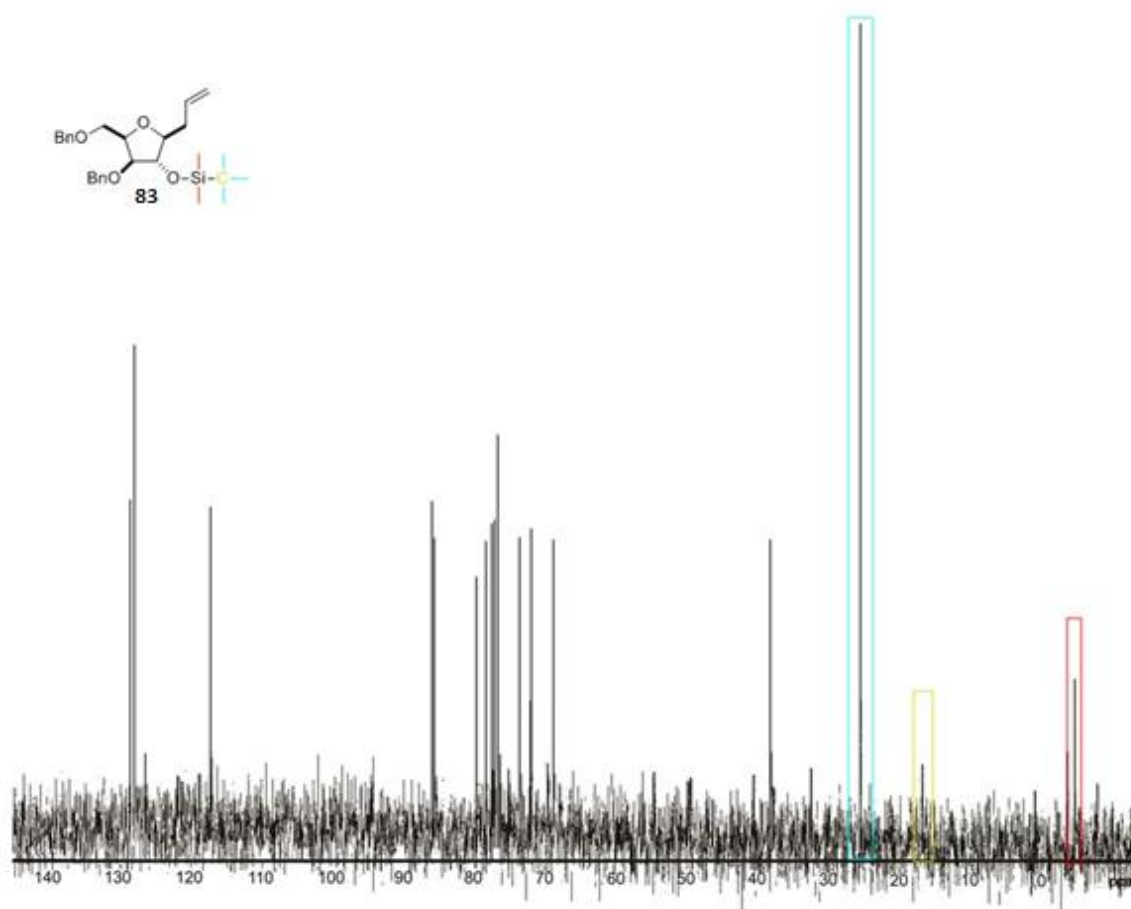


Figura 7. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **83**.

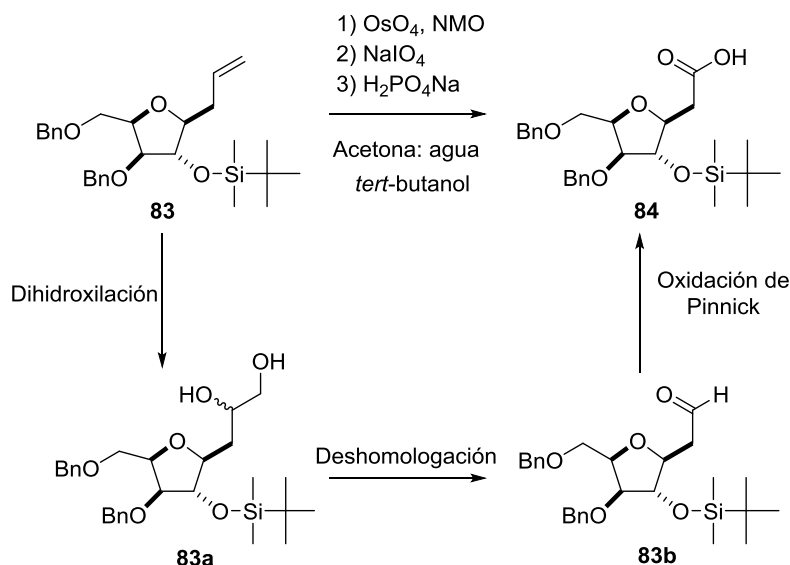
### Reacción de secuencial de hidrólisis-ruptura oxidativa-oxidación (obtención de ácido carboxílico)

#### -Reacción de Lemieux-Johnson-Oxidación de Pinnick.

Una vez llevada a cabo la protección del grupo hidroxilo y obtenido el compuesto **83**, se procedió a funcionalizar el grupo alilo y formar el grupo carboxilo **84** con la pérdida de un átomo de carbono. Para lograrlo se exploraron varios procedimientos, entre los que destacan:

a) Una reacción de dihidroxilación seguida de una deshomologación (oxidación Lemieux-Johnson) hacia el correspondiente aldehído **83b**. La formación del ácido carboxílico **84** se realizó *in-situ* mediante la reacción de oxidación de Pinnick (esquema 26).

Esta metodología consistió en la dihidroxilación del grupo alilo en el compuesto **83** en presencia de tetraóxido de osmio (0.08 equivalentes) y adicionando 2 equivalentes de NMO que participó en regenerar el tetraóxido de osmio. De esta forma se obtuvo una mezcla de diastereoisómeros, la cual fue usada en la siguiente reacción sin purificar. La obtención del compuesto **83a** se siguió por cromatografía en placa fina la cual reveló que después de 1 h se encontraban 2 productos nuevos y se había consumido por completo la materia prima **83**. También se comprobó por RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción. Por tal motivo se realizó la deshomologación del producto dihidroxilado **83a** con peryodato de sodio ( $\text{NaIO}_4$ ) como agente oxidante para la formación del aldehído **83b**. El mecanismo de esta reacción implicó la formación de un intermediario cíclico, que mediante una ruptura oxidativa proporcionó dos fragmentos carbonílicos y ácido yódico. La formación del aldehído **83b** se verificó por cromatografía en placa fina y mediante RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción que presenta una señal simple a 9.72 ppm, correspondiente al aldehído.



Esquema 26. Obtención del ácido carboxílico **84**.

La formación del ácido carboxílico **75** se logró al reaccionar el compuesto **74b** bajo las condiciones de la oxidación de Pinnick con clorito de sodio ( $\text{NaClO}_2$ ) y fosfato ácido de

sodio ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) en una mezcla de *tert*-BuOH-  $\text{H}_2\text{O}$  para garantizar un medio ligeramente ácido. Finalmente el ácido carboxílico **84** se obtuvo después de purificar por cromatografía en columna y usando una mezcla de Hexano: AcOEt como fase móvil. Se obtuvo como jarabe amarillo en un rendimiento del 70% desde el compuesto alilado **83**. La obtención del ácido **84** se comprobó por el análisis del espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . Se puede observar la desaparición de los hidrógenos vinílicos en 5.92 y 5.15 ppm y las señales de los hidrógenos metilénicos  $\alpha$  al carbonilo aparecen como señal múltiple en 2.57 ppm que integra para 2 hidrógenos (figura 8).

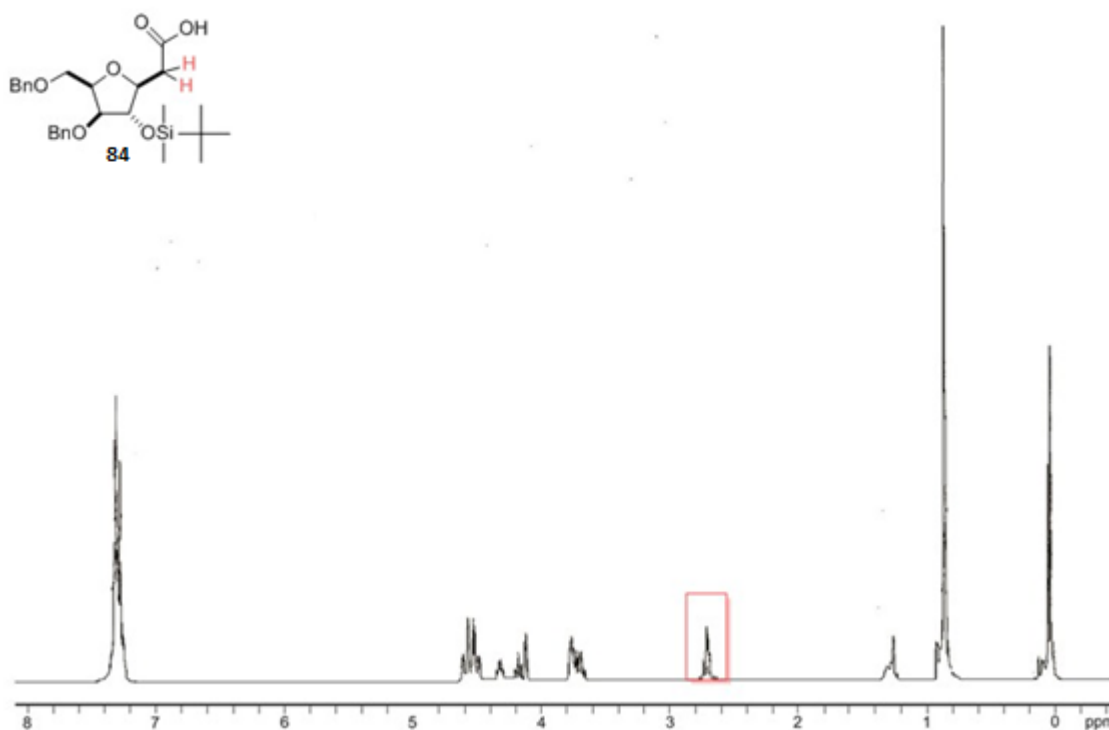


Figura 8. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **84**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (figura 9) se puede verificar la presencia de una señal a 176.5 ppm que pertenece al carbono de carbonilo del ácido carboxílico. Esta señal es referente en la formación del ácido carboxílico.

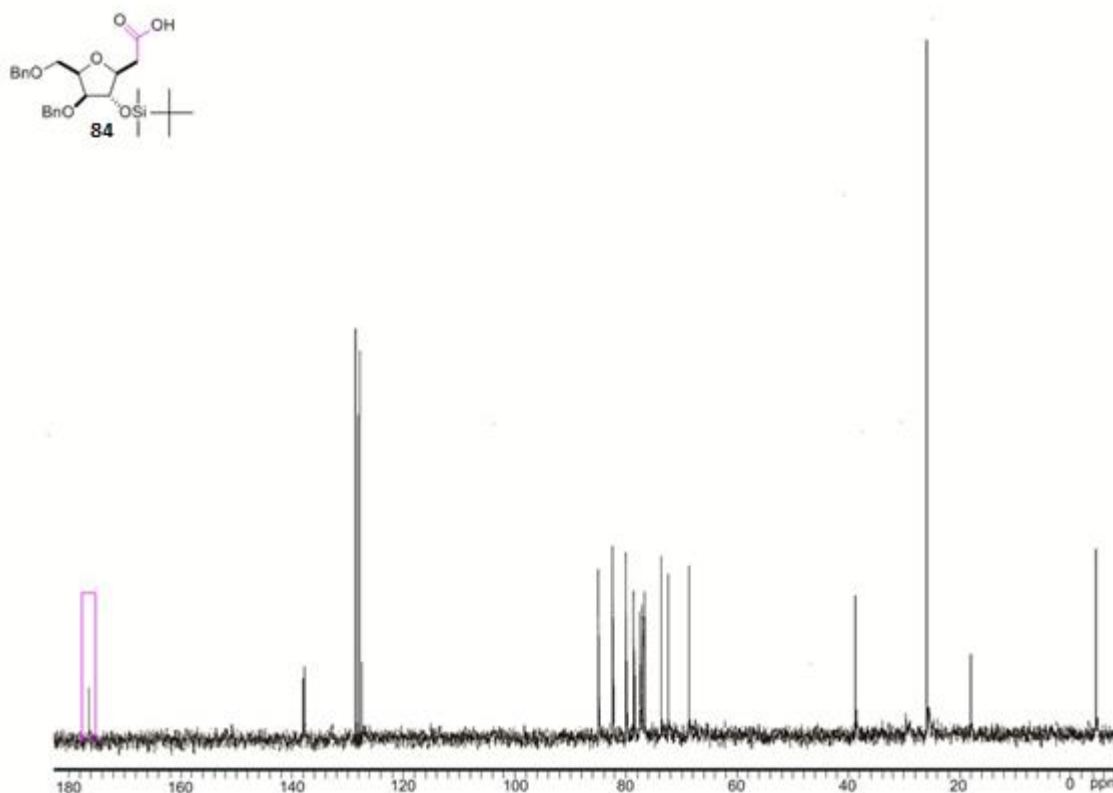


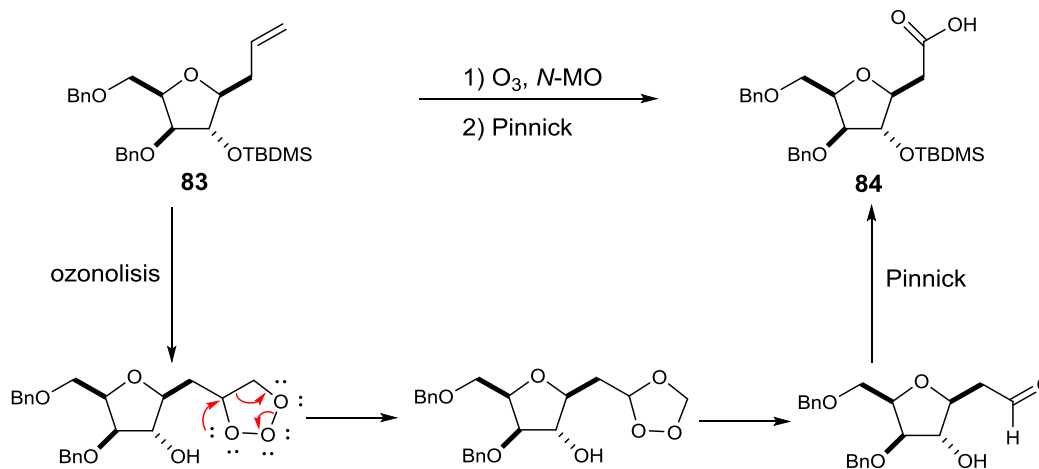
Figura 9. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **84**.

### -Ozonólisis-oxidación

b) Una segunda metodología que experimentamos para la obtención del ácido carboxílico **84** fue a través de la ozonólisis del alilo presente en el compuesto **83** (esquema 27) y la posterior oxidación del ozónido con *N*-MO seguida de la oxidación de Pinnick para la formación del ácido carboxílico.

A una mezcla del compuesto **83** y *N*-MO en diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se pasó una corriente de ozono generado por un ozonificador. La reacción se mantuvo a 0° C por 6 horas, se monitoreó por CCF observándose la desaparición de la materia prima y la formación del aldehído correspondiente **83b** y una pequeña cantidad de ácido carboxílico **84** (esquema 27). Posteriormente se agregó fosfato ácido de sodio (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) y clorito de sodio (NaClO<sub>2</sub>) en una mezcla *tert*-BuOH-H<sub>2</sub>O. Con estas condiciones se logró la transformación total del aldehído **83b** al ácido **84**. Después de la purificación cromatográfica se obtuvo el compuesto puro en un rendimiento del 48%. Los datos espectroscópicos y físicos fueron los

mismos que presentó el compuesto obtenido mediante el método Lemieux-Johnson-Oxidación de Pinnick.



Esquema 27. Mecanismo de reacción para la formación del ácido carboxílico **84** mediante ozonólisis.

c) También se exploró la formación del ácido carboxílico mediante ozonólisis y *N*-MO sobre el compuesto **82** (grupo hidroxilo desprotegido en C2). Esta metodología nos otorgó resultados satisfactorios, aun cuando el grupo hidroxilo en C2 se encontraba sin proteger. Los dos grupos funcionales (hidroxilo y aldehído) se encontraban orientados en posición *trans* en un ciclo de cinco miembros, por esta razón no existía la posibilidad de que se llevara a cabo una ciclación intramolecular. En consecuencia, se agregaron los reactivos necesarios para oxidar el ozónido mediante la reacción de Pinnick y conducir al ácido carboxílico **85**. Este compuesto se obtuvo como un líquido amarillo en un rendimiento del 20%.

Como se puede observar en la siguiente tabla, de los tres métodos empleados, el que genera los mejores resultados (experimento 1) es cuando se aplica la reacción de Lemieux-Johnson seguida de la oxidación de Pinnick. Se puede observar que este método genera al ácido carboxílico **84** en un rendimiento del 70 % en comparación con los otros métodos (experimento 2 y 3) que generan rendimientos del 40 y 20 % respectivamente (tabla 1).

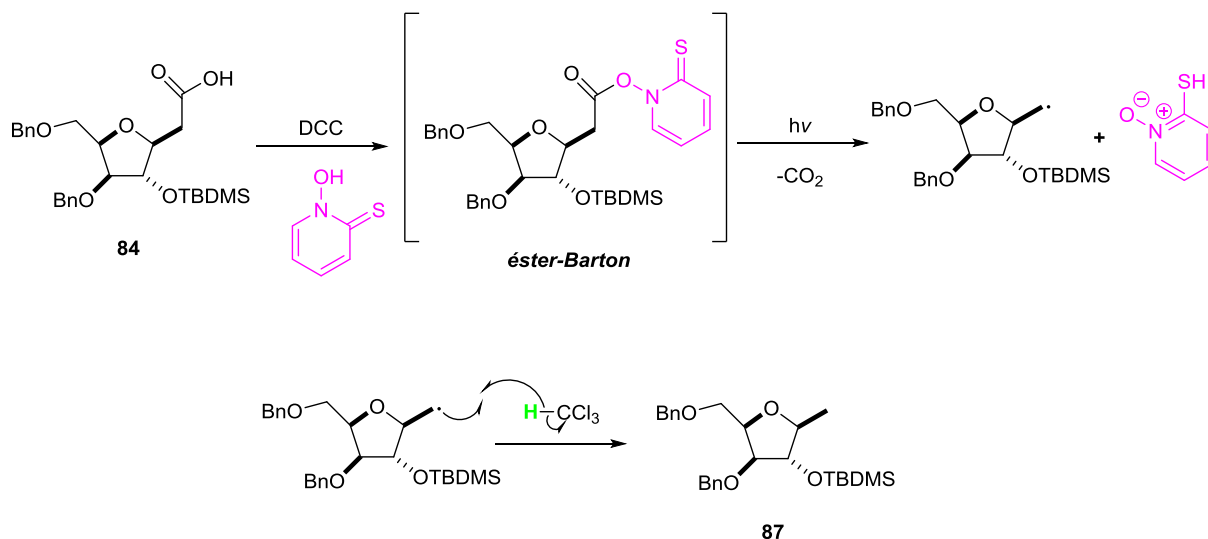
Experimento	Sustrato	Condiciones de reacción	Disolvente	Tiempo de reacción	Temperatura	Producto	Rendimiento
1	83	Lemieux-Johnson-Pinnick	Acetona: agua	3 h	T. a.	84	70%
2	83	Ozonólisis, NMO-Pinnick	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6 h	0° C	84	48%
3	82	Ozonólisis, NMO-Pinnick	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	48 h	0° C	85	20%

Tabla 1. Condiciones de reacción para la obtención del ácido carboxílico.

### Descarboxilación radicalaria

Una vez obtenido el producto carboxílico **84** nos dimos a la búsqueda de la obtención del compuesto descarboxilado **87**. Se exploraron dos rutas para optimizar las condiciones de reacción.

La primera experimentación, nos condujo a la formación directa del producto descarboxilado, la cual se realizó mediante la formación del éster-Barton. La reacción inicia en presencia de la *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y de 2-mercapto piridina (2-PyS) en cloroformo como disolvente para la formación inmediata del éster-Barton. La propagación de la reacción se llevó a cabo bajo luz emitida por una lámpara de tungsteno. La luz sirve como iniciador de radicales libres actuando sobre el átomo de azufre, generando inmediatamente un radical centrado en el oxígeno carboxílico para liberar posteriormente CO<sub>2</sub> y originar un radical centrado en carbono. El cloroformo utilizado en exceso como disolvente, fungió como la especie reductora (H<sup>•</sup>) y propagadora de la reacción para dar por concluida la reacción y generar el compuesto descarboxilado **87** (esquema 28). Este compuesto se obtuvo en un rendimiento del 50% después de su purificación en columna utilizando gel de sílice.



**Esquema 28.** Mecanismo general de la reacción de éster-Barton.

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  muestra la formación del producto descarboxilado por este método. Se puede observar la desaparición de una señal múltiple a 2.1 ppm que integraba para 2H y que pertenecían al grupo metilénico alfa al carbonilo, en su lugar aparece una señal doble a 1.13 ppm con una constante de acoplamiento a tres enlaces ( $^3J_{\text{CH}_3-\text{CH}}$ ) de 6.3 Hz, esta señal es evidencia de la formación del grupo metilo (figura 10).

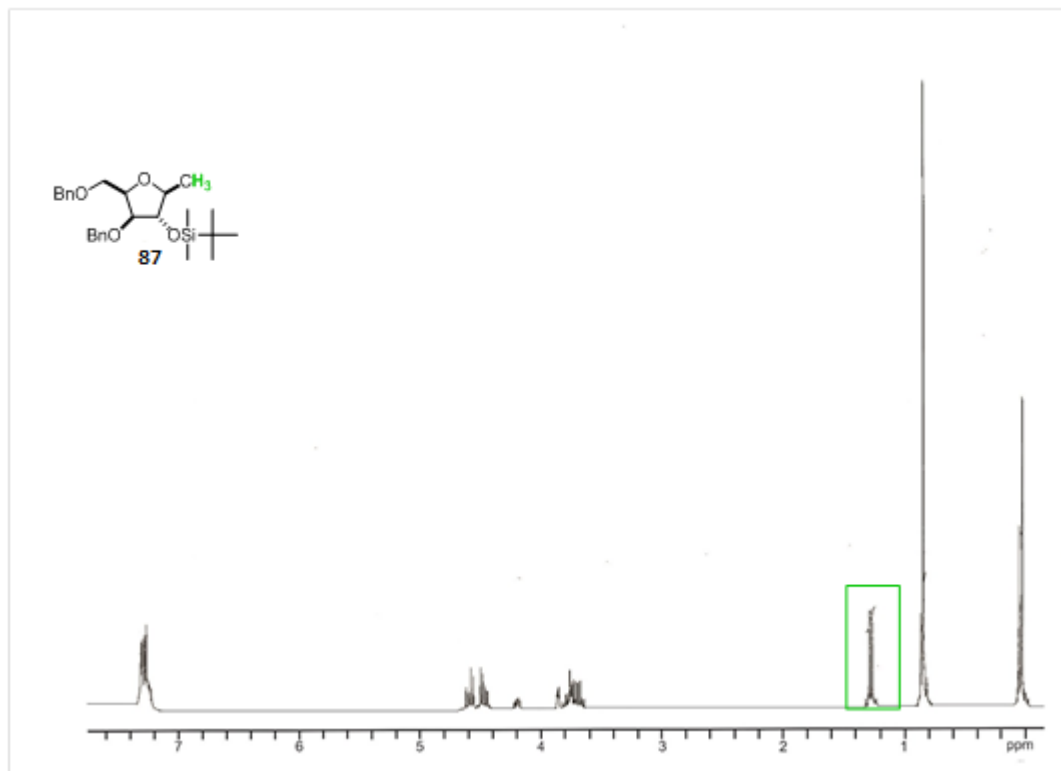


Figura 10. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **87**.

Para asegurar que el compuesto había sufrido una descarboxilación, el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  nos muestra la desaparición de una señal a 38.5 ppm perteneciente al metileno, en su lugar se puede apreciar la señal en 19.2 ppm perteneciente al grupo metilo, también se puede observar la desaparición de la señal del carbonilo que aparecía a 176.4 ppm (figura 11).

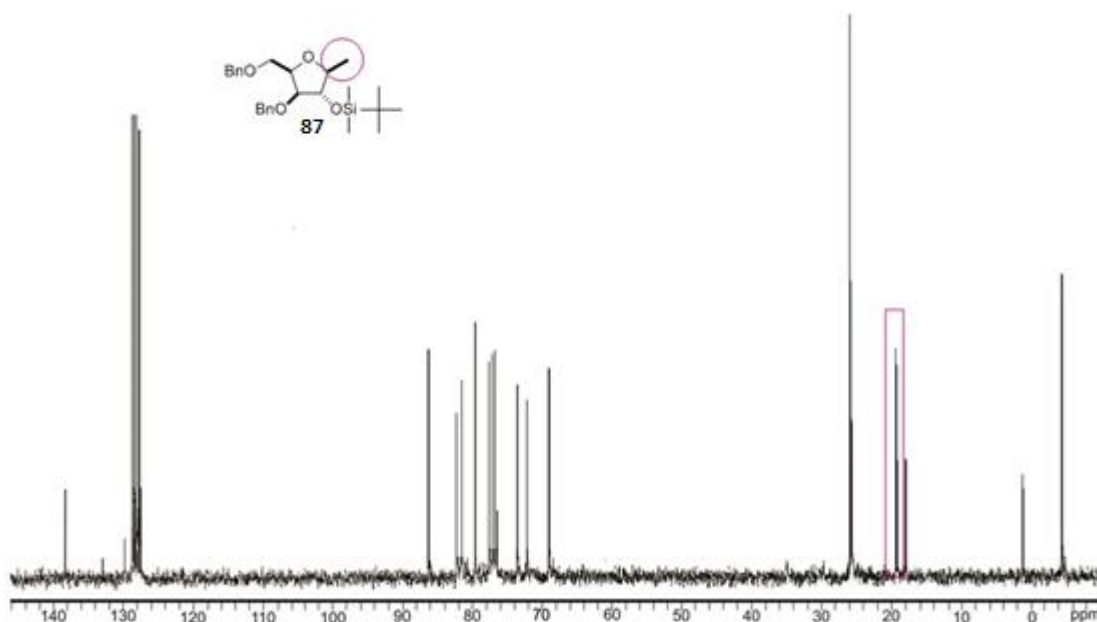
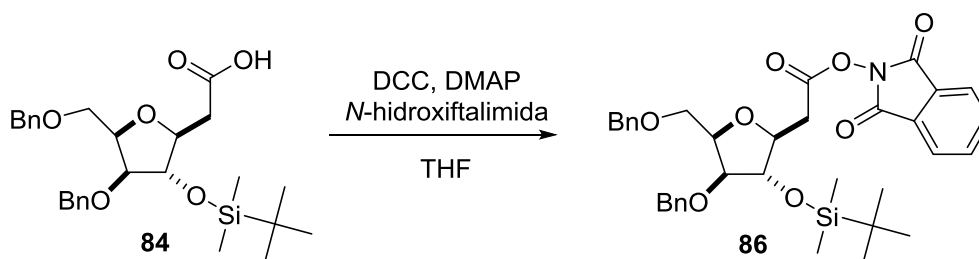


Figura 11. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **87**.

Con el propósito de mejorar el rendimiento del producto descarboxilado **87** se optó por sintetizar un producto intermedio (**86**) incluyendo un paso más en la ruta sintética planteada a partir del ácido carboxílico **84** (esquema 29).



Esquema 29. Síntesis del intermediario **86**.

Para la generación del producto intermedio **86** se hizo reaccionar al ácido con *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-hidroxifthalimida y dimetilaminopiridina (DMAP) en THF como disolvente. La reacción se llevó a cabo durante 18 horas a temperatura ambiente y su avance se observó a través de CCF. Se adicionó 20 mL de  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se

cristalizó a 0° C en hexano para eliminar la urea sin necesidad de purificar en columna cromatográfica, porque la cristalización es un procedimiento de purificación. La existencia del producto **86** se confirmó mediante RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción. En él se muestra dos señales múltiples a 7.89 ppm correspondientes a los hidrógenos del grupo aromático (figura12).

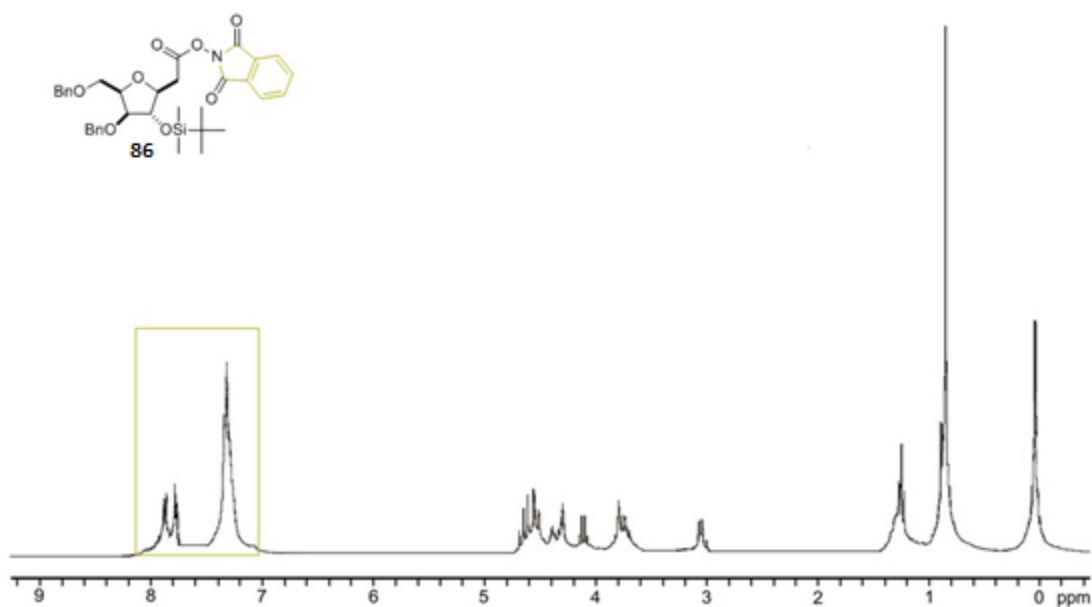


Figura 12. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **86**.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se muestra a 161.7 ppm que pertenecen a los carbonos de los carbonilos de la ftalimida (figura 13).

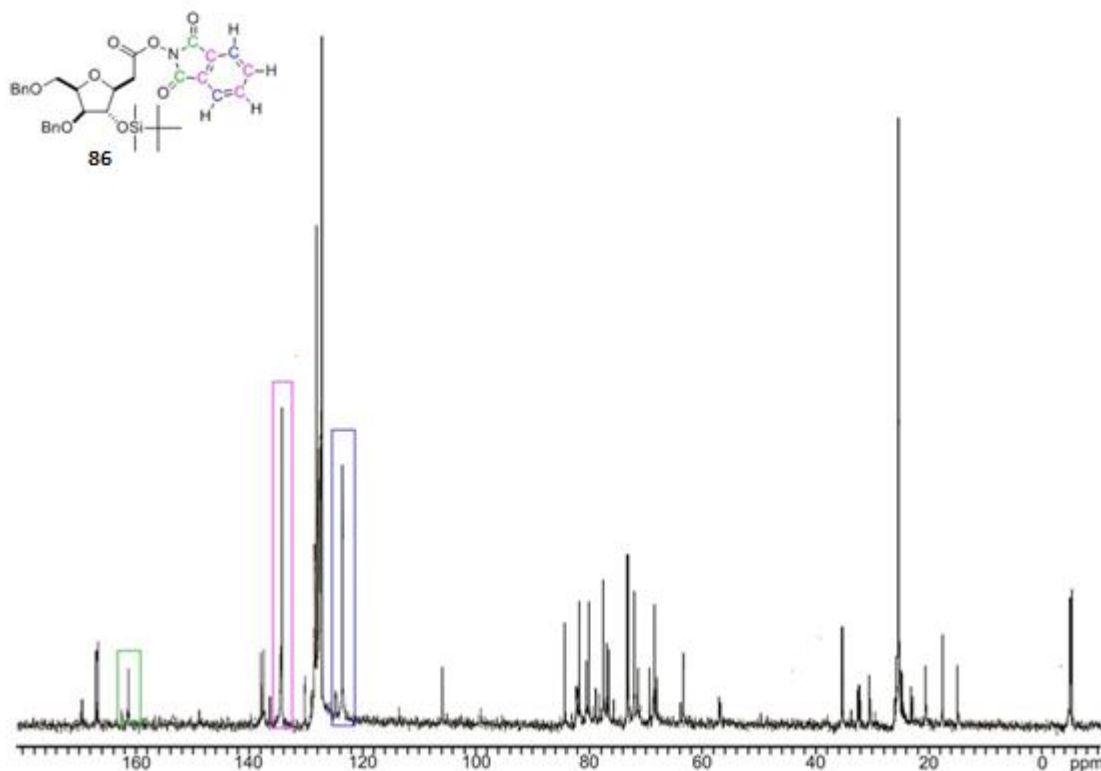


Figura 13. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **86**.

El crudo de reacción de sometió a condiciones radicalarias con AIBN como iniciador y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  como especie reductora (donador de  $\text{H}^\cdot$ ) en tolueno a reflujo durante 1 hora. Sin embargo, los resultados no fueron tan satisfactorios puesto que después de su purificación se obtuvo al producto descarboxilado **87** en un rendimiento del 22%. Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se compararon con los obtenidos anteriormente mediante descarboxilación de éster-Barton.

### Desbencilación catalítica de los grupos hidroxilos para la obtención de 1-metil- 2-O-tert-butil dimetil silil- $\alpha$ -D-xilofuranosa

Frecuentemente los catalizadores están formados por una superficie porosa que proporciona el área necesaria para incrementar la velocidad de reacción. Por esta razón deben ser activados frente al calor antes de ser utilizados. A través del fenómeno conocido como adsorción se favorece la formación de especies activas en la superficie del catalizador.

La desprotección de los grupos hidroxilos en C3 y C5 se efectuó dentro de un hidrogenador a 100 psi de presión en agitación constante durante 72 horas. Mediante una reacción de hidrogenación catalítica, haciendo reaccionar el compuesto descarboxilado **87** en H<sub>2</sub>/Pd empleando AcOEt como disolvente.

Para dar por terminada la reacción se filtró y se lavó con etanol en un embudo provisto de celita para retener el paladio (Pd). El producto desbencilado **88** se caracterizó mediante RMN de <sup>1</sup>H donde se aprecia la ausencia de las señales características de los grupos aromáticos en 7.25 ppm (figura 14).

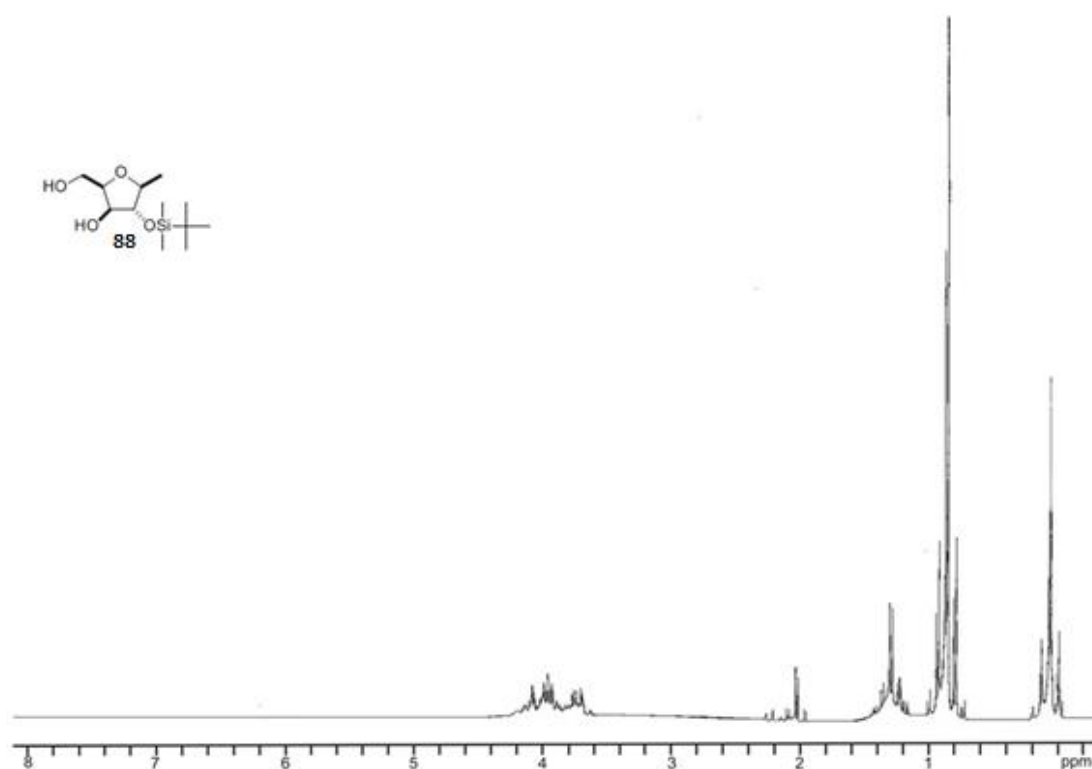


Figura 14. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **88**.

### Formación del tiocarbonilo **89**

Debido a los resultados obtenidos, se procedió a realizar las pruebas de desoxigenación de la  $\alpha$ -D-xilofuranosa para la posterior implementación de la metodología en el producto desbencilado **88**.

Una alternativa a los xantatos para realizar la desoxigenación de alcoholes secundarios es vía tiocarbonatos cíclicos.<sup>37</sup> Debido a la alta afinidad que presenta el estaño por el azufre, con frecuencia son utilizados los grupos xantatos, los tiocarbonatos y los tiocarbamatos. Por esta razón, para obtener el precursor desoxigenado **90**, fue necesario sintetizar el tiocarbonilo **89** mediante una reacción de la isopropiliden  $\alpha$ -D-xilofuranosa con tiocarbonildiimidazol, utilizando como disolvente  $\text{CHCl}_3$  grado reactivo. Las pruebas se realizaron a partir del derivado de la xilofuranosa con el objetivo de buscar las condiciones óptimas sin usar el compuesto **88** que ya habíamos obtenido.

La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente en un transcurso de 24 h para el consumo total de la materia prima. La extracción se realizó con una solución de HCl al 20% y AcOEt dando como resultado un producto cristalino de coloración blanca. Para garantizar la formación del producto **89** se confirmó mediante RMN de  $^1\text{H}$ . Obteniéndose un rendimiento del 62 % después de su purificación. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se pudo observar una señal a 187.2 perteneciente al carbono del tiocarbonilo.

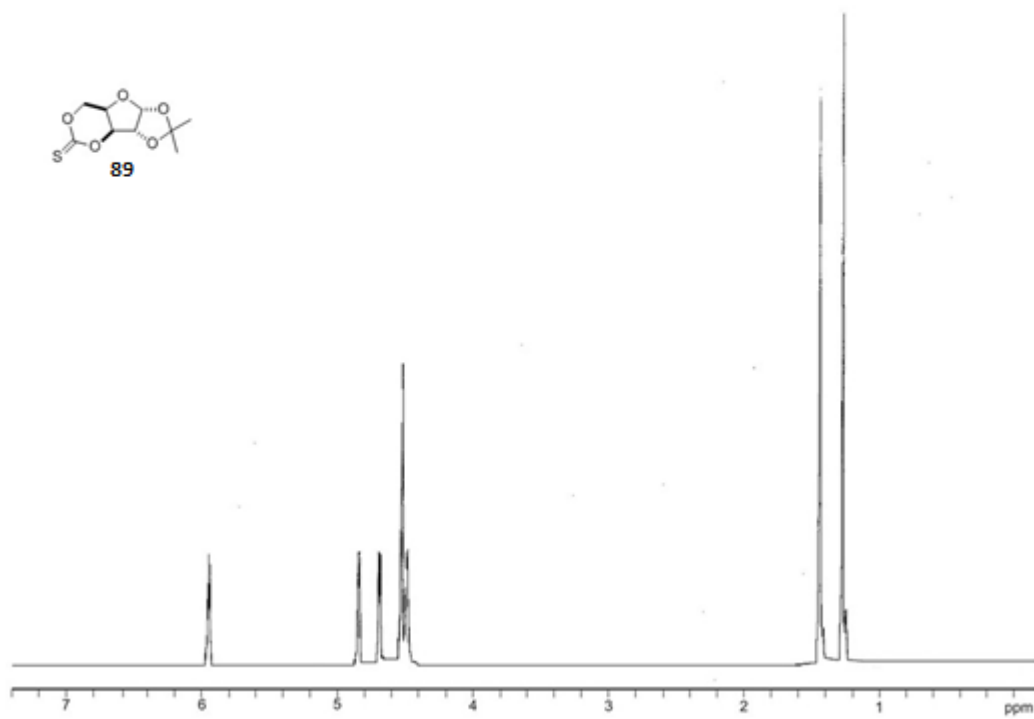


Figura 15. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de **89**.

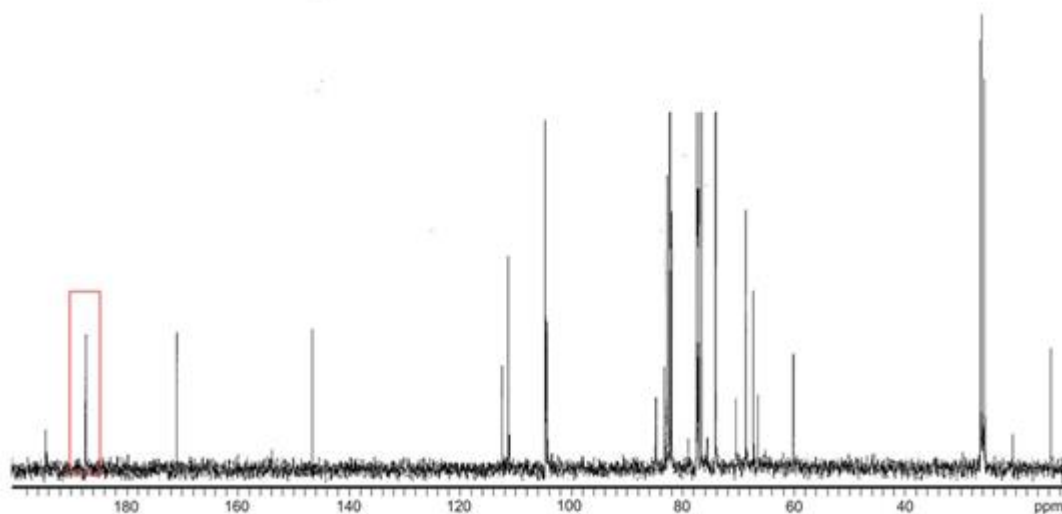
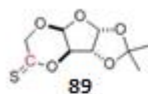


Figura 16. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **89**.

### Reacción de desoxigenación vía tiocarbonilo.

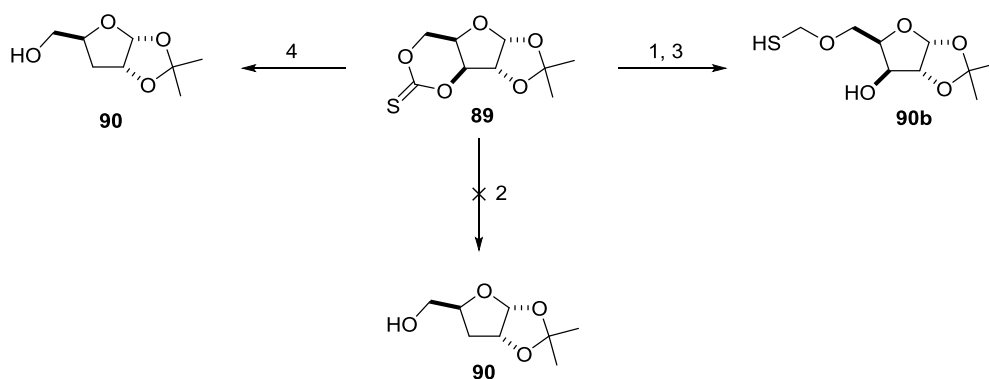


Esquema 30. Condiciones de reacción para la generación del compuesto desoxigenado **90**.

Continuando con nuestra síntesis, en el intento por desoxigenar el compuesto **89** obtenido anteriormente, se realizaron varias pruebas (esquema 31) con el propósito de

omitir el uso tóxico del  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . Así como para optimizar las condiciones de reacción, entre ellas la clásica desoxigenación de Barton-Mc Combie.

Generalmente este tipo de reacciones se suelen llevar a cabo de manera diluida en disolventes cuyo punto de ebullición sea alto porque la temperatura elevada favorece la fragmentación del enlace *N-N* del iniciador. Por esta razón, se hizo reaccionar al tiocarbonato cíclico **89** bajo condiciones radicalarias con distintos propagadores y AIBN como iniciador, utilizando tolueno como disolvente. El tiempo de adición y el lapso que permanecieron a reflujo después de la última gota de adición del iniciador con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  fue distinto para cada una (tabla 2).



Esquema 31. Pruebas para optimizar la técnica de desoxigenación del tiocarbonilo **89**.

Experimento	Iniciador ACHN	Propagador	Disolvente Tolueno	Tiempo de adición	Tiempo a reflujo	Producto	Rendimiento
1	(0.3 equiv)	$\text{Ph}_3\text{SnH}$ (5 equiv)	30 mL	1 h	2 h	<b>90b</b>	25.55 %
2	(0.6 equiv)	TTMSS (2 equiv)	22 mL	40 min	6.5 h	*	*
3	(0.6 equiv)	$\text{Bu}_3\text{SnH}$ (2equiv)	30 mL	1 h	3 h	<b>90b</b>	11.80 %
4	(0.6 equiv)	$\text{Bu}_3\text{SnH}$ (1.2 equiv)	30 mL	1 h	6 h	<b>90</b>	8.47 %

\* No hubo reacción favorable

Tabla 2. Condiciones de reacción para la desoxigenación del tiocarbonilo **89**.

Resulta importante destacar que las condiciones de reacción 1 y 3 con distintos propagadores proporcionó el mismo producto **90b** (esquema 31

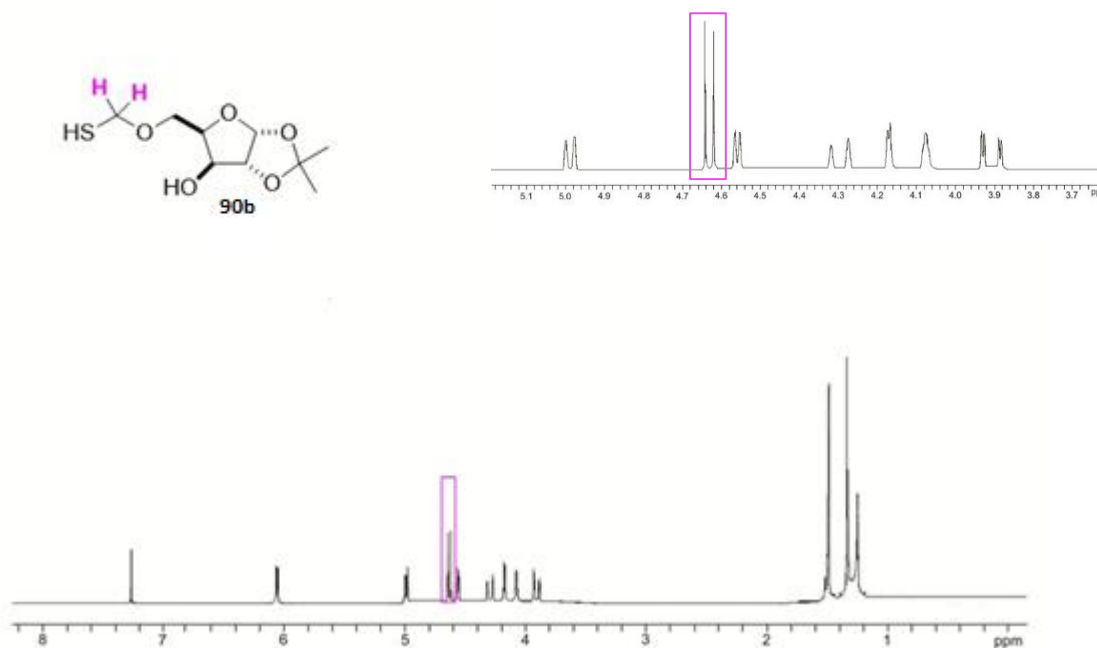


Figura 17. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **90b**.

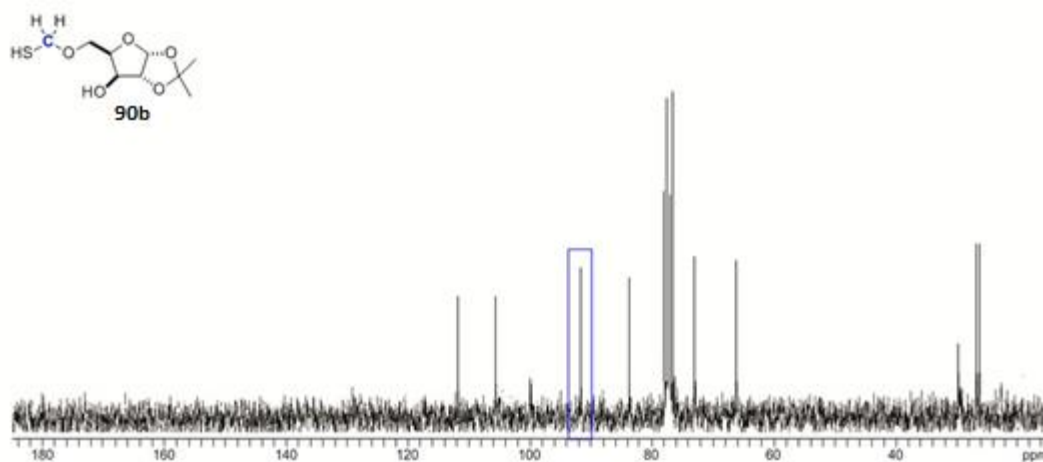


Figura 18. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de **90b**.

Aplicando el método reportado en los antecedentes,<sup>38</sup> decidimos sustituir el Bu<sub>3</sub>SnH por el uso del TTMSS en condiciones utilizadas en el experimento 2 (tabla 2) para realizar la reacción de desoxigenación radicalaria. No obstante el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de reacción no mostró señal alguna para determinar la formación del producto, aun después de su purificación no se logró elucidar la formación de algún compuesto probable.

Es de nuestro interés resaltar que bajo las condiciones utilizadas en el experimento 4 (tabla 2) se logró la mejor aproximación al compuesto desoxigenado en C3, sin embargo en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H se observaron impurezas de los derivados de estaño sin lograr eliminarlas por completo y el rendimiento fue considerablemente bajo (8.5%).

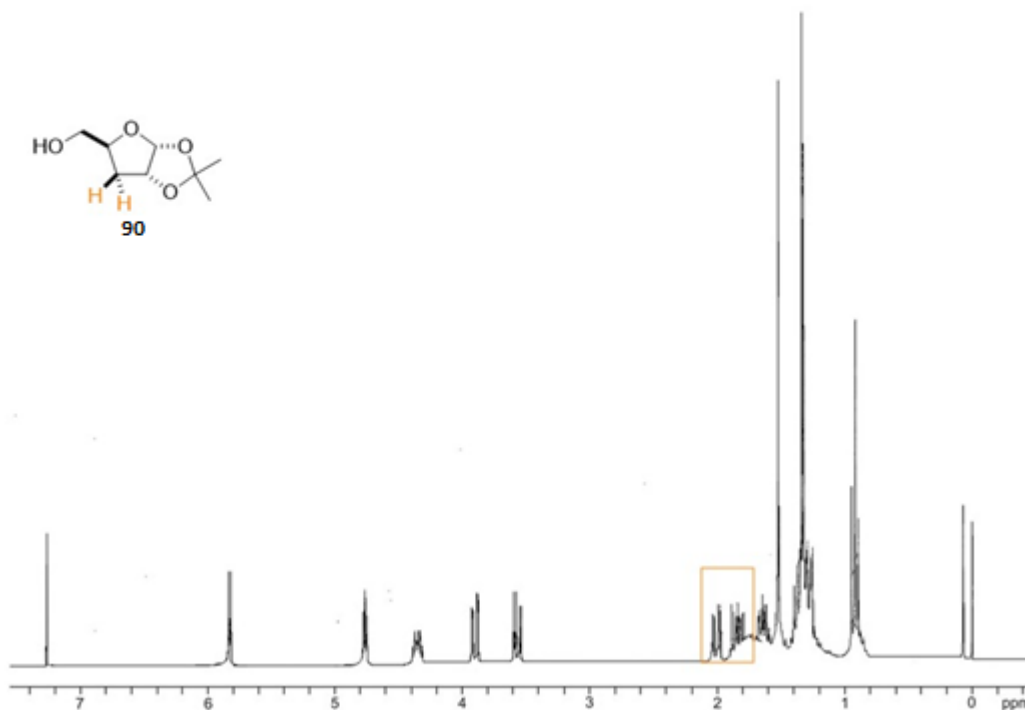


Figura 19. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) de 90.

A excepción de una prueba, es evidente que la mayoría de los experimentos arrojaron un resultado diferente, esto puede deberse a que al generarse el radical libre centrado en carbono (radical primario), este busque su estabilidad, lo que da distintos productos o subproductos de la reacción.

## CONCLUSIÓN

Se realizó la sustitución estereoselectiva en la posición anomérica de un derivado de xilofuranosa en un alto rendimiento. Así mismo se efectuó la síntesis del ácido carboxílico mediante una metodología que involucra tres reacciones *in-situ* (dihidroxilación-ruptura oxidativa-oxidación de Pinnick) en un rendimiento aceptable del 70%. También se realizó la descarboxilación que nos generó el precursor de la muscarina **87** con el grupo metilo con la configuración adecuada, este procedimiento se logró mediante la formación del éster Barton seguido de una reacción radicalaria. Hasta el momento se continúa estudiando las condiciones óptimas para llevar a cabo la desoxigenación del alcohol secundario para lograr mejores rendimientos.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Generalidades

Las reacciones se llevaron a cabo al interior de campanas de extracción bajo atmósfera de argón y aquellas cuyas condiciones requirieron el uso de disolventes anhídridos para su realización se efectuaron utilizando disolventes previamente tratados según procedimientos estándar.<sup>41</sup>

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron mediante el uso del espectrómetro de RMN de 300 MHz, en una solución de  $\text{CDCl}_3$ , utilizando tetrametil silano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm a mayor frecuencia respecto al TMS; las constantes de acoplamiento se expresan como  $J$  y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales para un espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble y (m) múltiple.

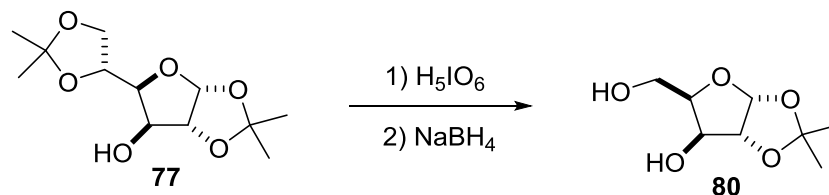
El curso de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina con cromatoplasmas comerciales de gel de sílice utilizando una lámpara de luz UV y reveladores como molibdato de amonio para evidenciar la formación de los correspondientes productos.

Las extracciones de los productos se llevaron a cabo con AcOEt destilado y se concentraron en un rotavapor a presión reducida. La purificación de los compuestos obtenidos se realizó por cromatografía en columna, utilizando sistemas hexano: AcOEt como fase móvil.

---

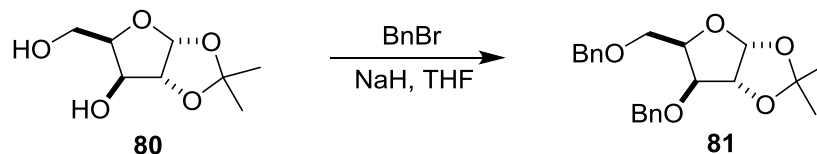
41 Perrin, D. D.; Amaraqueo, W. L. F. Purification of Laboratory Pergamon Press: 3ra Edición; 1989.

**Procedimiento general para la síntesis de la 1,2:5,6-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilofuranosa.**



En un matraz redondo de 250 mL provisto de una barra magnética y atmosfera de argón se coloca una solución de diacetona D-glucosa **77** (1.0 g 3.842 mmol) y acetato de etilo (10 mL). Se lleva a 0° C y se agregan 3 equivalentes de  $H_5IO_6$  (11.526 mmol), se mantiene en agitación por 15 minutos, posteriormente se retira el baño de hielo y se deja en agitación por 2 h. Se filtran los sólidos formados y se realizan lavados con AcOEt, la fase líquida se concentra a presión reducida en el rotavapor y se seca al alto vacío. El residuo se coloca en un baño de hielo y se agrega una suspensión de  $NaBH_4$  (9.605 mmol) en etanol (40 mL) grado reactivo. Se retira el baño de hielo a los 15 min y se deja en agitación por 2 h. Al término de la reacción se agrega agua destilada al sistema y se realizan extracciones con AcOEt. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de AcOEt: Hexano en una proporción 2:1. Obteniendo el producto **80** como un sólido en un rendimiento del 80%.

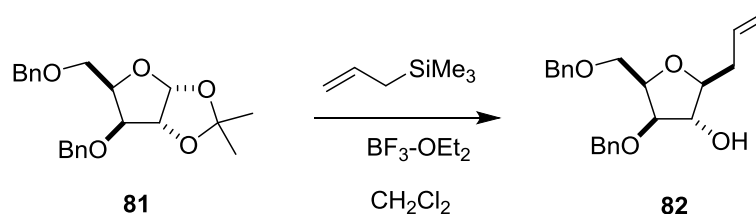
**Procedimiento general para la dibencilación de los grupos hidroxilo de la 1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-Xilofuranosa.**



En un matraz redondo de 100 mL provisto de una barra magnética y atmosfera de argón se coloca a reflujo una solución de  $\alpha$ -D-xilofuranosa **80** (100 mg 0.526 mmol) y THF anhidro (1 mL). Se lleva a 0° C y se agrega una suspensión de NaH (2.104 mmol), posteriormente se agregan 3.5 equivalentes de BnBr (1.841 mmol). Se mantiene en agitación por 15 minutos, posteriormente se retira el baño de hielo y se deja a reflujo por 2 h. Al término de la reacción se agrega agua destilada al sistema y se realizan extracciones con AcOEt. La fase líquida se concentra a presión reducida en el rotavapor y se seca al alto vacío para purificar por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de Hexano: AcOEt en una proporción 4:1. Obteniendo el producto **81** como un líquido viscoso amarillo y en un rendimiento del 98%.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.93 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 4.39-4.60 (m, 6H), 5.89 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.31 (m, 10H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz)  $\delta$  25.9, 26.5, 67.2, 71.5, 73.0, 78.8, 81.4, 82.0, 104.7, 111.1, 127.1, 127.2, 127.3, 127.4, 127.9, 128.0, 137.3, 137.8.

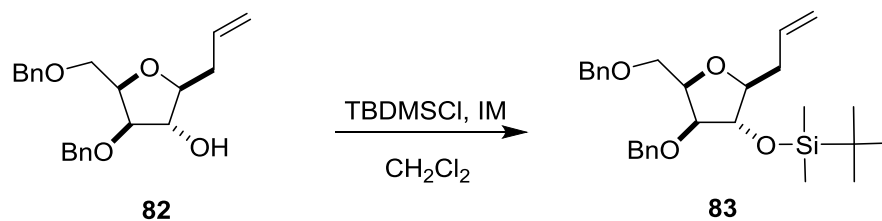
**Procedimiento general para la reacción de sustitución nucleofílica estereoselectiva de la 3,5-di-O-bencil-1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-Xilofuranosa.**



En un matraz redondo de 100 mL provisto de una barra magnética y atmosfera de argón se coloca una solución del compuesto **81** (100 mg 0.270 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1 mL). Se lleva a  $0^\circ \text{C}$  y se agregan 4 equivalentes de alil trimetilsilano (1.080 mmol) y 2 equivalentes de  $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$  (0.540 mmol). Se mantiene en agitación por 15 minutos, posteriormente se retira el baño de hielo y se deja en agitación por 27 h. Al término de la reacción se agrega agua destilada al sistema y se realizan extracciones con AcOEt. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida en el rotavapor y se seca al alto vacío para purificar por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de Hexano: AcOEt en una proporción 8:1. Obteniendo el producto **82**, como un líquido amarillo en un rendimiento del 86%.

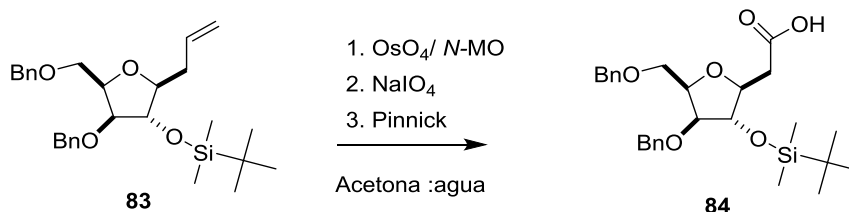
**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.38 (m, 2H), 3 (m, 4H), 3.96 (s, 1H), 4.22 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.36-4.56 (m, 4H), 5.05 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 7.41 (m, 10H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz)  $\delta$  37.6, 68.6, 71.2, 73.0, 78.0, 79.0, 84.1, 85.0, 116.9, 127.0, 127.03, 127.3, 127.5, 128.0, 128.01, 134.2, 137.7.

**Procedimiento general para la protección del grupo hidroxilo de la (1S)-1-alil-3,5-di-O-bencil-1-desoxi-D-xilofuranosa.**



En un matraz redondo de 100 mL provisto de una barra magnética, y atmosfera de argón se coloca una solución del compuesto **82** (100 mg 0.282 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1 mL). Se lleva a  $0^\circ\text{C}$  y se agrega una suspensión de 3 equivalentes de imidazol (0.846 mmol) y 3 equivalentes de TBDMSCl (0.846 mmol). Se mantiene en agitación por 15 minutos, posteriormente se retira el baño de hielo y se deja en agitación por 23 h. Se filtran los sólidos formados y se realizan extracciones con AcOEt, la fase líquida se concentra a presión reducida en el rotavapor. Se seca al alto vacío para purificar en una columna cromatográfica empacada con gel de sílice como fase estacionaria y utilizando como fase móvil una mezcla de Hexano: AcOEt en una proporción 8:1. Generando el producto **83** como un semilíquido amarillo en un rendimiento del 92%.

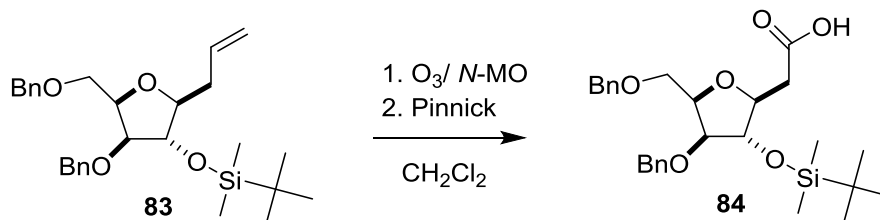
**Procedimiento general para la reacción de oxidación *in situ* de dihidroxilación-deshomologación- Pinnick a partir de la (1S)-1-alil-3,5-di-O-bencil-2-O-t-butildimetilsilil-1-desoxi-D-xilofuranosa.**



En un matraz redondo de 100 mL provisto de una barra magnética se coloca una solución acetona: agua en una proporción 10:1 del compuesto **83** (100 mg 0.213 mmol), se agregan 2 equivalentes de N-MO (0.426 mmol) y 0.08 equivalentes de OsO<sub>4</sub> (0.017 mmol). Se mantiene en agitación por 1 h, posteriormente se adiciona 1.2 equivalentes de NaIO<sub>4</sub> (0.256 mmol), la reacción permanece en agitación durante 1 h. Se filtran los sólidos formados y se realizan lavados con acetona grado reactivo. Se incorpora al sistema una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (2.133 mmol) y NaClO<sub>2</sub> (1.706 mmol) en *t*-BuOH: agua, en una proporción 7:3. La reacción continúa en agitación por 45 min. Al término de la reacción se realizan extracciones con AcOEt y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se elimina a presión reducida y se concentra en el rotavapor. Se seca al alto vacío y se purifica en una columna cromatográfica empacada con gel de sílice como fase estacionaria y utilizando una mezcla de disolventes Hexano: AcOEt en una proporción 9:1, generando el producto **84** como un líquido de color anaranjado en un rendimiento del 70%.

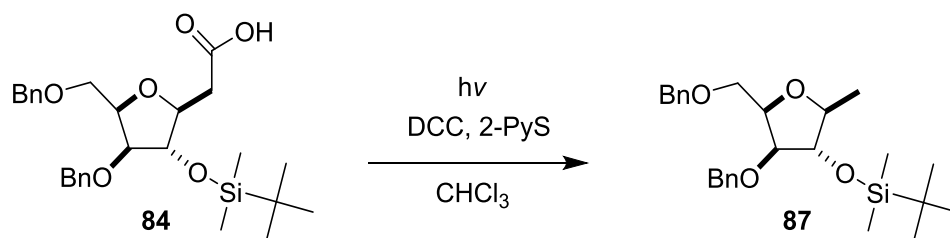
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 2.66 (m, 2H), 3.72 (m, 3H), 4.12 (s, 1H), 4.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 4.53 (m, 4H), 7.31 (m, 10H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz) δ -4.8, 17.8, 25.6, 38.5, 68.5, 72.3, 73.5, 78.4, 79.9, 82.2, 84.8, 127.5, 127.6, 127.8, 128.3, 128.4, 137.7, 138.0, 176.5.

**Procedimiento general de oxidación de la (1S)-1-alil-3,5-di-O-bencil-2-O-t-butildimetilsilil-1-desoxi-D-xilofuranosa a través de ozonólisis-Pinnick**



En un matraz redondo de 100 mL provisto de una barra magnética se coloca una solución de compuesto **83** (100 mg 0.213 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> grado reactivo (50 mL), se agregan 3 equivalentes de N-MO (0.640 mmol). Se lleva a 0°C y se transmite una corriente de ozono generada por un ozonificador. La reacción continúa su curso a 0° C por 6 horas. Se incorpora al sistema una solución de H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>Na (2.133 mmol) y NaClO<sub>2</sub> (1.706 mmol) en *t*-BuOH: agua en una proporción 7:3. La reacción continúa en agitación a temperatura ambiente por 1 h. Se realizan extracciones con AcOEt y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El crudo de reacción se separa del disolvente por destilación a presión reducida y se seca al vacío para purificar por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de Hexano: AcOEt en una proporción 2:1. Obteniendo el ácido carboxílico **84** como un líquido amarillo, en un rendimiento del 48%.

**Procedimiento general para la descarboxilación del ácido mediante reacción de éster Barton.**

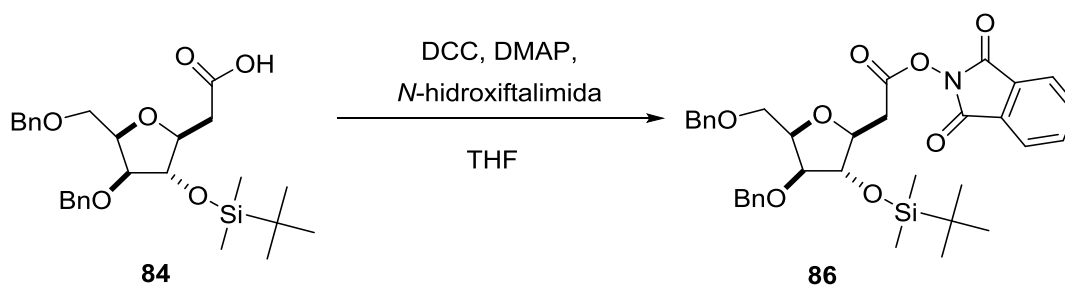


En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra magnética y atmosfera de argón se coloca a reflujo una solución de compuesto **84** (100 mg 0.205 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  anhidro (15 mL). Se agrega una suspensión de DCC (0.246 mmol) y *N*-óxido de 2-mercaptopiridina (0.246 mmol). El sistema se mantiene a reflujo bajo luz emitida por una lámpara de tungsteno durante 1 h. Al término de la reacción la fase líquida se concentra a presión reducida en el rotavapor y se seca al alto vacío. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de Hexano: AcOEt en una proporción 20:1. Generando el producto **87** como un líquido viscoso amarillo en un rendimiento del 50%.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 1.27 (d,  $J = 6.3$ , 3H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.86 (dd,  $J = 3.3, 1.7$  Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.46 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.48 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.58 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.60 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.27 (m, 10H).

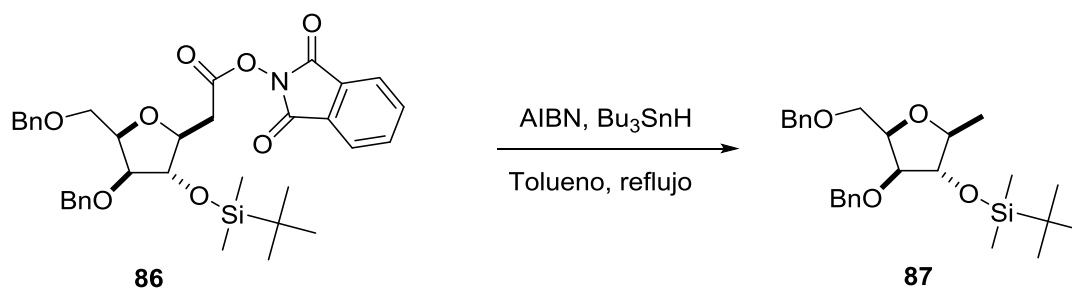
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz)  $\delta$  -4.6, 1.0, 17.9, 19.2, 25.7, 68.9, 72.1, 73.5, 79.4, 81.4, 82.0, 86.1, 127.4, 127.5, 127.6, 127.8, 128.2, 128.3, 138.1, 138.2.

Procedimiento general para la formación de la N-hidroxiftalimida a partir del ácido 75.



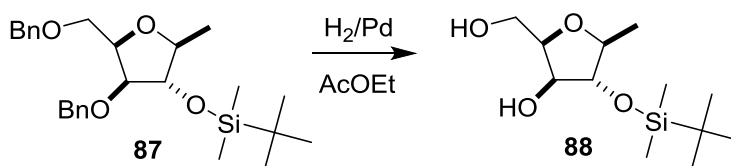
En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra magnética y atmosfera de argón se coloca una solución de ácido carboxílico **84** (100 mg 0.205 mmol) en THF anhidro (3 mL). Se agrega una suspensión de DCC (0.308 mmol), N-hidroxiftalimida (0.349 mmol) y DMAP (0.010 mmol), se mantiene en agitación por 18 h a temperatura ambiente. Al término de la reacción se añade agua destilada y se realizan extracciones con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La fase líquida se concentra a presión reducida en el rotavapor y se agrega hexano para cristalizar, se lleva a 0° C durante 15 min y se filtran los sólidos formados. El disolvente se elimina por destilación a presión reducida y se seca al alto vacío. Obteniendo el producto intermedio **86** como un líquido naranja en un rendimiento del 96% sin necesidad de purificar en columna cromatográfica.

### Procedimiento general para la descarboxilación de la N-hidroxitlalmida



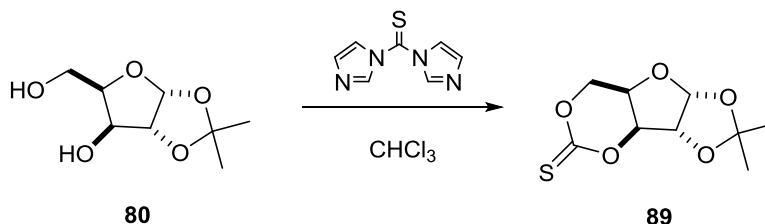
En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra magnética y atmosfera de argón se coloca a reflujo una disolución de compuesto **86** (100 mg 0.158 mmol) y 0.3 equivalentes de AIBN (0.047 mmol) en tolueno anhidro (150 mL/mmol). Se incorpora al sistema gota a gota una disolución de 0.3 equivalentes de ACHN (0.047 mmol) y 1.2 equivalentes de Bu<sub>3</sub>SnH (0.189 mmol) en tolueno (50 mL/mmol). La reacción permanece a reflujo 2 h. Al finalizar la reacción se agrega hexano y se realizan extracciones con acetonitrilo. El crudo de reacción se separa del disolvente por destilación a presión reducida en el rotavapor y se seca al alto vacío. Se purifica por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de Hexano: AcOEt en una proporción 20:1. Obteniendo el compuesto descarboxilado **87** como un líquido y de coloración amarillo en un rendimiento del 20%.

Procedimiento general para la hidrogenación del compuesto **87**



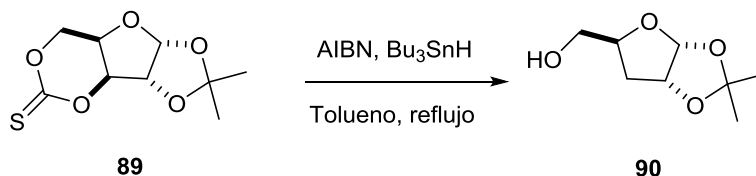
En un matraz redondo de 30 ml provisto de una barra magnética se coloca una solución del compuesto **87** (50 mg, 0.112 mmol) e  $H_2/Pd$  (15 mg, 30%) en AcOEt (2 mL). La mezcla de reacción se coloca en un hidrogenador a 100 psi de presión y se mantiene en agitación constante por 72 horas. Al concluir la reacción se filtra y se lava con EtOH en un embudo provisto de celita. El disolvente se separa por destilación a presión reducida.

Procedimiento general para la formación del tiocarbonilo a partir de la 1,2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-xilofuranosa.



En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra magnética se colocan una solución de  $\alpha$ -D-xilofuranosa **80** (100 mg 0.526 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (6 mL). Se agrega una solución de 1.2 equivalentes de tiocarbonildiimidazol (0.631 mmol). El sistema permanece en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Al dar por terminada la reacción se extrae con una solución de HCl al 20% y AcOEt. El disolvente se separa por destilación a presión reducida y se seca al alto vacío. Se purifica en una columna cromatográfica empacada con gel de sílice usando un sistema Hexano: AcOEt en una proporción 5:1. Obteniendo el tiocarbonilo **89** como un sólido blanco, en un rendimiento del 62%.

**Procedimiento general para la desoxigenación del tiocarbonilo en el compuesto 80.**



En un matraz redondo de 50 mL provisto de una barra magnética y atmosfera de argón se coloca a reflujo una disolución de compuesto **89** (100 mg 0.430 mmol) y 0.3 equivalentes de AIBN (0.129 mmol) en tolueno anhidro (30 mL). Se incorpora al sistema gota a gota una disolución de 0.3 equivalentes de ACHN (0.129 mmol) y 1.2 equivalentes de Bu<sub>3</sub>SnH (0.516 mmol) en tolueno (30 mL). La reacción permanece a reflujo 2 h más. Al finalizar la reacción se agrega hexano y se realizan extracciones con acetonitrilo. El crudo de reacción se separa del disolvente por destilación a presión reducida en el rotavapor y se seca al alto vacío. Se purifica por cromatografía en columna utilizando como fase estacionaria gel de sílice y como fase móvil una mezcla de Hexano: AcOEt en una proporción 5:1. Obteniendo el producto desoxigenado **90** como un líquido amarillo en un rendimiento del 8.5%.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.25-1.39 (m, 12H), 1.52 (s, 4H), 1.61-1.67 (m, 3H), 1.84 (dd, *J* = 4.5, 6.3 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 5.5, 12.3 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 2.8, 12.1 Hz, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.76 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.82 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H).