Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y CENTRO DE QUÍMICA-INSTITUTO DE CIENCIAS

POSGRADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

TESIS

"SÍNTESIS DIASTEREOSELECTIVA FOTOREDOX DE LA MUSCARINA"

TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS EN EL ÁREA DE QUÍMICA ORGÁNICA.

PRESENTA:

Q.F.B. Tepox Luna Dulce María

Dirección

Dr. Silvano Cruz Gregorio

Dra. Leticia Quintero Cortés

Junio 2016

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, con el apoyo de CONACyT.

Número de beca: 589832

Proyecto: 535535

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

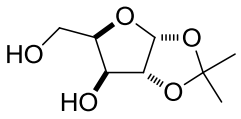
Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Virginia Maricela Mastranzo Corona

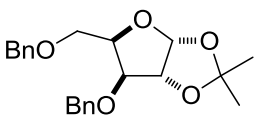
Dr. Fernando Sartillo Piscil

Dra. Martha Sosa Rivadeneyra

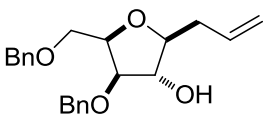
ÍNDICE DE COMPUESTOS



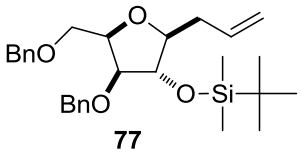
74



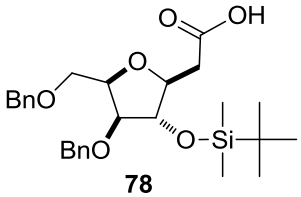
75



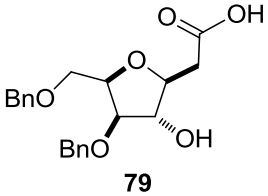
76b



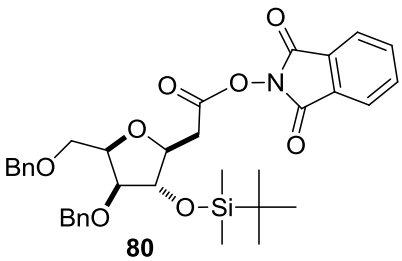
77



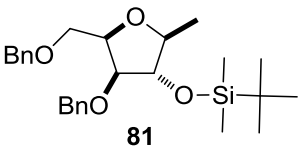
78



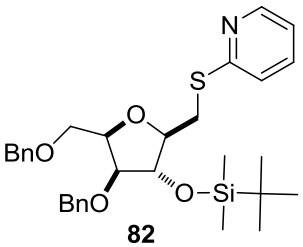
79



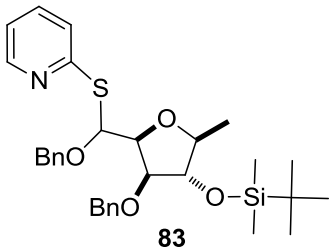
80



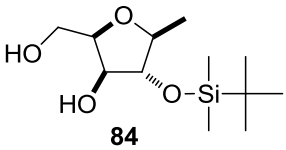
81



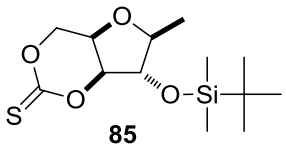
82



83



84



85

ABREVIATURAS

2-PyS	2-mercaptopiridina
a	Ancha
AcOEt	Acetato de etilo
ATMS	Aliltrimetil silano
BF_3 OEt_2	Trifluoruro de boro en éter etílico
BnBr	Bromuro de bencilo
c	Cuádruple
ccf	Cromatografía en capa fina
$CDCl_3$	Cloroformo deuterado
$CHCl_3$	Cloroformo
CH_2Cl_2	Cloruro de metileno
d	Doble
DCC	*N,N'*-diciclohexilcarbodiimida
dd	Doble de doble
Equiv	Equivalentes
EtOH	Etanol
IM	Imidazol
[Ir dtbbpy)$(ppy)_2$]PF_6	[4,4′-*Bis*(1,1-dimetiletil)-2,2′-bipiridina-*N*1,*N*1′]*bis*[2-(2-piridinil-*N*)fenil-C]iridio(III) hexafluorofosfato
J	Constante de acoplamiento
m/z	Relación masa/carga
MHz	Megahertz
mmol	Milimol
m	Múltiple
N-MO	*N*-metilmorfolina-*N*-óxido
$NaBH_4$	Hidruro de boro y sodio
$NaClO_2$	Clorito de sodio
NaH	Hidruro de sodio
$NaH_2PO_4.H_2O$	Fosfato ácido de sodio monohidratado
$NaIO_4$	Periodato de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio

NH_4Cl	Cloruro de amonio
Nu	Nucleófilo
OsO_4	Tetraóxido de osmio
ppm	Partes por millón
R	Configuración absoluta *R* sobre el átomo de carbono
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono
RMN ^{1}H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
s	Simple
ta	Temperatura ambiente
TBDMSCl	Cloruro de *ter*-butil dimetil silano
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
TTMS	Tris(trimetIlsilil)silano

ÍNDICE

1. Introducción 9

2. Antecedentes

2.1 Muscarina…….. 12

2.2.1 Sustitución nucleofílica en la posición anomérica de tetrahidrofuranos, vía la formación de ión oxocarbenio……... 16

2.2.2 Modelo de Woerpel para explicar el ataque nucleofílico en el ión oxocarbenio…….. 18

2.3 Descarboxilación

2.3.1 Descarboxilación de Barton……. 20

2.3.2 Reacciones fotoredox……... 23

2.3.3 Descarboxilación en condiciones fotoredox…..…… 24

2.4 Desoxigenación de Barton-McCombie……. 28

3. Objetivos

3.1 Objetivo general…… 30

3.2 Objetivos particulares…….. 30

4. Análisis retrosintético…….. 32

5. Discusión de resultados

5.1 Sustitución diastereoselectiva en la posición anomérica del derivado de xilofuranosa…….. 33

5.2 Síntesis del ácido carboxílico vía una ruptura oxidativa del grupo alilo…… 34

5.3 Descarboxilación radicalaria…….. 38

5.4 Formación del intermediario radicalario **85** útil en las desoxigenaciones de C4 del anillo de tetrahidrofurano……. 48

6. Conclusión…… 51

7. Sección experimental

7.1 Generalidades…….. 52

7.2 Dibencilación de los grupos hidroxilo de la 1,2-*O*-isopropiliden-α-D-xilofuranosa……. 53

7.3 Reacción de alilación estereoselectiva de la 3,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-α-D-xilofuranosa……. 54

7.4 Protección del grupo hidroxilo de la (1*S*)-1-alil-3,5-di-*O*-bencil-1-desoxi-D-xilofuranosa……. 55

7.5 Procedimiento de la reacción Lemieux-Johnson-Pinnick a partir de la (1*S*)-1-alil-3,5-di-*O*-bencil-2-*O*-*t*-butildimetilsilil-1-desoxi-D-xilofuranosa….. 56

7.6 Formación de la *N*-hidroxiftalimida **80** a partir del ácido carboxílico **78**…… 58

7.7 Procedimiento general para la descarboxilación del ácido **78** mediante la reacción de éster Barton…… 59

7.8 Descarboxilación fotoredox del compuesto **80** para la obtención del producto reducido **81**……. 60

7.9 Desbencilación del producto descarboxilado **81** para la formación del diol **84**…….. 61

7.10 Formación del precursor radicalario tiocarbonilo **85** a partir del diol **84**…… 62

8. Bibliografía……... 63

1. Introducción

Hasta comienzos del siglo XX la mayoría de las drogas útiles como la morfina, quinina, ergotamina y atropina, por mencionar algunas, se extraían de fuentes vegetales y su uso terapéutico se basaba en descubrimientos fortuitos. (**Figura 1**).[1]

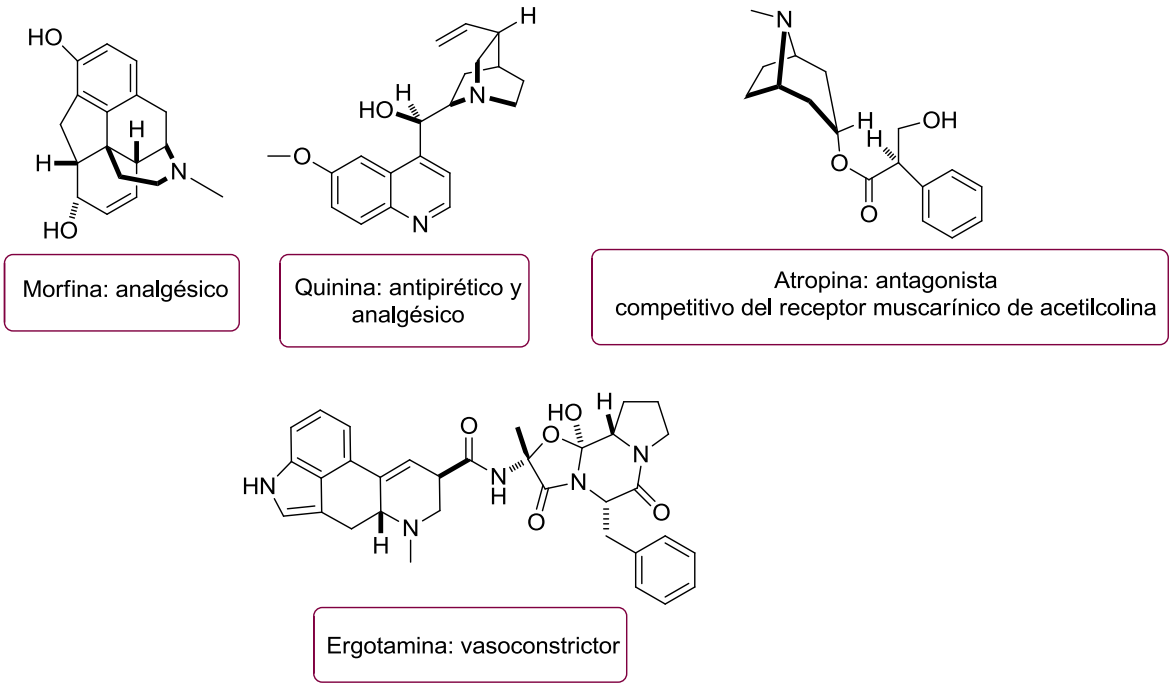


Figura 1. Moléculas con actividad biológicas extraídas de plantas

Debido a esto, se realizaron investigaciones sobre la obtención de productos naturales con actividad biológica con el objetivo de encontrar rutas sintéticas que aseguraran la generación de estos compuestos.

Un grupo de compuestos de interés para los químicos orgánicos por su procedencia natural son los alcaloides, los cuales se pueden definir como metabolitos secundarios derivados de aminoácidos, por lo tanto contienen al menos un átomo de nitrógeno, que normalmente forman parte de un heterociclo y cuentan con un carácter básico.[2]

Un ejemplo de este tipo de moléculas es la muscarina que se aisló del hongo *Amanita muscaria*, y es considerada una de las piedras angulares de la

farmacología moderna. La muscarina es una amina cuaternaria similar a la colina, por lo que su acción radica en imitar a los neurotransmisores de la acetilcolina en los receptores muscarínicos de acetilcolina (**Figura 2**).

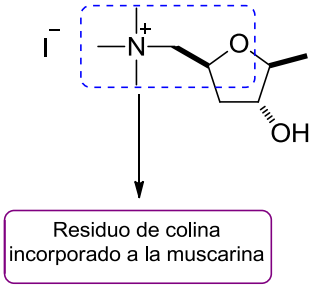


Figura 2. Estructura (+)-muscarina

A pesar de ser una molécula pequeña, puede desempeñar un papel importante en el sistema nervioso periférico ya que mientras la (+)-muscarina compite con la colina y es tóxica, su enantiómero, la (-)-muscarina, muestra bajos niveles de toxicidad. En dosis adecuadas este alcaloide tiene aplicación terapéutica en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer. El estudio farmacológico sobre la (+)-muscarina se ve limitado por su poca disponibilidad; por lo tanto se han buscado diferentes metodologías sintéticas para su obtención, donde el principal objetivo de estas síntesis es conseguir la estereoquímica adecuada.

En este sentido, las reacciones fotoquímicas tiene el potencial de impactar significativamente en la síntesis de productos naturales. En parte porque las reacciones fotoinducidas pueden construir estructuras moleculares que de otro modo serían difíciles de producir, además de que generan intermediarios reactivos y en algunos casos las condiciones de reacción llegan a ser excepcionalmente suaves.

Recientemente nuestro grupo de trabajo se ha enfocado en el diseño de reacciones sintéticamente útiles que utilizan luz visible como fuente de energía de activación. En este caso nos propusimos sintetizar la muscarina, que es uno de los primeros alcaloides conocidos por poseer efecto en el sistema nervioso y una

estructura relativamente simple, con una configuración especifica. Para esto, nos planteamos desarrollar una ruta sintética que involucrara reacciones químicas que afecten muy poco al medio ambienten (reacciones "verdes").

2. Antecedentes

2.1 Muscarina

La muscarina **1** es uno de los alcaloides más estudiados debido a su efecto biológico que se asemeja a la acción de la acetilcolina en el músculo liso, e interactúa directamente con los receptores colinérgicos en el sistema nervioso periférico. Esté alcaloide presenta actividad agonista de la acetilcolina y tiene aplicaciones potenciales en una variedad de terapias medicinales, especialmente neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer. Eugster y Waser aislaron la muscarina en 1954[3] y su estructura se estableció por difracción de rayos X dos años más tarde.

La presencia de tres centros estereogénicos hacen que existan diferentes isómeros de la (+)-(2*S*,3*R*,5*S*)-muscarina **1**, entre los más conocidos se encuentran incluidos; la (-)-(2*S*,3*R*,5*R*)-alo-muscarina **2**, la (+)-(2*S*,3*S*,5*S*)-epi-muscarina **3**, y la (+)-(2*S*,3*S*,5*R*)-epialo-muscarina **4**, las cuales han sido aisladas de muchas especies del género amanita (**Figura 3**).[4]

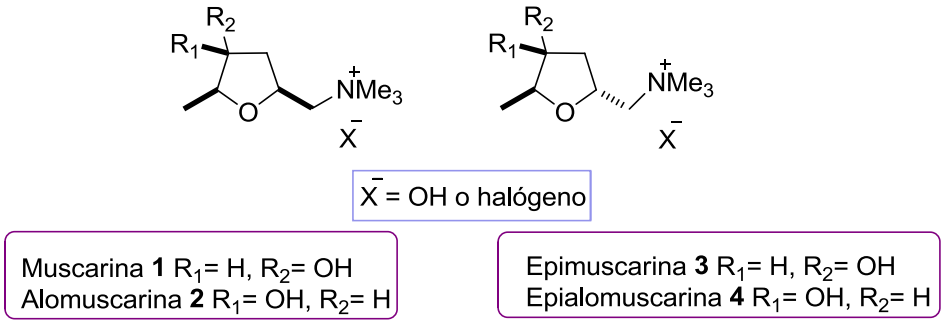
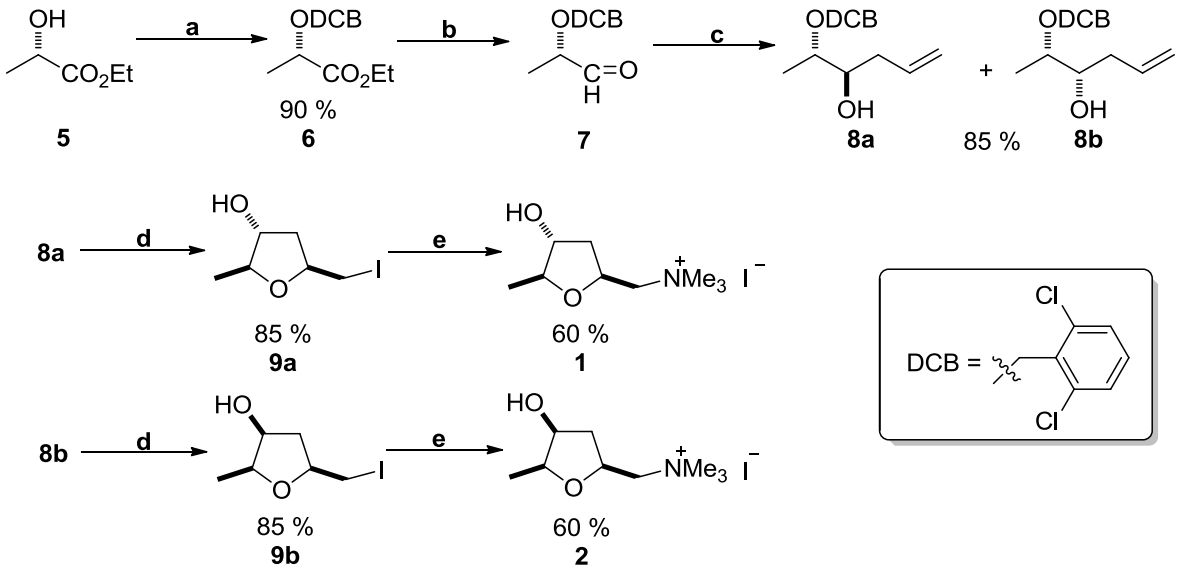


Figura 3. Muscarina y análogos

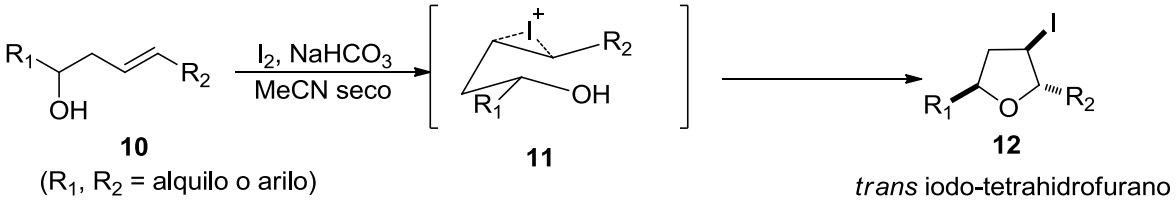
La primera síntesis de la muscarina la reportó Chan y Lin en el año 1992 [5] usando como materia prima al *S*-(-)-lactato de etilo **5**. La síntesis se desarrolló mediante una serie de reacciones que incluyen una alilación mediada con zinc en medio acuoso, que originó una mezcla de diastereisómeros **8a** y **8b** en una relación *anti*:*syn* (71:29). Esta síntesis también demuestra que las reacciones que involucran reactivos organometálicos se pueden llevar a cabo en medios acuosos lo cual es muy importante para la síntesis orgánica. Sin lugar a duda, el paso clave de esta síntesis fue una reacción de ciclación intramolecular del compuesto **8a** y

8b que generó al furano con tres centros estereogénicos. La reacción de los dos diastereoisómeros en presencia de yodo molecular colocó al yodo en la posición correcta para formar la sal de amina cuaternaria y obtener a la (+)-muscarina (2*S*,4*R*,5*S*) **1** y la (+)-epimuscarina **2** (**Esquema 1**).



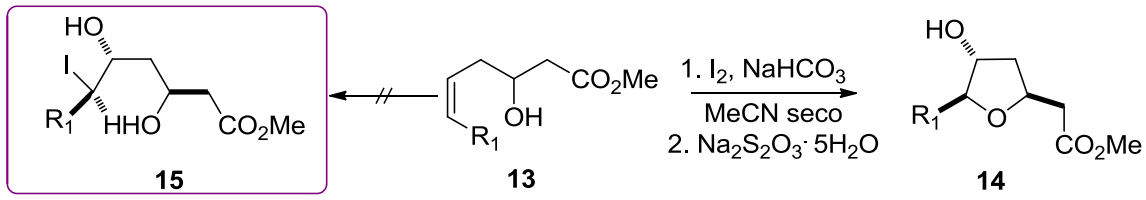
Esquema 1. Condiciones para la primera síntesis de la (+)-muscarina. a) DCBBr/ Ag_2O/ Et_2O/ reflujo/ 6 h; b) DIBAL-H/ Et_2O/ -78 °C/ 2 h; c) CH_2CHCH_2Br/ Zn/ H_2O/ NH_4Cl/ 3 h; d) I_2/ CH_3CN/ 0 °C/ 3 h; e) NMe_3/ EtOH/ 80 °C/ 4 h.

La formación del ciclo de tetrahidrofurano lo estudiaron Bedford y colaboradores[6] y años más tarde usaron alcoholes homoalílicos para preparar otros isómeros u homólogos de la muscarina. Ellos lograron sintetizar diferentes derivados del tetrahidrofurano por medio de una ciclación 5-*endo*-*trig*. Bedford y colaboradores utilizaron el alcohol homoalílico (*E)* **10** el cual se trató con yodo y carbonato de sodio en condiciones anhidras, para obtener el compuesto **12** en excelentes rendimientos. El estado de transición **11** explica la estereoquímica resultante (**Esquema 2**).



Esquema 2. Reacción 5-*endo-trig*.

Para el caso del hidroxiéster insaturado (*Z*) **13**, el producto resultante fue el hidroxi-tetrahidrofurano **14**, debido al rápido desplazamiento del yoduro por medio del oxígeno del grupo hidroxilo, evitando la formación de la yodohidrina **15** (**Esquema 3**).

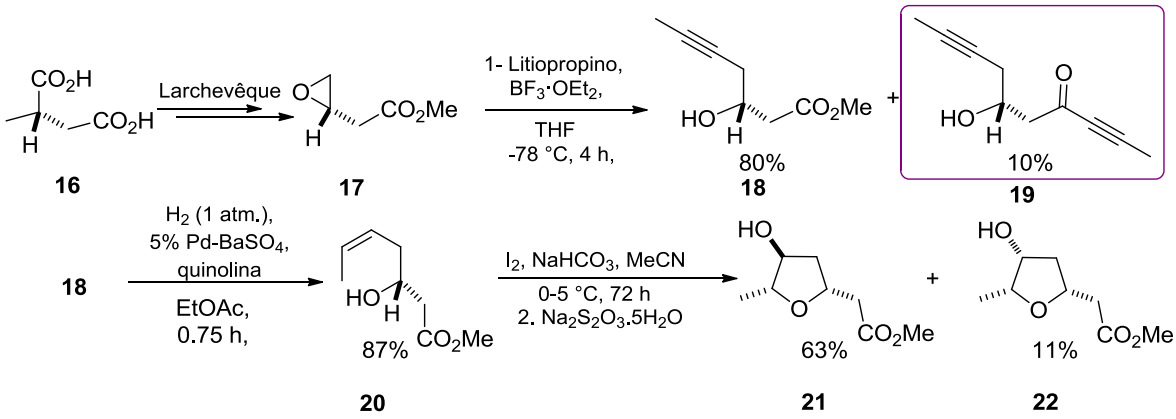


Esquema 3. Obtención de la hidroxi-tetrahidrofurano 14.

La formación eficiente del tetrahidrofurano **14** sugirió que esta metodología podría ser adecuada para una síntesis de la (+)-muscarina **1**.

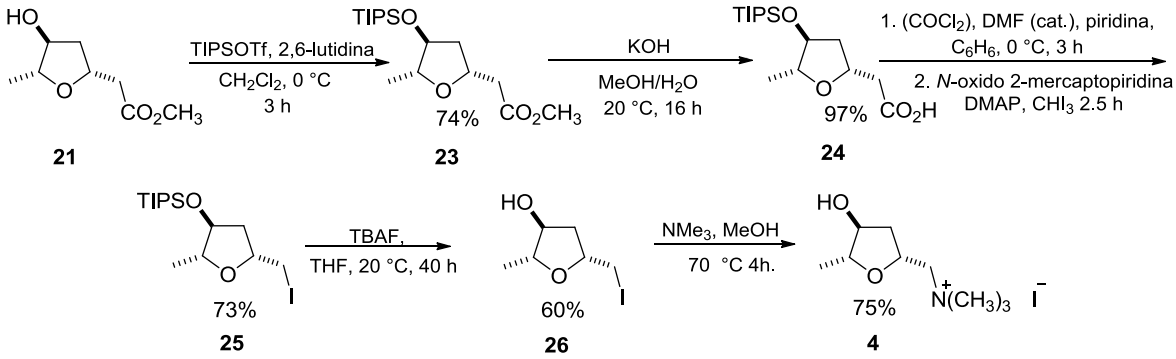
Fue así que en el año 2004 Knight y colaboradores reportaron el uso del ácido (*S*)-málico **16** como material de partida, y planificaron una ruta sintética para obtener a la (-)-muscarina **4**.

Después de una serie de reacciones que involucró la epoxidación de Larchevéque,[7] la alquilación de Yamaguchi-Hirao [8] y una reducción de Lindlar obtuvieron el alcohol homoalílico **20**. Knight y colaboradores aplicaron la misma metodología de ciclación al hacer reaccionar el compuesto **20** con yodo molecular y carbonato de sodio y obtuvieron a los tetrahidrofuranos **21** y **22**.



Esquema 4. Obtención del precursor de la (-)-muscarina.

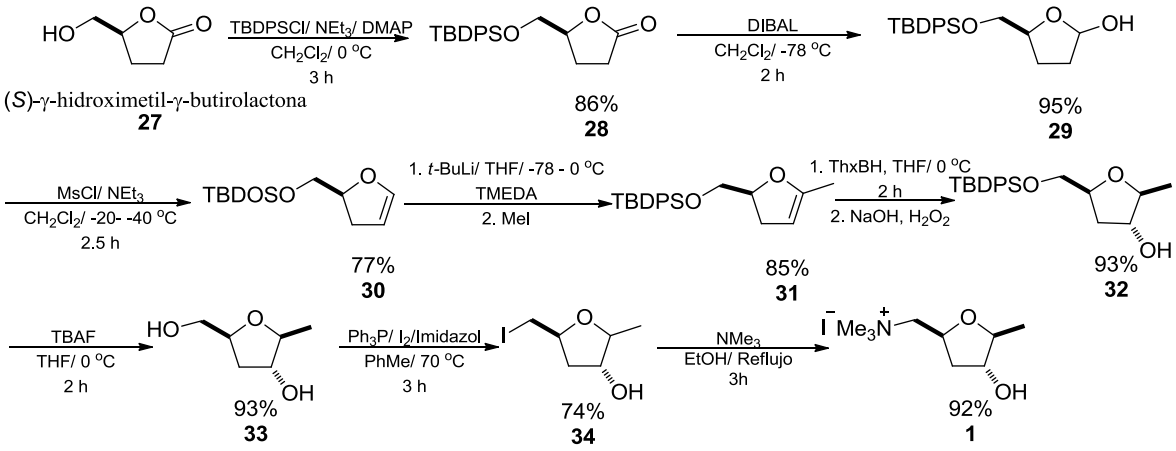
A partir del precursor **21** realizaron la protección del grupo hidroxilo, seguida de la saponificación (hidrólisis en medio básico) del grupo éster y la degradación de un carbono vía la formación del éster Barton, seguida de la reacción de Hunsdiecker y generó el compuesto **25**. La desprotección del grupo hidroxilo con TBAF y la exposición a trietilamina en etanol permitió la introducción de la amina y generó como producto final al yoduro de (-)-muscarina (**Esquema 5**).[9]



Esquema 5. Condiciones de reacción para la obtención de la (-)-muscarina.

En el año 2007 Boukouvalas[10] y colaboradores reportaron la síntesis de la (+)–muscarina a partir de la *(S)*-γ-hidroximetil-γ-butilrolactona **27** vía la protección del grupo hidroxilo y la formación del lactanol **29** el cual sufrió una reacción de β-eliminación, que los condujo al compuesto **30.** Para obtener El compuesto **31** con el metilo en la posición adecuada, hicieron reaccionar al compuesto **30** con *t*-BuLi

y un exceso de yoduro de metilo en presencia de tetrametilamina. Una dihidroboración de **31** con texilborano en THF como disolvente les generó el compuesto **32**. La desprotección del grupo hidroxilo, seguido de su sustitución por un átomo de yodo y su posterior sustitución con trimetilamina en etanol generó el (+)-yoduro de muscarina **1** (**Esquema 6**).

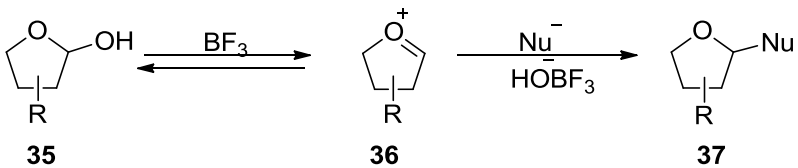


Esquema 6. Síntesis total de la muscarina a partir de la *(S)*-γ-hidroximetil-γ-butilrolactona.

2.2.1 Sustitución nucleofílica en la posición anomérica de tetrahidrofuranos, vía la formación de ión oxocarbenio.

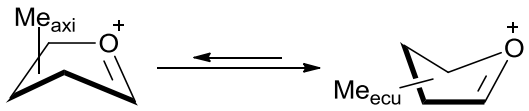
En los tetrahidrofuranos derivados de carbohidratos, la sustitución nucleofílica en la posición anomérica es de suma importancia, pues los intermediarios sintéticos pueden ayudar a la síntesis diastereoselectiva de diferentes productos.[11,12,13]

En el año 2000 Reibig y Schmitt[14] reportaron el primer modelo que explica la selectividad de la sustitución nucleofílica sobre hemiacetales. Esta sustitución se llevó a cabo por la formación del ión oxocarbenio cíclico con ayuda del ácido de Lewis, seguido de la reacción con los derivados de silanos (**Esquema 7**).



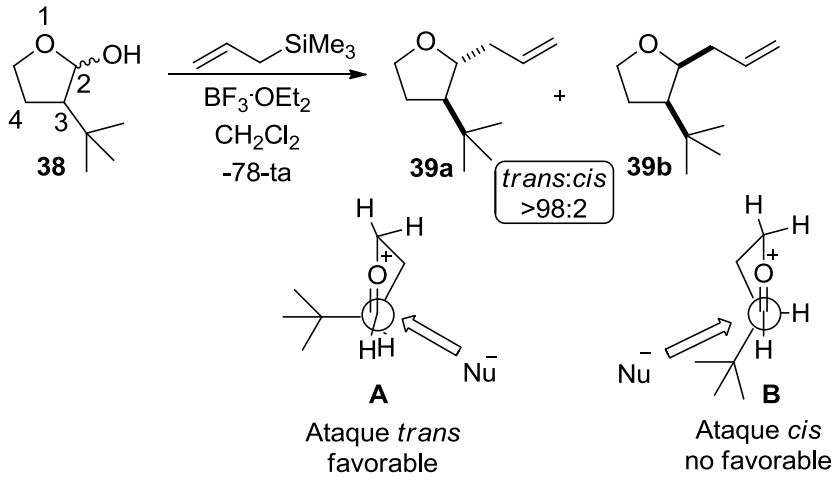
Esquema 7. Sustitución nucleofílica vía la formación de un ion oxocarbenio

El modelo contempla la existencia del ión oxocarbenio cíclico en equilibrio entre dos conformaciones distintas de media silla, que están en equilibrio a través de pseudorotación de enlaces sigma. Se propone que los confórmeros sustituidos con grupos alquilo en la posición pseudoecuatorial son más estables que aquellos con estos sustituyentes en posición pseudoaxial (**Esquema 8**).



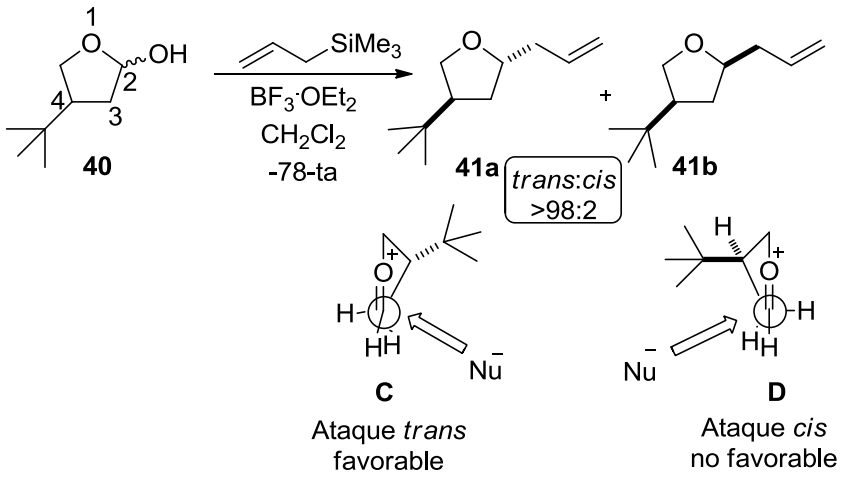
Esquema 8. Conformaciones en silla del ión oxocarbenio.

La diastereoselectividad en la adición nucleofílica al ión oxocarbenio cíclico la explicaron por medio del modelo de Felkin- Anh. Este modelo lo usaron en el caso del tetrahidrofurano **38** sustituido en C3 con un grupo *ter*-butilo. Para el caso de la conformación **A**, el ataque nucleofílico del alilo se llevó a cabo por el lado opuesto al *ter*-butilo, generando el producto *trans* **39a** debido a que en esta conformación, el acercamiento del nucleófilo presenta menos interacciones estéricas en relación a su confórmero **B** el cual está obstaculizado por el respectivo sustituyente (**Esquema 9**).



Esquema 9. Sustitución nucleofílica de tetrahidrofuranos sustituidos en C3.

Bajo las mismas condiciones para el sustrato sustituido en C4 **40**, el producto mayoritario es el compuesto *trans* **41a**. Que proviene del confórmero más estable **C**, respecto a su confórmero **D** (**Esquema 10**).



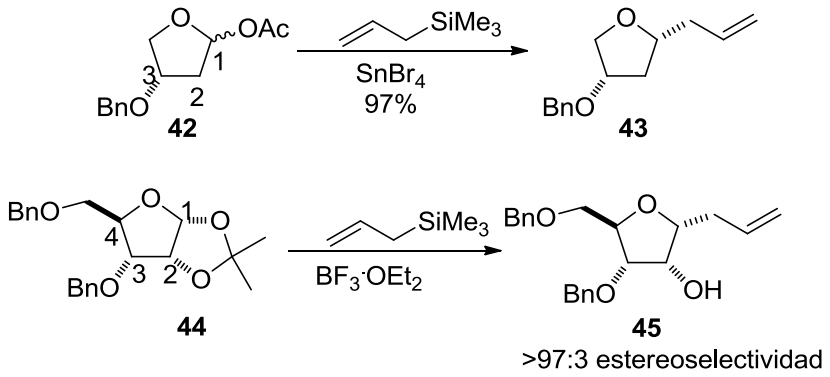
Esquema 10. Modelo de Reibig y Schimitt que explica la adición nucleofílica sobre iones oxocarbenios.

De acuerdo con esta interpretación, cuando el tretrahidrofurano presenta un sustituyente alquilo, el producto mayoritario es el compuesto *trans* respecto al sustituyente.

2.2.2 Modelo de Woerpel para explicar el ataque nucleofílico en el ión oxocarbenio.

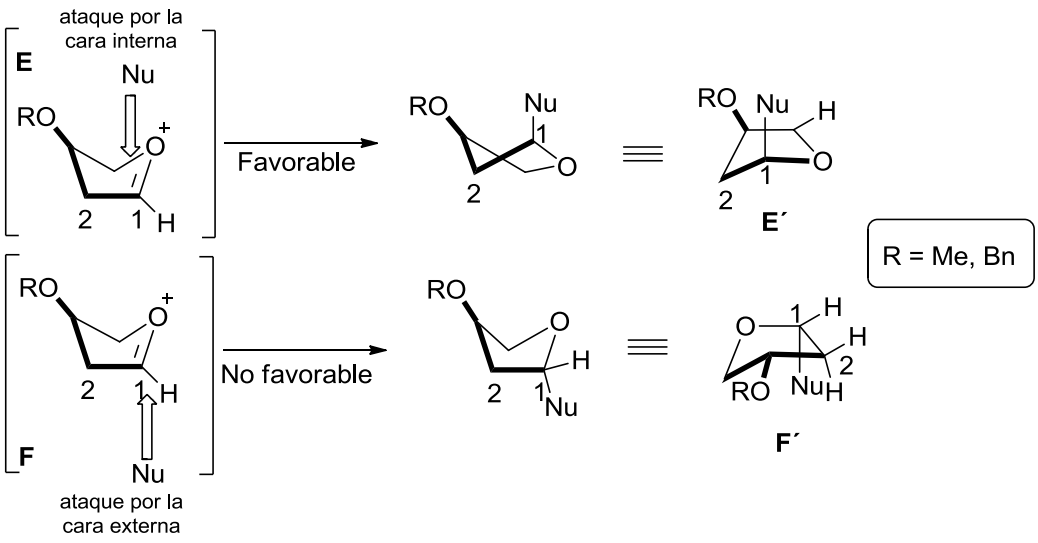
Woerpel estudió la adición nucleofílica sobre iones oxocarbenios provenientes de furanos con *O*-acetilos en la posición anomérica;[15] por otro lado en nuestro laboratorio se estudiaron las adiciones nucleofílicas a iones oxocarbenio provenientes de 1,2-O-isopropiliden derivados de xiloribofuranosa.[16]

Nuestros resultados fueron consistentes con los de Woerpel los cuales indican que la selectividad de la reacción es controlada principalmente por el sustituyente *O*-alcoxilo de la posición C3. El producto mayoritario de la reacción de sustitución en la posición anomérica vía la formación del ión oxocarbenio formado por la activación con un ácido de Lewis es el producto *cis* respecto al sustituyente *O*-alcoxilo en C3. (**Esquema 11**)



Esquema 11. Alilación estereoselectiva sobre hemicetales sustituidos en C3.

Woerpel propuso un modelo que explica la selectividad de la reacción: "Modelo del ataque por la cara interna". El modelo contempla la existencia de dos conformaciones tipo sobre en equilibrio, donde la conformación más estable es aquella que orienta al sustituyente alcoxilo en C3 en la posición pseudoaxial. El ataque nucleofílico sobre el ión oxocarbenio **E** más estable se lleva a cabo preferencialmente por la cara interna. Este ataque se ve favorecido porque la trayectoria y la conformación inmediata **E´** del producto es alternada y por lo tanto más estable en comparación con la conformación inmediata del producto **F**. Contrario al ataque por la cara externa **F**, que del mismo modo no está impedida estéricamente, pero su conformación inmediata que adquiere el producto de sustitución es la eclipsada **F´**, que es más inestable respecto a la conformación alternada (**Esquema 12**).[17]



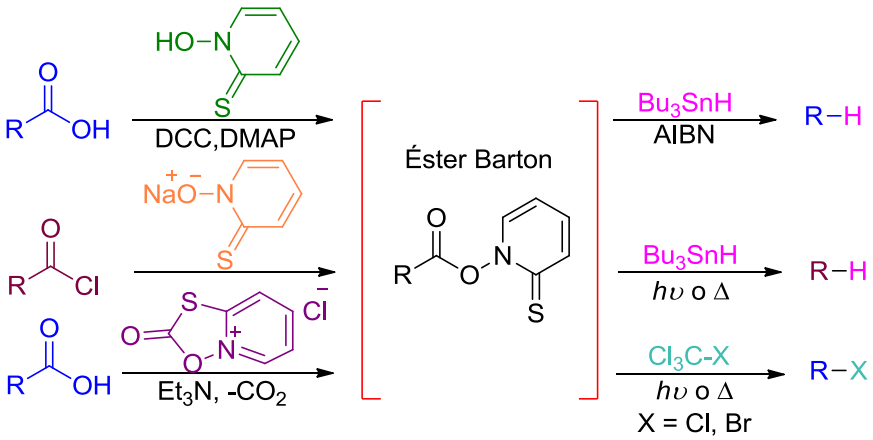
Esquema 12. Modelo estereoquímico de Woerpel.

2.3 Descarboxilación

2.3.1 Descarboxilación de Barton

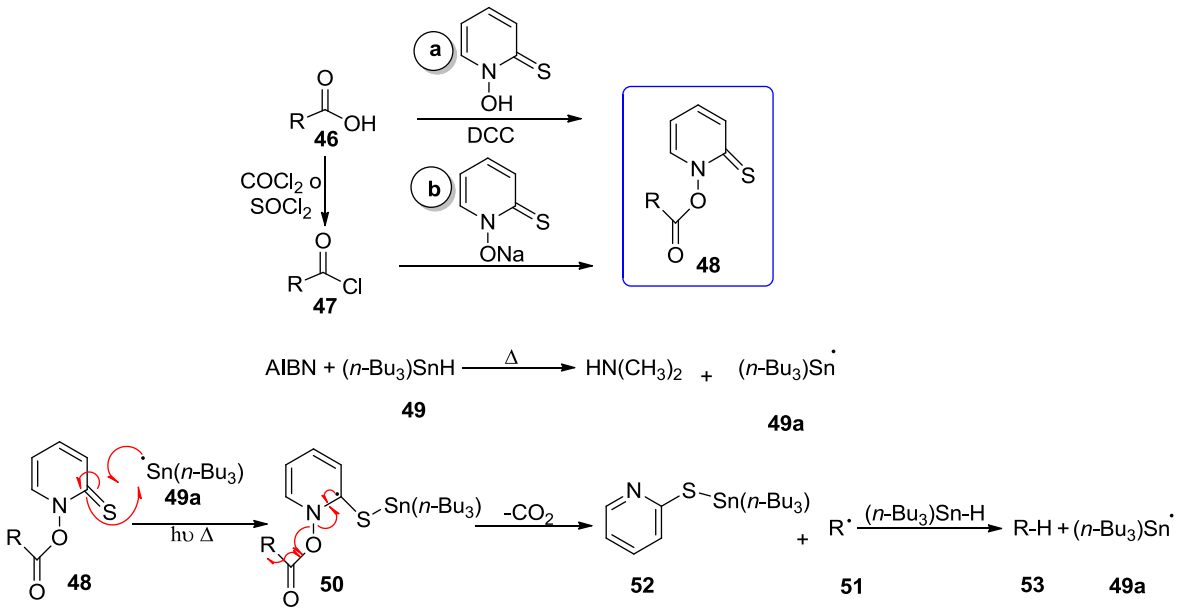
Las reacciones de radicales libre son una herramienta muy importante en química orgánica y principalmente en la química de carbohidratos. En los últimos años se han desarrollado una serie de reacciones de radicales libres entre las que destaca la conversión de un ácido carboxílico a otro grupo funcional con la pérdida de un átomo de carbono.

En el año 1983 Barton[18] reportó la conversión de ácidos carboxílicos a su correspondiente producto descarboxilado. De esta manera, el grupo alquilo sustituye al grupo carbonilo por otros grupos funcionales como selenuros, halogenuros, etc., vía la formación de un éster tiohidroxamato mejor conocido como éster Barton, seguido de la escisión homolítica con el desprendimiento de CO_2 y un radical centrado en carbono que es atrapado por un aceptor de radicales libres (**Esquema 13**).



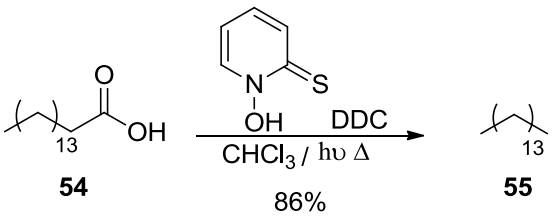
Esquema 13. Esquema general de descarboxilación de Barton

La descarboxilación se puede realizar de distintas formas. El primer paso es la formación del éster tiohidroxámico **48**: a) a partir del ácido carboxílico **46** en presencia de DCC y un tiocarbamato o b) generando el halogenuro de ácido **47** partiendo del ácido carboxílico **46** y posteriormente adicionar la sal del tiocarbamato. Una vez obtenido el compuesto **48** se lleva a cabo la ruptura homolítica del ésteres tiohidroxámico **48** por la acción de una fuente de luz o un iniciador de radicales libres en presencia de un aceptor de radicales libres como: hidruro de tributil estaño, el tris (trimetilsilil) silano, difenil diselenio, etc, y generar al compuesto descarboxilado con un nuevo grupo funcional. (**Esquema 14**).[19]



Esquema 14. Mecanismo de la reacción de descarboxilación de Barton.

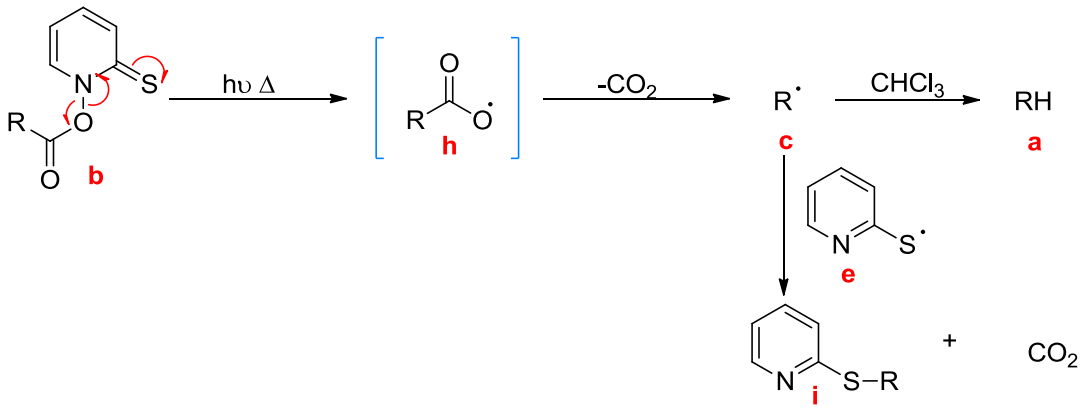
Una modificación a esta metodología es la reportada en el año 2011 por Ko y colaboradores.[20] Ellos hacen uso del cloroformo como donador de hidrógeno y de esta manera sustituyen al Bu_3SnH el cual es muy contaminante. Observando que con la presencia de cloroformo en el medio de reacción se generó el compuesto descarboxilado **55** en un rendimiento mayor que si se usara CCl_4 como disolvente en presencia de un derivado de estaño donador de hidrógenos (**Esquema 15**).



Esquema 15. Condiciones de reacción de descarboxilación usando cloroformo como disolvente.

Sin embargo, en ese mismo año Tsanaktsidis y colaboradores [21] reportaron que el éster Barton (**b**) bajo la influencia de la luz visible y calor puede sufrir una rápida ruptura homolítica generando el radical alcoxilo (**h**), que tras el desprendimiento de

CO_2 el radical alcoxilo se convierte en el radical alquilo (**c**), que en presencia de un donador de hidrógeno forma el producto de reducción (**a**). También puede existir una competencia entre el donador (**c**) y el radical del azufre (**e**) para producir el sulfuro de 2-piridilo (**i**), en un proceso conocido como auto-captura (**Esquema 16**).



Esquema 16. Formación del subproducto de la descarboxilación de Barton por auto-captura.

El trabajo de Ko muestra indudablemente que el cloroformo es un aceptable donador de hidrógenos, además de que facilita las condiciones técnicas de la reacción. Sin embargo la observación de Tsanaktsidis acerca del subproducto que podría disminuir los rendimientos del sustrato final, da pie al perfeccionamiento de las metodologías para la descarboxilación de ácidos carboxílicos.

2.3.2 Reacciones fotoredox

Las reacciones fotocatalíticas representan nuevos modos de activación de moléculas pequeñas y se centran en la capacidad de los complejos metálicos para acoplarse con un solo electrón de transferencia sobre sustratos orgánicos que son fotoexcitados con luz visible.

Entre los complejos más empleados en las reacciones fotocatalíticas, se encuentran los reactivos polipirídinicos de Rutenio e Iridio, los cuales utilizan la luz visible para activarse. Ejemplos de estos son el tris (2,2'-bipiridina) rutenio (II), y $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (**Figura 4**).

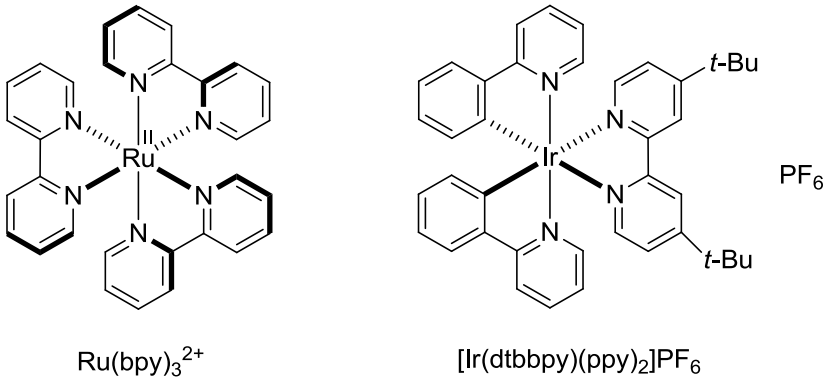


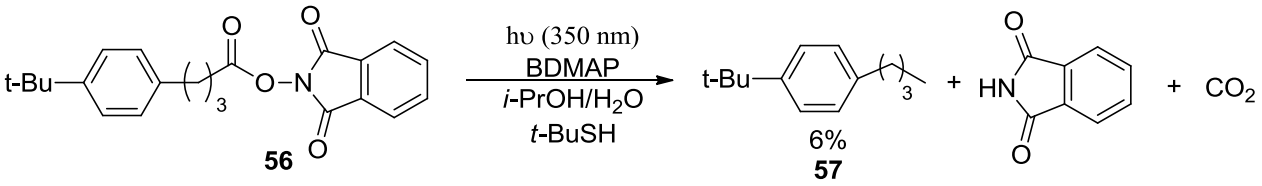
Figura 4. Complejos de Rutenio e Iridio usados para fotocatálisis con luz visible.

La excitación de sus electrones permite estados en los que se convierten en potentes reactivos de transferencia electrónica, mostrando una notable quimioselectividad para desencadenar procesos catalíticos.[22]

Sin embargo, hasta el año 2008 estos complejos fueron empleados como fotocatalizadores en el área de síntesis orgánica. Entre los grupos más interesados en este tipo de reacciones son: el grupo de Yoon,[23] MacMillan[24] y Stephenson, [25,26] los cuales detallan el uso de $Ru(bpy)_3^{2+}$ y $[Ir(dtbbpy)ppy)_2]PF_6$ como catalizador fotoredox para llevar a cabo reacciones altamente enantioselectivas, con metodologías sencillas.

2.3.3 Descarboxilación en condiciones fotoredox

En el año 1988 Oda y colaboradores reportaron un nuevo método de descarboxilación de ácidos carboxílicos a través de *N*-aciloxiftalimidas usando la reacción de transferencia de electrones con luz, para esto realizaron la conversión de ácidos carboxílicos a los derivados ftalimídicos **56,** con *N*-hidroxiftalimida y DCC; este sustrato *N*-(aciloxi)ftalimidico **56** lo sometieron a condiciones de descarboxilación usando BDMAP, *i*-PrOH en medio acuoso y un derivado de estaño como aceptor de radicales para generar al compuesto descarboxilado **57** el cual obtuvieron en un rendimiento bajo, que lo adjudicaron al medio acuoso en el que se realizó la reacción (**Esquema 17**).[27]

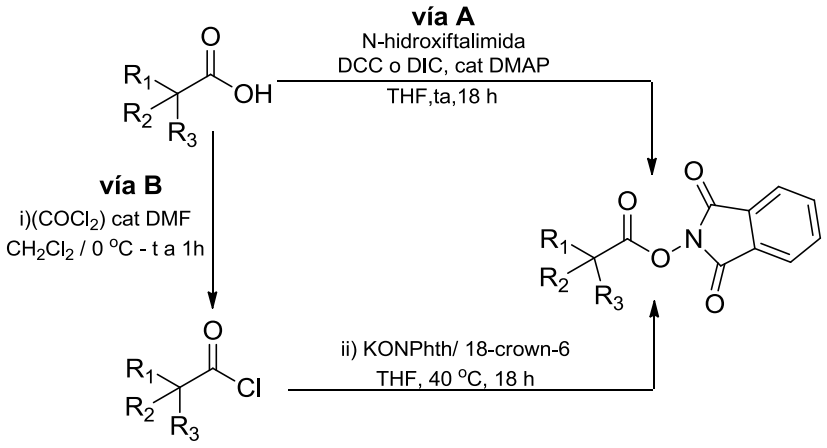


Esquema 17. Condiciones de reacción para descarboxilación según Oda.

Los resultados de esta descarboxilación provocaron un reenfoque sobre las técnicas de descarboxilación tradicionales (Barton y Hunsdiecker).

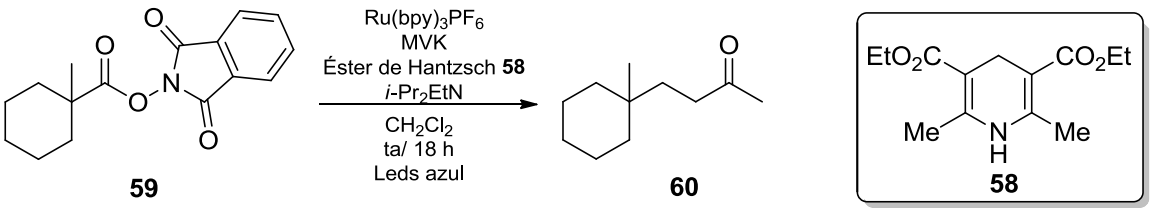
El grupo de Overman en el año 2015[28] modificó las condiciones de Oda y Okada, [29] examinando la formación de *N*-(aciloxi)ftalimidas como precursores de radicales de carbono terciarios.

Es así que Overman generó los intermediarios radicalarios ftalimídicos a partir del acoplamiento de ácidos carboxílicos con *N*-hidroxiftalimida mediada por una carbodiimida (vía **A**), y a partir de los cloruros del ácido, en presencia del éter 18-crown-6 (vía **B**), por ambas vías los rendimientos fueron altos (**Esquema 18**). Comparando los ésteres de Barton y los *N*-(aciloxi)ftalimidas, observaron que estos últimos exhiben una estabilidad superior y son fácilmente sintetizados y manipulados.



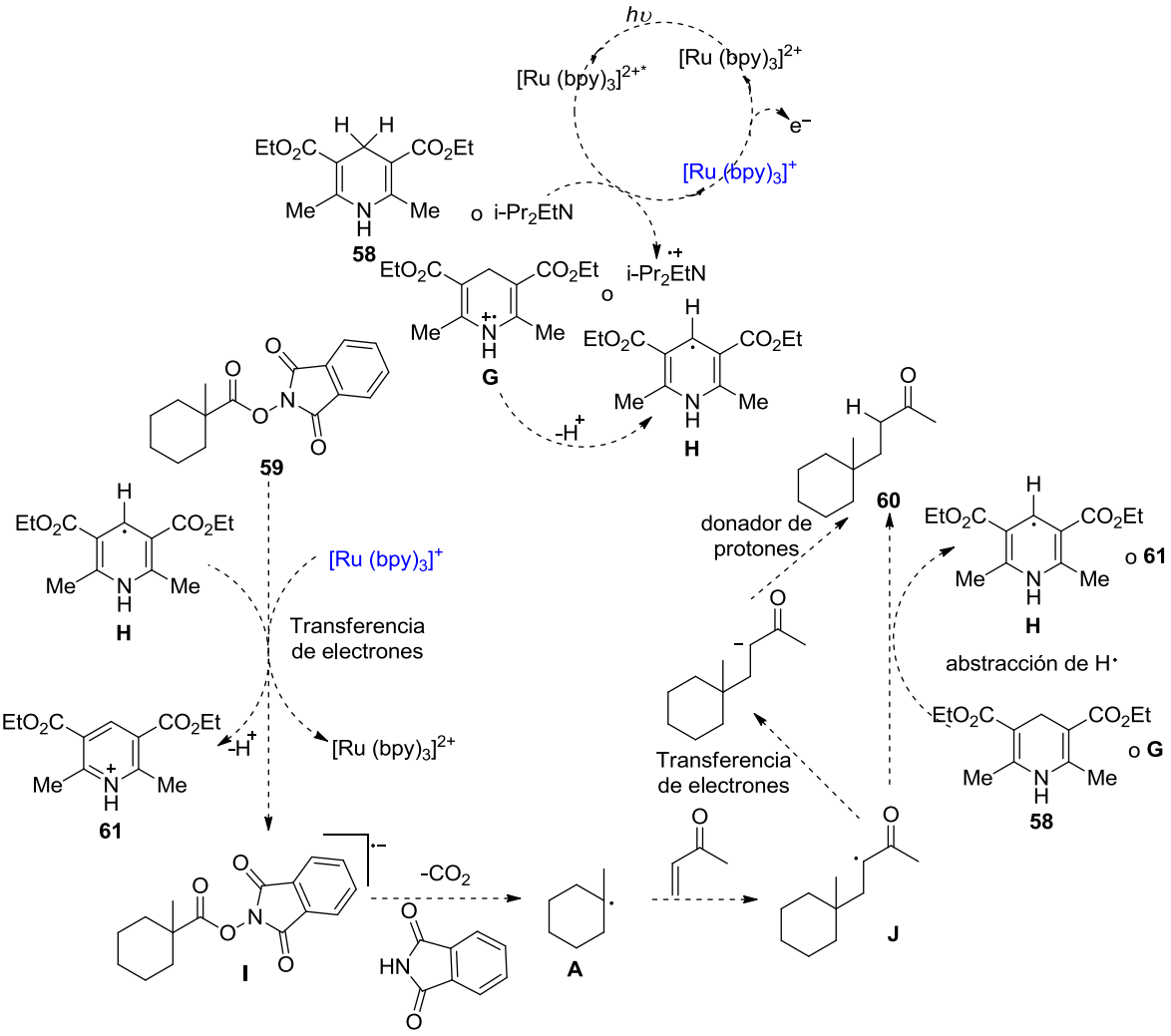
Esquema 18. Condiciones de reacción para la formación del intermediación *N*-alciloxi-ftalimida.

Después llevaron a cabo la reacción fotocalítica en un medio no acuoso bajo las condiciones descritas por Gagné.[30] Esta reacción emplea el éster de Hantzsch, **58**, el fotocatalizador $Ru(bpy)_3(BF_4)_2$, y el *i*-Pr_2NEt, en diclorometano como disolvente. De esta manera acoplaron a la *N*-(aciloxi)ftalimida **59** con la metilvinilcetona (MVK) a temperatura ambiente con la irradiación de LEDs azules, generando el producto **60** en un rendimiento del 86% (**Esquema 19**).



Esquema 19. Acoplamiento del compuesto 68 para la obtención de 74.

Ellos plantearon que la irradiación del catalizador de $Ru(bpy)_3^{2+}$ con luz visible genera su estado excitado $Ru(bpy)_3,^{2+*}$ que no tienen actividad reductiva, pero al entrar en contacto con el *i*-Pr_2NEt o el éster de Hantzsch **58,** se transforma en un reductor fuerte de Ru $(bpy)_3^+$ y la *N*-(aciloxi)ftalimida **59** recibe un electrón de $Ru(bpy)_3^+$, o del éster de Hantzsch **H** (poco probable) para formar transitoriamente el anión radical **I**. La ruptura homolítica y la descarboxilación de **I,** libera la ftalimida, CO_2, y el radical alquilo **A**. La adición de este radical terciario **A** sobre un aceptor conjugado generó el radical **J**. La reacción puede ser finalizada, ya sea por abstracción del átomo de hidrógeno de la dihidropiridina **58,** del intermediario **G** o por transferencia de un electrón de $Ru(bpy)_3^+$ seguido de la protonación para proporcionar el producto **60** (**Esquema 20**).[31]



Esquema 20. Mecanismo propuesto para el acoplamiento de la *N*- (aciloxilo)ftalimida con MKV catalizada con Ru (bpy)$_3^{2+}$ en presencia de luz visible.

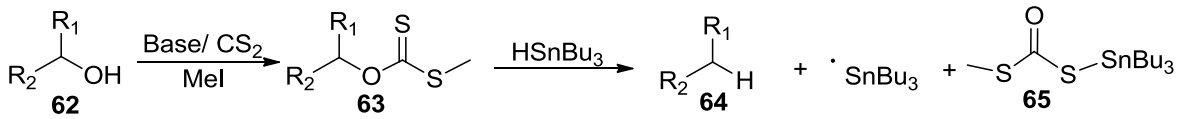
Al observar el intermediario **A** pensaron en capturar este radical mediante la donación de un hidrógeno por parte de una fuente de hidrógenos como lo son algunos derivados de estaño y silicio, sin embargo esto no lo pudieron llevar a cabo.

Estos sistemas de quimioselectividad fotoredox son superiores en comparación con las metodologías tradicionales basadas en la química de radicales con estaño, ya que evita los problemas de toxicidad y de purificación asociados con los hidruros de estaño

2.4. Desoxigenación de Barton-McCombie

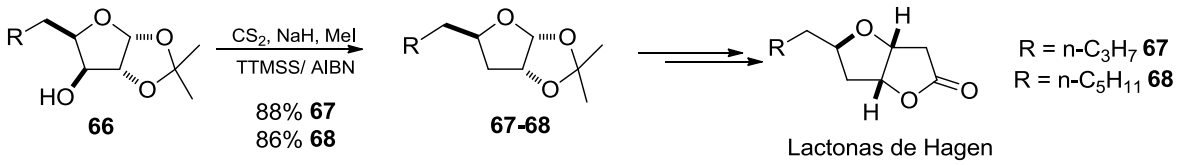
La reacción de desoxigenación de alcoholes es de las transformaciones más importantes en campo de la síntesis orgánica de productos naturales. Esta consiste en reemplazar un enlace carbono-oxígeno por un enlace carbono-hidrógeno, sin afectar a otros grupos funcionales. Algunos métodos de desoxigenación consisten en la conversión de alcoholes en buenos grupos salientes (halogenuros, mesilatos, tosilatos), los cuales después serán hidrogenados o reducidos con hidruros.

En el año 1975 Sir Derek Barton y Stuart W. McCombie,[32] publicaron la reacción de desoxigenación a través del uso del grupo tiocarbonilo frente a los radicales nucleofílicos de los derivados de estaño. Donde un alcohol **62** se transforma en el derivado ditiocarbonatado **63** comúnmente conocido como xantato el cual se hace reaccionar con un iniciador radicalario (AIBN) y con hidruro de tributilestaño como agente reductor, para que de esta manera se genere el producto reducido **64** (**Esquema 21**).



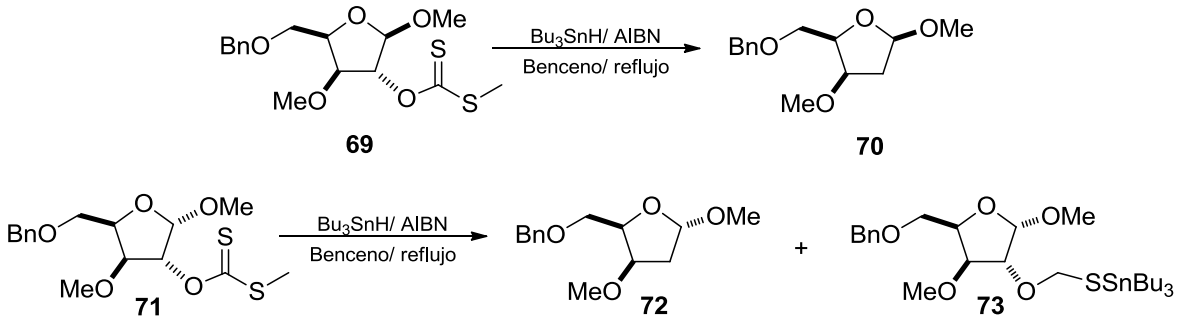
Esquema 21. Mecanismo general de la reacción desoxigenación de Barton-McCombie.

Una aplicación de esta reacción por nuestro grupo de trabajo fue reportado en la síntesis total de las lactonas de Hagen,[33] Donde uno de los pasos claves es la desoxigenación de C4 del anillo de tetrahidrofurano derivado de la 1,2-*O*-isopropiliden-α-D-xilofuranosa **66**. Resaltaron que para este paso utilizaron el tris-(trimetilsilil)-silano (TTMS) en lugar del tradicional y tóxico *n*-Bu_3SnH, mejorando los rendimientos de: 60-62% a 86-88% (**67** y **68**) respectivamente (**Esquema 22**).[34]



Esquema 22. Obtención de los productos desoxigenados precursores de las lactonas de Hagen.

Nuestro mismo grupo en el año 2011 observó que la desoxigenación de xantatos es favorecida cuando en la posición β se encuentra un grupo alcoxilo orientado en posición *trans* **69**. De modo contrario, cuando el xantato presenta al correspondiente alcoxilo en posición *cis* **71**, obsevaron la formación del compuesto desoxigenado **72** y un hemitioacetal **73** como subproducto (**Esquema 23**).[13]



Esquema 23. Reacción de desoxigenación sobre derivados de la xilofuranosa.

Teniendo toda esta información, nos propusimos a sintetizar la (+)-muscarina utilizando reacciones radicalarias que involucren el uso de reactivos y condiciones poco tóxicas como el método "fotoredox". El control estereoquímico que nos llevaría a construir los 3 centros estereogénicos de la muscarina se lograría utilizando a la 1,2-*O*-Isopropiliden-α-D-xilofuranosa, la cual nos da un fácil acceso al anillo de tetrahidrofurano que es la base central de nuestra molécula. También la reacción de sustitución en la posición anomérica será otra reacción clave en ésta síntesis.

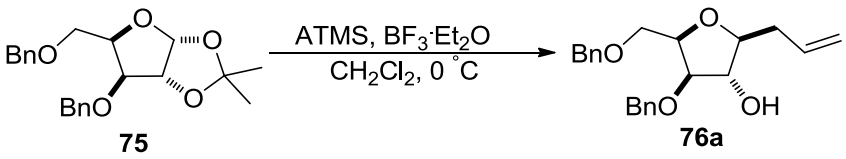
3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Síntesis diasteroselectiva de la L-(+)-muscarina a partir de la 1,2-*O*-isopropiliden-α-D-xilofuranosa, utilizando condiciones fotoredox.

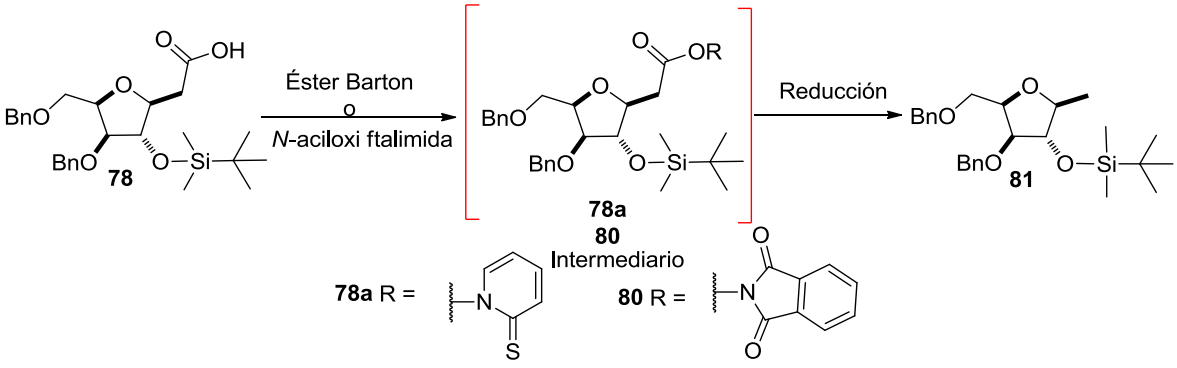
3.2 Objetivos particulares

3.2.1 Alilar estereoselectivamente en la posición anomérica del derivado de la xilofuranosa **75**.



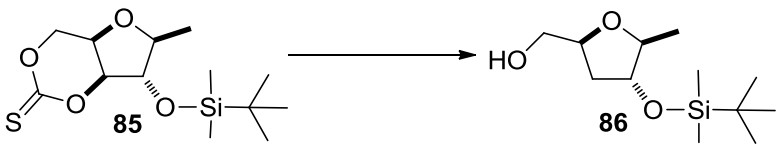
75 **76a**

3.2.2 Desarrollar una metodología que permita llevar a cabo la descarboxilación del compuesto **78**, explorar la descarboxilación de Barton y en condiciones fotoredox.



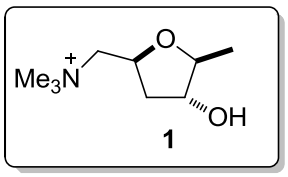
78 **81**

3.2.3 Llevar a cabo la desoxigenación en C4 del furano mediante una reacción radicalaria usando la metodología de Barton-Mc Combie y/o fotoredox.



85 **86**

3.2.4 Obtener la muscarina **1** mediante una reacción de sustitución sobre el grupo hidroxilo primario y desprotección del grupo hidroxilo en C3.



1

4. Análisis retrosintético

Como la muscarina **1** es un compuesto orgánico formado por un anillo furánico, una amina cuaternaria, un grupo hidroxilo secundario y principalmente tres centros estereogénicos, proponemos que se puede obtener a partir del compuesto **86** mediante una sustitución nucleofílica de segundo orden, al desplazar al yodo por el grupo amino. A su vez, el compuesto **86**, se puede obtener mediante una reacción de desoxigenación radicalaria a partir del 1,3-diol proveniente de la desbencilación del compuesto **81**. El compuesto **81** presenta un grupo metilo en la posición 2 del furano, este grupo metilo puede ser generado a partir de una reacción de descarboxilación radicalaria sobre el compuesto **78**. El ácido carboxílico **78** se puede generar a partir de una serie de reacciones que involucra una ruptura oxidativa sobre el grupo alilo **76a**. El compuesto **76a** se puede obtener a partir de una alilación estereoselectiva sobre un derivado de xilofuranosa **74** ya reportada por nuestro grupo de investigación. De esta manera, la materia prima que proponemos para la obtención de la (+)-muscarina es la xilofuranosa **74** (**Figura 24**).

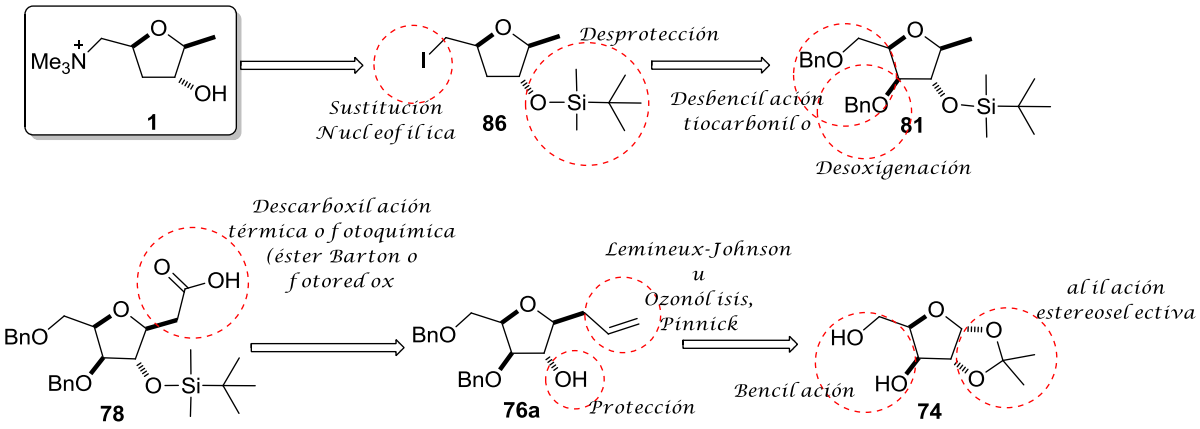
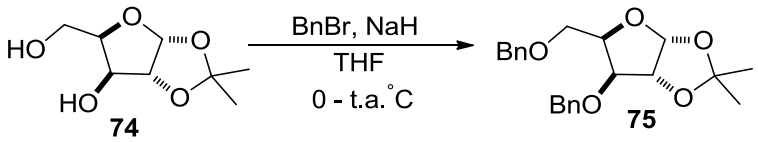


Figura 24. Esquema retrosintético para la obtención de la muscarina 1.

5. Discusión de resultados

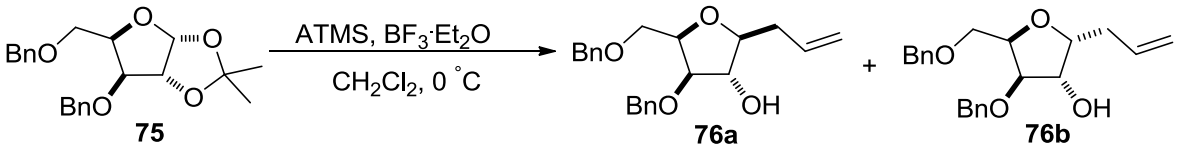
5.1 Sustitución estereoselectiva en la posición anomérica del derivado de xilofuranosa.

Uno de los pasos claves es la reacción de alilación estereoselectiva en la posición anomérica, con este fin, se llevó a cabo la protección de los grupos hidroxilos de las posiciones 3,5 de la xilofuranosa **74**. Se eligió al grupo bencilo como protectores debido a su fácil incorporación a los grupos hidroxilos y su relativa facilidad y selectividad para removerlos cuando hay otros grupos protectores así como su resistencia a condiciones ácidas y básicas. La dibencilación se lleva a cabo con bromuro de bencilo (BnBr), hidruro de sodio (NaH) como base y THF anihidro como disolvente esta reacción se realizó a temperatura que va de 0 °C a temperatura ambiente por 12 horas. Bajo estas condiciones se obtuvo el compuesto dibencilado **75** en un rendimiento del 86% después de la purificación en columna cromatografíca (**Esquema 25**). La caracterización de este compuesto se llevó a cabo por espectroscopía de RMN de ^{1}H y ^{13}C.



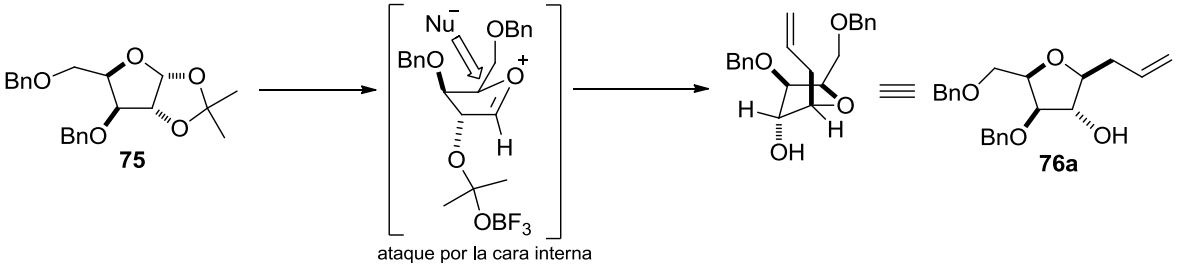
Esquema 25. Protección de los grupos hidroxilos de la 1,2-*O*-isopropiliden-α-D-xilofuranosa.

El compuesto dibencilado **75** se hizo reaccionar con eterato de trifluoruro de boro como ácido de Lewis $BF_3{\cdot}Et_2O$, seguido de la adición de aliltrimetilsilano como nucleófilo y diclorometano (CH_2Cl_2) anhidro como disolvente a una temperatura inicial de 0 °C hasta llevarlo a temperatura ambiente. Este procedimiento generó, de acuerdo al análisis del espectro de RMN de ^{1}H, una mezcla de productos **76a** y **76b** en una relación 95:0.5 respectivamente. Después de una rápida purificación en cromatografía en columna se logró recuperar solo al compuesto alilado **76a** en un rendimiento del 88%, (**Esquema 26**).



Esquema 26. Sustitución estereoselectiva en la posición anomérica.

La obtención del compuesto alilado, procedió con alta estereoselectividad al generar mayoritariamente el compuesto C-glicósido **76a**. La selectividad de sustitución nucleofílica en la posición anomérica de derivados de xilofuranosas, con 1,2-*O*-isopropilidenos ya fue estudiada anteriormente por nuestro grupo de investigación en el año 2006 [16] y 1-*O*-acetilados por el grupo de Woerpel en el año 2003. [15,16] Woerpel propuso un modelo estereoquímico en el cual el ión oxocarbenio adquiere una conformación tipo sobre y el grupo *O*-alquilo de la posición C3 se orienta preferentemente en posición axial. El ataque del nucleófilo ocurre mayoritariamente por la cara interna del ión oxocarbenio, generando de esta manera el producto *cis* respecto al sustituyente en C3. Gracias a esto podemos predecir que el producto mayoritario **76a**, es aquel que orienta al grupo alilo en posición *cis* respecto al sustituyente en C3 (*O*-bencilo) (**Esquema 27**).



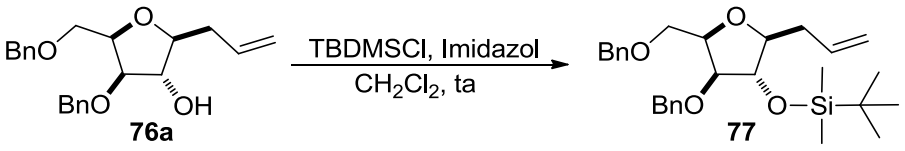
Esquema 27. Modelo estereoquímico de Woerpel aplicado en la reacción de alilación.

5.2 Síntesis del ácido carboxílico vía una ruptura oxidativa del grupo alilo

Con la alilación en la posición anomérica se modificó el centro estereogénico presente en C1 quedando un grupo hidroxilo en C2 con la estereoquímica adecuada. La formación del ácido carboxílico a partir del compuesto **76a** se realizó por dos rutas: En la primera, se utilizó directamente el compuesto **76a** y en la

segunda, se realizó con la protección del grupo hidroxilo presente en C2 generándonos **77**. Se exploraron dos metodologías para realizar la ruptura oxidativa del grupo alilo: a) reacción de Pinnick y b) Ozonólisis-Oxidación Pinnick.

Ya que, los grupos hidroxilos en C3 y C5 se encuentran protegidos con bencilos, se procedió a proteger el grupo hidroxilo presente en el compuesto **76a** con cloruro de *tert*-butildimetil silano (TBDMSCl). La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente por 18 horas, después de la purificación cromatográfica se obtuvo al compuesto sililado **77** en un rendimiento del 78% **(Esquema 28)**.



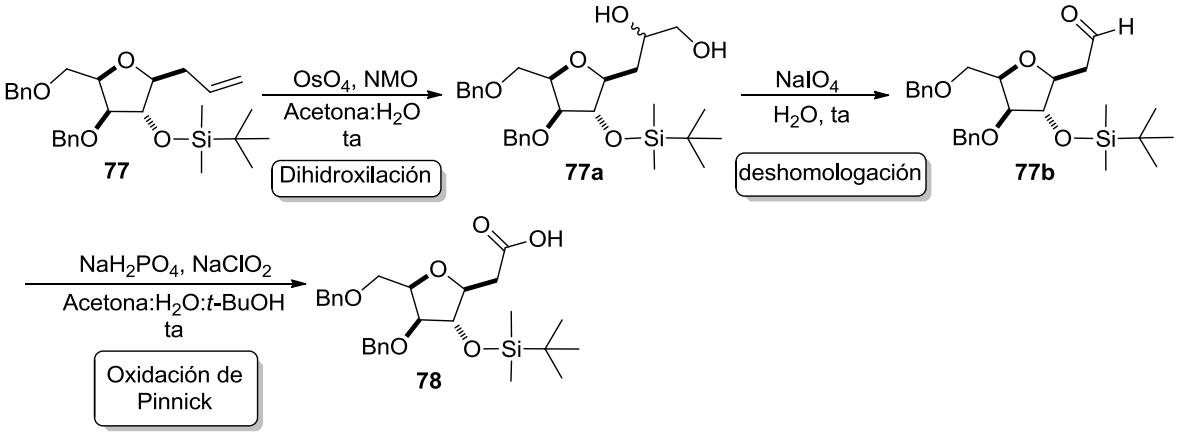
Esquema 28. Protección del grupo hidroxilo en C2.

La decisión de usar un grupo protector diferente se debe a que, en pasos siguientes de nuestra síntesis se llevará a cabo una desbencilación que causará la desprotección de esta posición, desfavoreciendo la reacción de desoxigenación.

Una vez obtenidos los compuestos **76a** y **77**, se procedió a la obtención del ácido carboxílico **78** y **79**. En primer lugar se funcionalizó el grupo alilo del compuesto **77** mediante la reacción de Lemieux-Johnson. La cual consiste en la dihidroxilación del grupo alilo en el compuesto **77** usando OsO_4 en cantidades catalíticas y NMO que regenera al OsO_4. Esta reacción procede en una mezcla acetona-agua con una relación 10:1 respectivamente, la reacción se monitoreó por cromatografía en placa fina. La mezcla diastereoisomérica de los dioles **77a** se trató *in-situ* con peryodato de sodio ($NaIO_4$) como agente oxidante. Este tratamiento llevó a cabo a la formación del aldehído **77b** vía la ruptura oxidativa del enlace C-C del 1,2-diol. El consumo total de **77a** y la formación de **77b** se confirmó con RMN de ^1H. El tiempo estimado de la reacción fue 3 horas.

Nuevamente *in-situ* se llevó a cabo la oxidación del aldehído **77b** hacia el ácido carboxílico bajo condiciones de oxidación de Pinnick. Al filtrado de la mezcla de

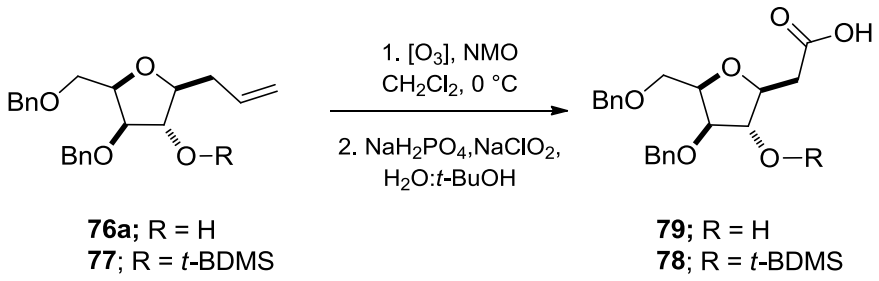
reacción se le adicionó *tert*-butanol:acetona:agua en una relación (5:4:0.5) respectivamente. Las condiciones oxidantes se lograron con clorito de sodio ($NaClO_2$) y fosfato ácido de sodio (NaH_2PO_4) como tampón, a temperatura ambiente por 1 hora. Después de la purificación, se aisló el compuesto **78** en un rendimiento del 90% (**Esquema 29**).



Esquema 29. Condiciones de reacciones para la obtención del ácido carboxílico 78.

Cabe destacar que el 90% de rendimiento del compuesto **78** es a partir del compuesto **77**, este proceso involucró tres reacciones que se llevaron a cabo *in-situ* en un alto rendimiento. La desventaja que presenta esta metodología es el uso del tetraóxido de ósmio, a pesar de ocuparse en cantidades catalíticas (0.01 equivalente), este sigue siendo un riesgo para la salud ocasionado por su elevada toxicidad y fácil sublimación.

Por este motivo, se exploró la reacción de ozonólisis para la formación del ácido carboxílico a partir de los compuestos alilados **77** y **76a**. Estos compuestos se hicieron reaccionar con una corriente de ozono y óxido de *N*-metil Morfolina (NMO) como agente oxidante, en CH_2Cl_2 a 0 °C. La corriente de ozono se generó con un aparato ozononificador que mediante una corriente eléctrica convierte el oxígeno del aire en ozono. Después de transcurrido tres horas se observó el consumo de la materia prima e inmediatamente se le adicionó una mezcla 10:0.5 de *t*-BuOH: H_2O, el $NaClO_2$ y NaH_2PO_4 a temperatura ambiente (**Esquema 30**). De esta manera obtuvimos los compuestos **78** y **79**.



76a; R = H
77; R = *t*-BDMS

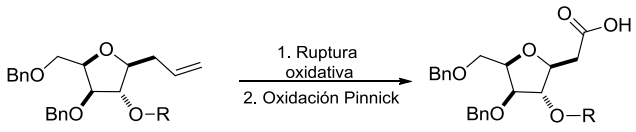
79; R = H
78; R = *t*-BDMS

Esquema 30. Obtención del ácido 78 y 79 por ozonólisis.

Se buscó mejorar las condiciones de reacción que permitieran obtener satisfactoriamente al ácido carboxílico correspondiente mediante la ozonólisis, sin embargo una de las limitantes más notables que encontramos es que al aumentar la cantidad de compuesto el tiempo de reacción se incrementó considerablemente y no se logró que la materia prima reaccionara completamente. Obteniendo así rendimientos que van del 20 al 68%.

Al intentar escalar esta reacción (experimento 2 vs 3) el aumento en el de tiempo reacción provocó la disminución de los rendimientos. Los experimentos explorados se resumen en la **tabla 1**, donde se observa que usando la ozonólisis el mejor rendimiento se obtuvo cuando se usó 0.2 mmoles de materia prima (**77** y **76a**; experimento 2 y 4 respectivamente). Con base en estas observaciones nos planteamos que es el equipo ozonificador el limitante para lograr mejores rendimientos, razón por el cual postergamos el mejoramiento del rendimiento.

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



76a; R = H
77; R = *t*-BDMS

79; R = H
78; R = *t*-BDMS

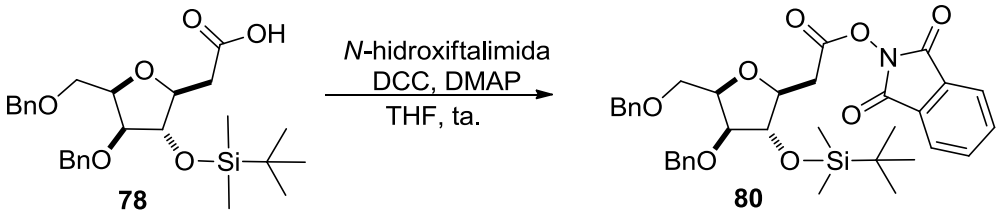
Experimento	Sustrato (mmoles)	Condiciones de reacción	Disolvente	Temperatura	Tiempo h	Producto	Rendimiento %
1	**77** (0.213)	Lemieux-Johnson-Pinnick	Acetona: H_2O	ta	3	**78**	90
2	**77** (0.213)	Ozonólisis, NMO-Pinnick	CH_2Cl_2	0 °C	4	**78**	68
3	**77** (0.853)	Ozonólisis, NMO-Pinnick	CH_2Cl_2	0 °C	36	**78**	20*
4	**76a** (0.282)	Ozonólisis, NMO-Pinnick	CH_2Cl_2	0 °C	3	**79**	60
5	**76a** (0.846)	Ozonólisis, NMO-Pinnick	CH_2Cl_2	0 °C	24	**79**	40*

En la **tabla 1** también podemos observar que el experimento 1 muestra que la reacción de Lemieux-Jhonson seguida de la oxidación de Pinnick ofreció mejores rendimientos comparada con la ozonólisis. Esta información permite afirmar que la mejor opción para obtener a los correspondientes ácidos carboxiílicos es la reacción de Lemieux-Johnson, tomando en consideración las condiciones con las que contamos en el laboratorio.

5.3 Descarboxilación radicalaria

Después de obtener al ácido carboxílico **78** se procedió a realizar la descarboxilación que aportó el grupo metilo en C2 del furano. Se exploraron dos metodologías: la primera, una reacción radicalaria en condiciones térmicas y la segunda, una reacción radicalaria en condiciones fotoquímicas.

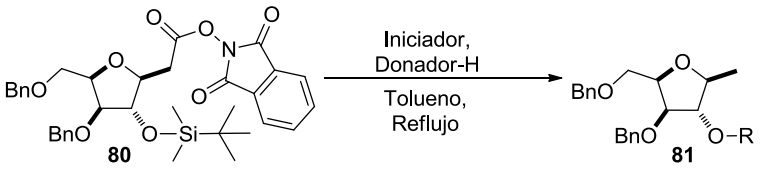
La reacción de descarboxilación en condiciones térmicas se realizó vía la formación del precursor con ftalimida **80**. Para esto se hizo reaccionar el ácido carboxílico **78** con *N*-hidroxiftalimida en presencia de DDC y dimetilaminopiridina (DMAP) en THF anhidro como disolvente. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente por 18 horas. Se obtuvo el precursor **80** en un rendimiento del 72% (**Esquema 31**).



Esquema 31. Conversión del ácido 78 al intermediario 80.

El precursor **80** se sometió a condiciones típicas de reacción de radicales libres, con el objetivo de obtener el compuesto descarboxilado **81**. Se hizo reaccionar con AIBN como iniciador y se probó al hidruro de tributil estaño (Bu_3SnH) y al tristrimetilsililsilano (TTMSS) como especies propagadoras de radicales libres y donadores de radical hidrógeno. Las reacciones se llevaron a cabo en tolueno y a temperatura de reflujo. Los resultados no fueron favorecedores ya que los mejores rendimientos (22% de **81**) se obtuvieron con Bu_3SnH (experimento 2) como agente reductor con un tiempo de reacción de 6 horas (**Tabla 2**). La reacción con TTMSS (experimento 3) en las mismas condiciones de reacción no mostró cambio alguno.

Tabla 2. Condiciones de reacción para la obtención del descarboxilado 81.



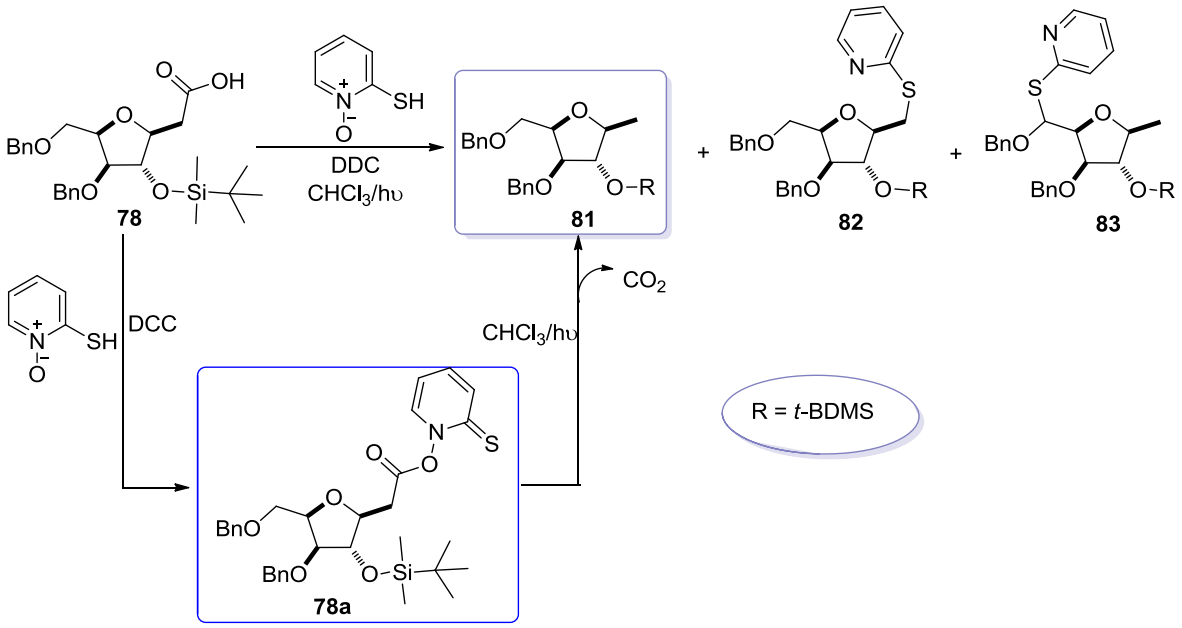
Experimento	Sustrato	Condiciones de reacción	Tiempo h	Disolvente	Temperatura	Producto	Rendimiento %
1	**80**	AIBN-Bu_3SnH	1	Tolueno	Reflujo	**81**	15*
2	**80**	AIBN-Bu_3SnH	6	Tolueno	Reflujo	**81**	22
3	**80**	AIBN-TTMSS	6	Tolueno	Reflujo	———	———

*** Rendimiento del compuesto 81 contaminado con estaño.**

Una desventaja de los experimentos 1 y 2 fue la purificación que resultó complicada y nuestro producto está contaminado con Bu_3SnH el cual es sumamente tóxico y puede afectar la siguiente reacción envenenado el catalizador de paladio.

La reacción de descarboxilación en condiciones fotoquímicas se realizó vía la formación de dos precursores de radicales libres: a) éster Barton **78a** y b) el precursor con ftalimida **80**.

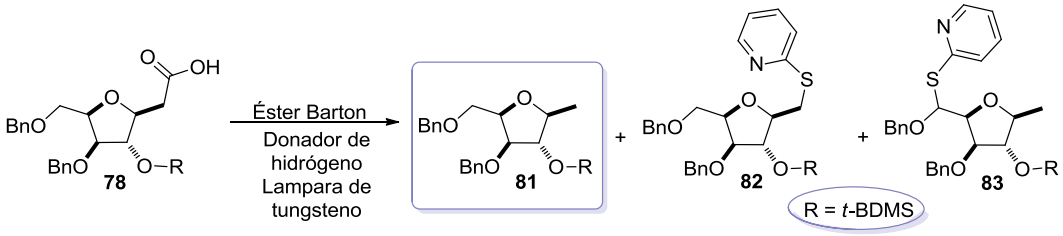
Para la formación del éster Barton se hizo reaccionar al ácido carboxílico **78** frente a 2-mercaptopiridina (2-PyS), reacción que permitió generar al precursor de radicales libres **78a**. Posteriormente *in-situ,* la reacción de radicales libres se inició al someterla a una fuente de luz con una lámpara de Tungsteno. Se empleó como fuente de hidrógeno radical ($^{\cdot}H$) al cloroformo. Después del desprendimiento de CO_2 (descarboxilación) y reducción se obtuvo una mezcla de productos, entre los que encontramos al compuesto deseado **81** y los subproductos **82** y **83** (**Esquema 32**).



Esquema 32. Reacción de la descarboxilación de Barton.

Al intentar mejorar las condiciones de reacción, se realizaron una serie de experimentos donde la variable de reacción fue la fuente de radical hidrógeno y su concentración ya que de él depende que el radical primario **78c** (pág. 41) se transforme totalmente en el producto descarboxilado **81**, evitando de esta manera la formación de los subproductos **82** y **83**, aumentando los rendimientos consideradamente (**Tabla 3**). Sin embargo los rendimientos variaron de un 20 al 60%, dependiendo la metodología.

Tabla 3. Experimentos para la obtención del compuesto 81 por descarboxilación de Barton.



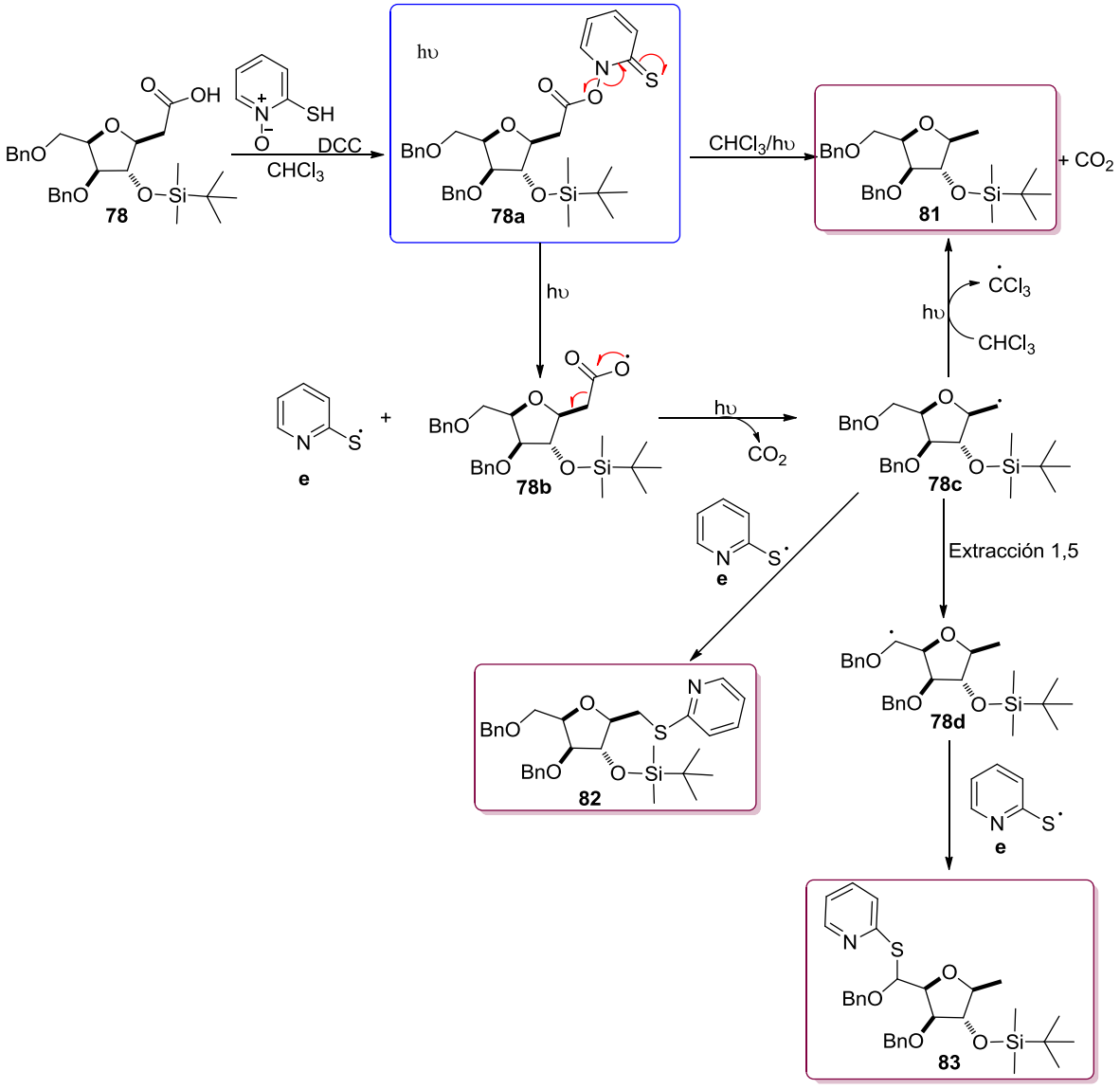
Experimento	Sustrato	Condiciones de reacción	Temperatura	Producto	Rendimiento %
1	**78**	Éster Barton-$CHCl_3$	0 °C	**81** **82** **83**	60 5 1
2	**78**	Éster Barton-$CHCl_3$	Reflujo	**81** **82** **83**	40 9 4
3	**78**	Éster Barton, DMAP-$CHCl_3$	0 °C	**81** **82** **83**	35 9 5
4	**78**	Éster Barton-Bu_3SnH	0 °C	**81** **82** **83**	40 10 NC
5	**78**	Éster Barton-Bu_3SnH	Reflujo	**81** **82** **83**	25 10 NC
6	**78**	Éster Barton-TTMSSi	0 °C	**81** **82** **83**	20 4 3

En todas las reacciones se utilizó $CHCl_3$ como disolvente y se colocaron en la cámara fotoquímica con lámpara de tungsteno. NC= no cuantificado.

Como se puede observar en la **tabla 3**, los mejores rendimientos de reacción se lograron al formar el éster Barton (experimento 1) y usar como fuente de radicales libres al cloroformo usado como disolvente. En condiciones similares (éster

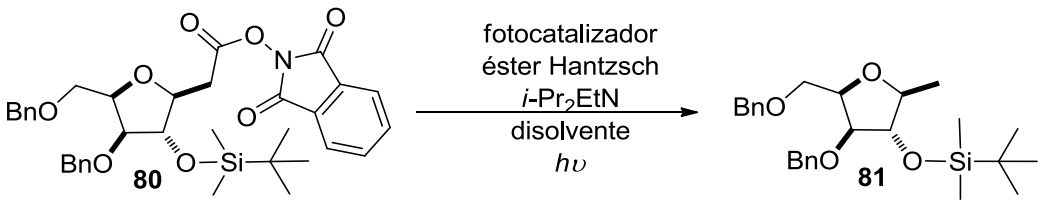
Barton) se probó al hidruro de tributil estaño que presenta una velocidad de donación de radical hidrógeno muy grande; a 0 ºC y reflujo (experimento 4 y 5) se generan rendimientos bajos del 40 y 25% respectivamente.

La formación de los subproductos **82** y **83** se pueden explicar si consideramos que primero se forma el éster Barton **78a** el cual es un precursor de radicales libres, al someterlo a la fuente de luz visible generada con la lámpara de tungsteno se lleva a cabo la formación del radical carboxilo **78b** y la formación del radical mercaptopiridina, posteriormente se lleva a cabo la eliminación de dióxido de carbono generando un radical primario centrado en carbono. El radical **78c** puede reaccionar de tres formas: a) con la fuente de radical hidrógeno ($CHCl_3$, o Bu_3SnH) y formar al producto deseado **81**, b) reaccionar con el radical mercaptopiridina y generar al subproducto **82**, c) llevar a cabo una extracción intramolecular 1-5 y extraer a un hidrógeno del metileno para generar a un radical más estable centrado en carbono **78d**, este a su vez puede ser reducido por el agente donador de hidrógeno radical y formar al producto **81** pero también reaccionar con el radical **e** de la mercaptopiridina y explicar la formación del subproducto **83** (**Esquema 33**).



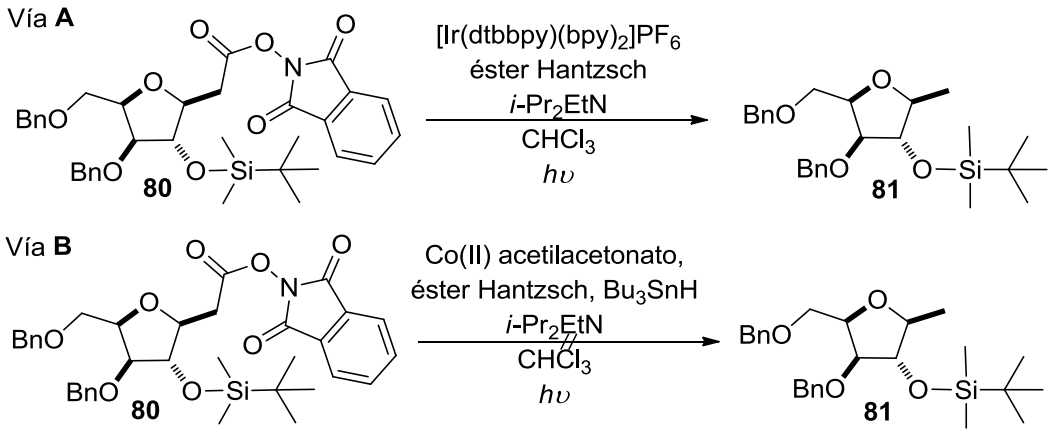
Esquema 33. Mecanismo de reacción de la reacción de descarboxilación de Barton

Para evitar la formación de los compuestos azufrados se utilizó el derivado de la ftalimida **80** como precursor para la descarboxilación vía reacción radicalaria en condiciones fotoquímicas**.** Como mencionamos anteriormente, este compuesto se sometió a reacciones radicalarias térmicas en condiciones drásticas; obteniendo rendimientos pobres del compuesto **81**. En este caso el intermediario **80** se sometió a diferentes condiciones fotoredox las cuales implican el uso de un fotocatalizador, éster de Hantzsch **58** y *i*-Pr_2NEt, en cloroformo como disolvente a temperatura ambiente con la irradiación de LEDs azules (**Esquema 34**).



Esquema 34. Condiciones generales de la reacción radicalaria fotoredox.

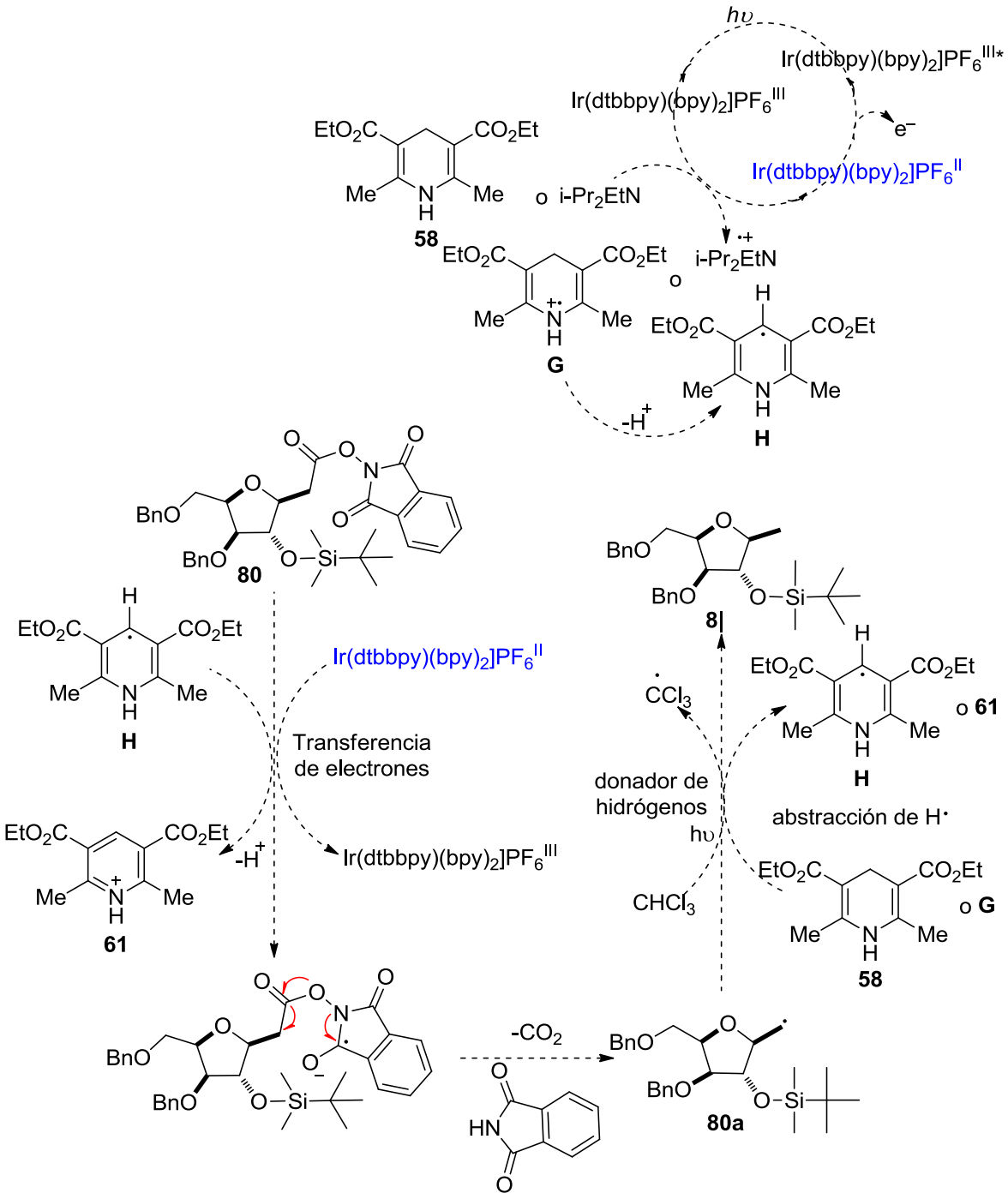
Con una metodología sencilla en la cual al compuesto **80** se le adicionó el éster de Hantzsch **58** con trazas del fotocatalizador en una ambiente inerte en ausencia de luz del ambiente, se le adicionó cloroformo como disolvente y se colocó en la cámara fotoquímica para ser irradia de luz visible con Leds azules, todo esto a temperatura ambiente durante una hora. Los primeros experimentos se realizaron con el fotocatalizador [Ir (dtbbpy)(bpy)$_2$]PF$_6$, cloroformo como disolvente (potente donador de hidrógeno) y el éster de Hantzsch **58**, bajo estas condiciones obtuvimos al compuesto **81** en un rendimiento del 40% (vía **A**). Sin embargo, por cuestiones de economía se decidió probar con otro fotocatalizador, en este caso se estudió el Co(II) acetilacetonato pero los resultados no fueron favorecedores ya que solo se observó al compuesto de partida **80** (vía **B**) (**Esquema 35**).



Esquema 35. Condiciones de reacción vía fotoredox para la obtención de 81.

Los rendimientos de la reacción no fueron buenos como esperábamos, sin embargo la ausencia de subproductos con azufre facilitó la purificación. Lo cual fue conveniente para la siguiente reacción ya que no contaminó nuestro catalizador de paladio. Observamos también que el fotocatalizador [Ir (dtbbpy)(bpy)$_2$]PF$_6$ es elemental para este tipo de reacción; su ausencia causa que la reacción no se lleve a cabo sin importar su sustitución o la adición de donadores de hidrógeno más potentes, como lo son los derivados de estaño.

Basados en los mecanismo reportados por Overman en el año 2015, así como por Hu y Chen[32] en este año; podemos proponer un mecanismo de reacción que nos ayuda a comprender a que se debe la formación del producto reducido **81** y como mejorar los rendimientos en experimentos posteriores (**Esquema 36**).



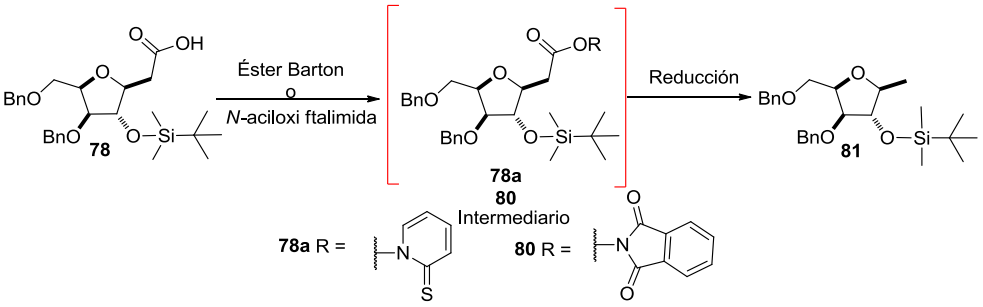
Esquemas 36. Propuesta de mecanismo para la obtención del descarboxilado 81 vía reacción fotoredox.

A pesar de nuestros esfuerzos por aumentar los rendimientos del descarboxilado **81**; esto no fue posible y decidimos regresar a la técnica de descarboxilación de Barton, ya que a pesar de tener los subproductos antes mencionados, el

rendimiento es ligeramente mejor. Sin embargo también realizamos experimentos cambiando la irradiación de luz para convertir más noble la reacción. Teniendo un esquema general, debemos mencionar que en ambas técnicas (térmicas y fotoquímicas) necesitan pasar por la formación de un intermediario susceptible a sufrir reacción radicalarias para la generación del producto descarboxilado. A pesar de que las reacciones térmicas han sido estudiadas desde hace mucho para nuestro objetivo no fueron muy útiles; ya que no generaron el producto reducido en buenos rendimientos. Comparados con esta técnica las reacciones fotoquímicas resultaron contar con una metodología más noble y menos tóxica; además de generar al producto descarboxilado en rendimientos ligeramente mejores.

En el caso de las reacciones fotoquímicas, el inconveniente en la formación del éster Barton con cloroformo, es la formación de los subproductos azufrados y lo complicado de la purificación. Para las reacciones fotoredox en nuestro caso es una técnica relativamente nueva y aun no conocemos la manera adecuada del manejo de la técnica. Sin embargo el estudio mecanístico y las continuas pruebas sobre este tipo de reacciones podrían mejorar en un futuro los rendimientos en esta clase de reacción. Los beneficios que pueden traer esta metodología; es una reacción más limpia, por lo tanto garantiza una rápida purificación y obtención del producto, así como mejorar una metodología relativamente nueva. En resumen las reacciones fotoquímicas son las que nos dieron mejores resultados respecto a las térmicas, la elección de esta metodología fue con base en los siguientes resultados (**Tabla 4**).

Tabla 4. Condiciones de las diferentes rutas de reacción para la obtención del descarboxilado 81.



Experimento	Sustrato	Condiciones de reacción	Disolvente	Temperatura	Tiempo h	*hυ*	Producto	Rendimiento %
1	**78**	Éster Barton- $CHCl_3$	$CHCl_3$	0 °C	1	Tungsteno	**81** **82** **83**	60 5 1
2	**78**	Éster Barton- $CHCl_3$	$CHCl_3$	ta	1	LED's azul	**81** **82** **83**	45 15 ----
3	**80**	AIBN, Bu_3SnH	Tolueno	Reflujo	6		**81**	22
4	**80**	$[Ir(dtbbpy)(bpy)_2]PF_6$ éster Hantzsch, *i*-Pr_2EtN	$CHCl_3$	ta	1	LED's azul	**81**	40
5	**80**	Co(**II**)acetilacetonato, éster Hantzsch, *i*-Pr_2EtN, Bu_3SnH	$CHCl_3$	ta	24	LED's azul	**80**	----

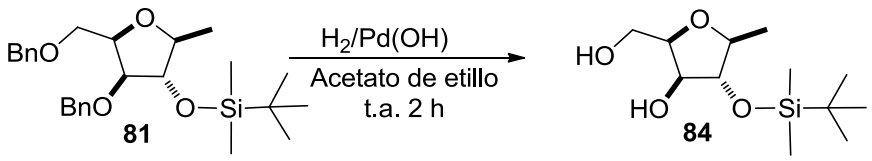
De las reacciones de descarboxilación (térmicas y fotoquímicas) las que mostraron mejores rendimientos fueron las fotoquímicas. De acuerdo con esto el cambio de luz solo disminuyo el rendimiento del compuesto reducido **81**, pero la formación de los subproductos azufrados no se detuvo (exp 1 vs exp 2). Mientras que el experimento 4 con un 40% de rendimiento final del compuesto descarboxilado, sigue siendo de nuestro interés por la falta de dichos subproductos. Las reacciones térmicas quedan descartadas por bajos y nulos rendimientos (experimentos 3).

5.4 Formación del intermediario radicalario 85 útil en las desoxigenaciones de C4 del anillo de tetrahidrofurano.

La desoxigenación involucra la conversión de un grupo hidroxilo por hidrógeno; esto a través de la reducción de grupos funcionales como lo son los derivados de azufre, esto debido a la afinidad existente entre estos grupos y las condiciones de

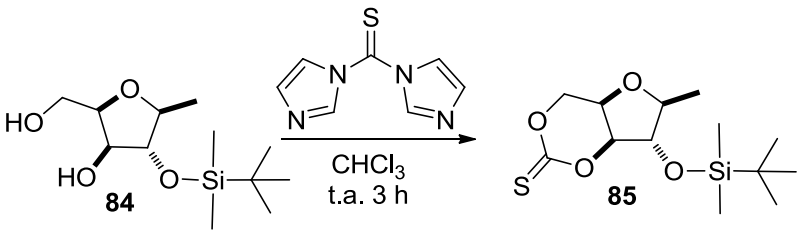
Barton. Para nuestro caso particular la desoxigenación se llevó a cabo sobre un alcohol secundario en C4 del anillo de tetrahidrofurano, para esto se necesitó la transformación del grupo hidroxilo por derivados tiocarbonilicos.

Para obtener los precursores radicalarios de desoxigenación se prosiguió a la desprotección de los grupos hidroxilos en C4 y C6 del compuesto **81**. Para esto se utilizó hidróxido de paladio, el cual es activado por 30 min a una temperatura de 110 °C y acetato de etilo como disolvente. La cantidad utilizada de hidróxido de paladio es del 30% respecto a la cantidad de producto descarboxilado **81**. La reacción se llevó a cabo en el hidrogenador a 100 psi de presión, por un tiempo aproximado de 2 horas a temperatura ambiente; obteniendo de esta manera al compuesto desbencilado **84**. La reacción no necesitó de cuidados especiales solo una agitación constante y vigorosa, tras un percolado con celita obtuvimos al producto desbencilado **84** en cantidades cuantitativas (**Esquema 37**).



Esquema 37. Condiciones de reacción para la obtención del compuesto desbencilado 84.

Ya que obtuvimos el compuesto desbencilado **84,** formamos el intermediario radicalario tiocarbonatado; sobre el cual se llevara a cabo la reacción de desoxigenación Barton-McCombie. Para formar nuestro xantato específicamente tiocarbonatos cíclicos, utilizamos tiocarbonil-diimidazol y $CHCl_3$ como disolvente a temperatura ambiente por 3 horas. Terminada la reacción se le adicionó una solución ácida de HCl al 20% para neutralizarla y eliminar sales, obteniendo de esta manera el compuesto **85**. Hasta el momento no hemos podido cuantificar debido a que el compuesto es inestable en la columna soportada en gel de sílice por lo tanto su correcta caracterización sigue pendiente (**Esquema 38**).



Esquema 38. Condiciones para obtener el compuesto tiocarbonato cíclico 85.

6. Conclusiones

El uso de la xilofuranosa como estructura central de nuestra molécula facilita de cierta manera las reacciones estereoselectivas que se llevaron a cabo en esta síntesis. Los pasos claves de nuestra ruta sintetica son la sustitución estereoselectiva en la posición anomérica del compuesto **76a**, que se obtuvo en buenos rendimientos.

En el caso de la descarboxilación del ácido carboxílico **78**, se exploraron las reacciones radicalarias termoquímicas (Barton) y fotoquímicas (Barton y fotoredox); donde las mejores condiciones fueron las aplicadas en la reacción fotoquímica de Barton. Sin embargo los rendimientos obtenidos del compuesto descarboxilado **81** son bajos (20-60%). Por lo tanto se espera mejorar la metodología en este tipo de reacciones para aumentar los rendimientos; además de seguir explorando las reacciones en condiciones fotoredox, por la amplia aplicación con la que cuentan.

Por último se generó el compuesto tiocarbonilico **85** precursor para la reacción de desoxigenación de Barton-McCombie, aunque aún falta su adecuado aislamiento y caracterización.

7. Sección experimental

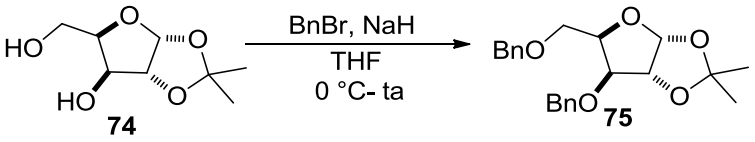
7.1 Generalidades

Los disolventes se secan y destilan según procedimientos estándar.[35] Todas las reacciones se llevan a cabo bajo atmosfera de argón.

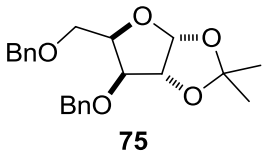
Los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C se obtienen utilizando un espectrómetro de 300 MHz en una solución de $CDCl_3$, utilizando tetrametil silano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm a mayor frecuencia respecto al TMS; las constantes de acoplamiento se expresan como *J* y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales para un espectro de RMN de ^{1}H, se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) doble, (dd) doble de doble y (m) múltiple.

Las reacciones se realizan en una campana de extracción, se siguen por cromatografía en placa fina con cromatoplacas comerciales de gel de sílice utilizando una lámpara de luz ultravioleta y molibdato de amonio para su revelado. Las extracciones de los productos se llevan a cabo con AcOEt destilado y se concentran en un rotavapor a presión reducida. La purificación de los compuestos obtenidos se realiza por cromatografía en columna, utilizando sistemas hexano: AcOEt como fase móvil.

7.2 Dibencilación de los grupos hidroxilo de la 1,2-*O*-isopropiliden-α-D-xilofuranosa.



En un matraz redondo de 250 mL provisto con una barra magnética, se pesó la xilofuranosa (26.29 mmol) y el hidruro de sodio (131.44 mmol); se purgo al vacío y se sometió a una atmosfera de argón, después se colocó el matraz en un baño de hielo y se le adicionaron 50 mL de THF seco, se llevó a agitación vigorosa y homogénea; seguido de esto se le agregó lentamente el bromuro de bencilo (65.72 mmol), se dejó por 30 min en el baño de hielo y después solo a temperatura ambiente por 12 horas monitoreándola por ccf. Cuando la materia prima se consumió, la reacción se detuvo con 10 mL de agua, se extrajo con acetato de etilo (4 veces). Finalmente se purificó en una columna de vidrio, con gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano: acetato de etilo como fase móvil, en una relación 6:1 (hex:AcOEt) y 4:1 (Hex:AcOEt), para obtener el producto **75.**

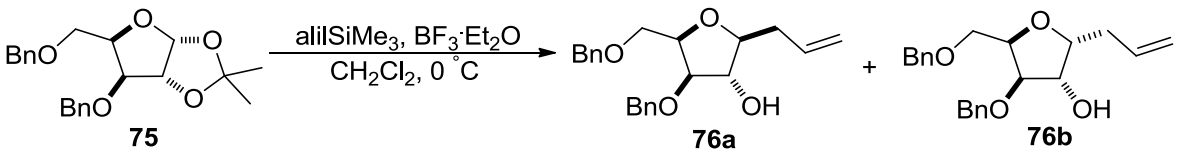


Líquido amarillo viscoso. Rendimiento 86%.

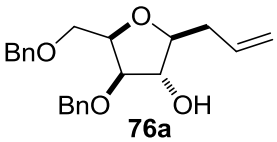
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1.30 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 3.75 (m, 2H), 3.96 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.38-4.67 (m, 6H), 5.93 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 7.29 (m, 10 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.2, 26.7, 67.4, 71.9, 73.4, 79.1, 81.6, 82.2, 104.9, 111.5, 127.5, 127.5, 127.7, 127.8, 128.3, 128.3, 137.4, 137.9.

7.3 Reacción de alilación estereoselectiva de la 3,5-di-*O*-bencil-1,2-*O*-isopropiliden-α-D-xilofuranosa.



En un matraz de 250 mL se pesó el compuesto **75** (13.50 mmol), se le colocó un agitador magnético, se tapó y purgó con argón, seguido de la adición de 50 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Después de esto se llevó a agitación y se le adicionó el aliltrimetil silano (54.03 mmol), se dejó en agitación por 10 min a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se colocó el matraz de reacción en un baño de hielo y poco a poco se le agregó el $BF_3{\cdot}EtO_2$ (27.01 mmol), 20 min después se le retiró del baño de hielo y se dejó por 18 horas a temperatura ambiente. Para finalizar la reacción se le agregó 5 mL de H_2O y 10 mL de una solución de Na_2CO_3 y se realizaron extracciones con acetato de etilo. Se purificó en una columna de vidrio; usando como fase estacionaria al gel de sílice y fase móvil sistemas que van de 7:1 (Hex:AcOEt) hasta el 4:1. De esta manera se aisló el compuesto **76a**.

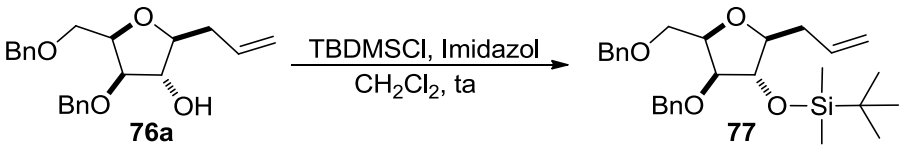


Liquido viscoso amarillo. Rendimiento = 82%

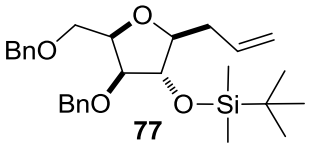
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2.42 (m, 2H), 3.70 (m, 3H), 3.87 (dd, *J* = 3, 6 Hz, 1H), 3.99 (a, 1H), 4.22 (ddd, *J* =11.4, 6.0, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, *J* = 12, 5.1 Hz, 2H), 4.60 (d, *J* = 12 Hz, 2 H), 5.09 (dd, *J* =14.1, 1.2 Hz, 2H), 5.84 (m, 1H), 7.27 (m, 10 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: 26.2, 26.7, 67.4, 71.9, 73.4, 79.1, 81.6, 82.2, 104.9, 111.5, 127.5, 127.5, 127.7, 127.8, 128.3, 128.3, 137.4, 137.9.

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



El compuesto **76b** se pesó (9.87 mmol) en un matraz de 250 mL, en ese mismo matraz se pesó, el imidazol (24.68 mmol) y el cloruro de TBDMSCl (19.75 mmol); a este matraz se le colocó una barra de agitación, lo conectamos al vacío para que consecutivamente al retirarla del vació se le ponga un globo con Argón. Por último se colocó sobre un baño de hielo y se le agregó 35 mL de CH_2Cl_2 anhidro; al terminar la adición del disolvente (CH_2Cl_2) se quitó del baño de hielo y se dejó por 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con 15 mL de H_2O y se realizaron extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró y esto se purificó por columna con un sistema 6:1 (Hexano: AcOEt) para obtener de esta manera el compuesto **77** puro.

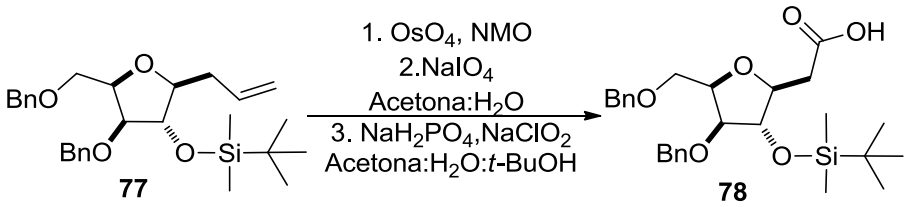


Líquido amarillo viscoso. Rendimiento 78%.

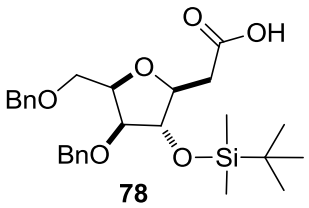
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 5H), 0.09 (s, 1H), 0.85 (s, 9H), 2.4 (m, 3H), 3.75 (m, 5H), 4.25 (dd, *J* = 4.2, 7.2 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 9.3, 13.2, 17.1 Hz, 5H), 5.07 (dd, *J* = 0.9, 10.2 Hz, 2H), 5.83 (m 1H), 7.29 (m, 10 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: -4.6, -4.5, 17.7, 25,6, 38.1, 68.6, 71.9, 78.2, 79.4, 85.5, 85.7, 116.9.

7.5 Procedimiento de la reacción Lemieux-Johnson-Pinnick a partir de la (1*S*)-1-alil-3,5-di-*O*-bencil-2-*O*-*t*-butildimetilsilil-1-desoxi-D-xilofuranosa.



En un matraz de 250 mL se pesó el compuesto **77** (6.40 mmol), se le colocó una barra de agitación y se disolvió en 33 mL de una solución de acetona:agua en una relación (10:1), a temperatura ambiente y agitación vigorosa. Cuando todo el compuesto esta disuelto, se le adicionó la NMO (12.80 mmol) y se dejó en agitación por 5 min, después se adiciono con mucho cuidado el OsO_4 (0.51 mmol) y se dejó en agitación, la reacción se siguió por CCF. En una hora se observó el consumo de la materia prima **77** por lo que *in situ* se adicionaron (9.60 mmol) $INaO_2$ disuelto en 5 mL de H_2O, después de una hora el consumo de la materia prima fue total, se prosiguió a filtrar los sólidos que se habían formado tras la adición del $INaO_2$. A estos solidos se les hicieron lavados con 22 mL de una mezcla acetona:H_2O en la misma relación (10:1). La fase líquida se pasó a un matraz de 250 mL y se le colocó una barra de magnética para ponerla en agitación, después de esto se le adicionaron 60 mL de *ter*-butanol y se dejó agitando por 10 min. Por último a esta solución se le agregó NaH_2PO_4 (64.0 mmol) y $ClNaO_2$ (51.20 mmol), dejándola por una hora a temperatura ambiente con una agitación vigorosa. Por medio de la cromatografía en placa fina observamos el consumo de la materia prima y quitamos la reacción para separar las fases; como nuestra reacción tenia agua no fue necesario agregar más. A la fase acuosa se le hicieron extracciones con acetato de etilo, la fase orgánica se pasó por sulfato de sodio y se concentró, para la posterior purificación que se llevó a cabo en una columna de vidrio soportado en gel de sílice como fase estacionaria y como fase móvil utilizamos una mezcla de hexano y acetato de etilo en proporción 9:1 respectivamente. Obteniendo de esta manera al compuesto **78**.



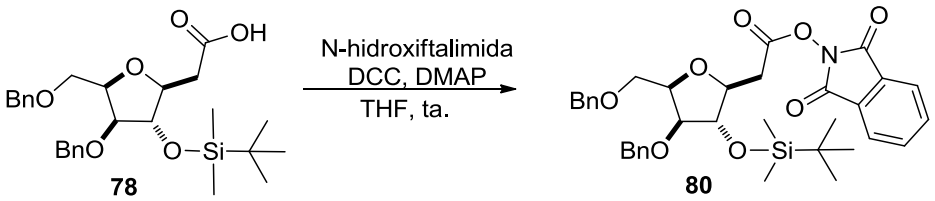
78

Líquido amarillo viscoso. Rendimiento 90%.

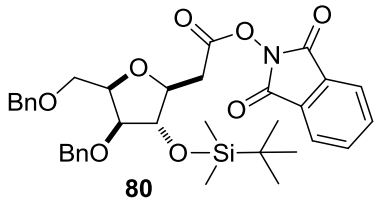
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 5H), 0.09 (s, 1H), 0.85 (s, 9H), 2.4 (m, 3H), 3.75 (m, 5H), 4.25 (dd, *J* = 4.2, 7.2 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 9.3, 13.2, 17.1 Hz, 5H), 5.07 (dd, *J* = 0.9, 10.2 Hz, 2H), 5.83 (m 1H), 7.29 (m, 10 H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: -4.6, -4.5, 17.7, 25.6, 38.1, 68.6, 71.9, 78.2, 79.4, 85.5, 85.7, 116.9, 127.3, 127.4, 127.5, 127.6, 128.2, 128.3, 134.9, 138.0, 138.2.

7.6 Formación de la *N*-hidroxiftalimida 80 a partir del ácido carboxílico 78.



Se pesó el ácido carboxílico **78** (0.615 mmol) en un matraz redondo de 50 mL provisto de un agitador magnético, se agregó DCC (0.924 mmol). *N*-hidroxiftalimia (1.047 mmol) y DMAP (0.03 mmol) en el matraz de reacción, se tapó y purgo con una corriente de argón. Se adicionaron 10 mL de THF anhidro colocándolo en agitación a temperatura ambiente por 18 horas. Al término de la reacción se añadió 2 mL de H_2O destilada y se realizaron extracciones con acetato de etilo y se pasó por sulfato de sodio, el acetato de etilo se evaporo a presión reducida. El concentrado se purifico en columna de vidrio con gel de sílice como fase estacionario y un sistema 6:1 (Hex.-AcOEt respectivamente) como fase móvil; de esto obtuvimos el compuesto **80**.

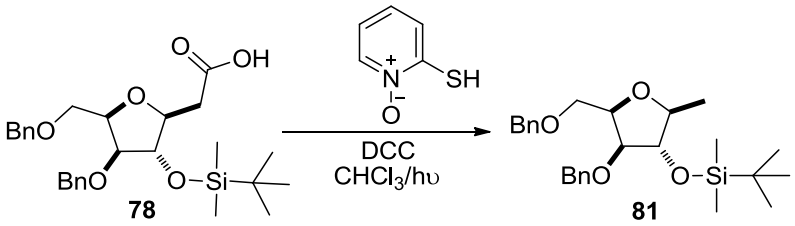


Líquido naranja viscoso. Rendimiento 72%.

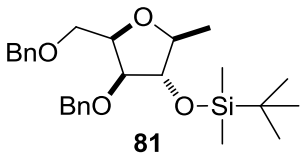
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 5H), 0.85 (s, 9H), 3.1 (dd, 3H), 3.75 (m, 5H), 4.25 (dd, *J* = 4.2, 7.2 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 9.3, 13.2, 17.1 Hz, 5H), 5.07 (dd, *J* = 0.9, 10.2 Hz, 2H), 5.83 (m 1H), 7.29 (m, 15 H), 7.70 (m, 2H), 7.90(m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: -5.0, -4.9, 14.1, 17.7, 24.6, 25.5, 34.8, 35.4, 55.6, 60.3, 68.7, 72.2, 73.4, 77.6, 80.3, 81.9, 84.5, 123.8, 124.1, 127.5, 127.7, 127.8, 128.2, 128.4, 128.8, 134.7, 134.9, 137.6, 138.1, 161.7, 167.1.

7.7 Procedimiento general para la descarboxilación del ácido 78 mediante la reacción de éster Barton.



En un matraz redondo de vidrio con capacidad de 50 mL el cual estaba tapado con papel aluminio se pesó el ácido carboxílico (0.41 mmol), la DDC (0.45 mmol) y la 2-PyS (0.45 mmol); se tapó el matraz, se purgo al vacío y le colocamos un globo con argón. Después de esto se metió a la cámara fotoquímica, con un baño de hielo y se encendió la lámpara de tungsteno, adicionando 10 mL de cloroformo. Se dejó por una hora y observamos la formación de sales amarillas. Cuando se consumió la materia prima retiramos de la luz al matraz y filtramos su contenido lavando las sales formadas con AcOEt (6 veces), el filtrado se llevó al rotavapor y el concentrado se purificó en una columna que se soportó en sílice. La separación de nuestro producto **81** se realizó con un sistema 20:1 (Hex.: AcOEt respectivamente).

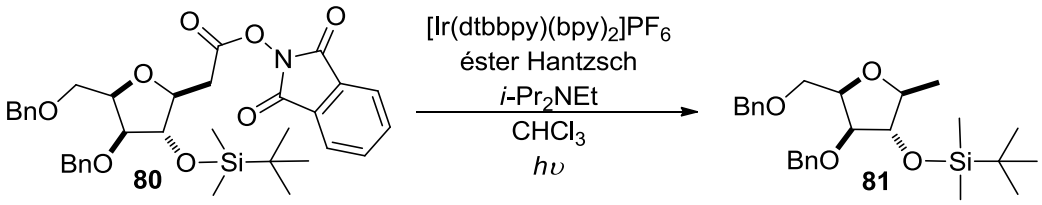


Líquido amarillo viscoso. Rendimiento 60%.

RMN ^{1}H (300 MHz, CDCl3) δ: 0.02 (s, 4H), 0.05 (s, 2H), 0.85 (s, 9H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 3.64-3.82 (m, 4H), 3.86 (dd, *J* = 1.6, 1.8 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.49 (d *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d *J* = 6.3 Hz 1H), 7.27 (m, 10 H).

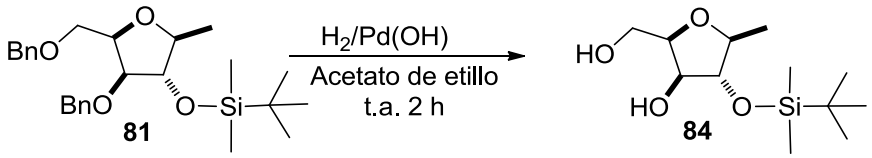
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl3) δ: -4.6, 0.9, 17.8, 19.2, 25.6, 68.8, 72.0, 73.4, 79.3, 81.4, 82.0, 86.1, 127.4, 127.5, 127.8, 128.2, 128.3, 138.1, 138.2.

7.8 Descarboxilación fotoredox del compuesto 80 para la obtención del producto reducido 81.

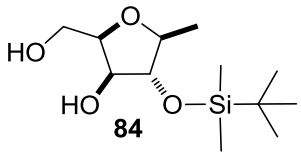


En un matraz de 50 mL provisto de una bala magnética y que estaba tapado con papel aluminio se pesó el derivado ftalimídico **80** (0.47 mmol), el éster de Hanstzsch (1.4 mmol), trazas del fotocatalizador $[Ir(dtbbpy)(bpy)_2]PF_6$ y la *i*-Pr_2NEt (0.61 mmol); se tapó el matraz, se purgo al vacío y le colocamos un globo con argón. Después de esto se metió a la cámara fotoquímica, le retiramos el papel aluminio y se encendieron los LEDs azules, mientras adicionábamos 10 mL de cloroformo. Se dejó por una hora con la irradiación de luz azul, agitación constante y vigorosa mientras se formaban sales amarillas. Cuando se consumió la materia prima retiramos de la luz al matraz y evaporamos el cloroformo a presión reducida. El resultado de esto fue un líquido amarillo con un poco de sales las cuales eliminamos con lavados con éter etílico frio (2 veces), nuevamente se evaporo y purificamos el concentrado en una columna con gel de sílice como fase estacionaria y un sistema 16:1 de hexano y AcOEt respectivamente. Con este sistemas bajo nuestro producto **81** puro en un rendimiento del 40%.

7.9 Desbencilación del producto descarboxilado 81 para la formación del diol 84.



Se pesó el compuesto **81** en un matraz de 10 mL, también se le agrego H_2/Pd (30% mmoles) previamente activado por 30 min a una temperatura de 110 °C y se le adiciono 2 mL de AcOEt. Al matraz de reacción se colocó en el hidrogenador y se purgo con vacío por 15 min, para después adicionar de H_2 hasta llegar a los 100 psi de presión, se mantiene en agitación constante por 2 horas. Cuando terminó la reacción el contenido del matraz se filtró con celita y se realizaron lavados con etanol a los sólidos (6 veces) se concentró a presión reducida. De esta manera obtuvimos al compuesto desbencilado **84**.

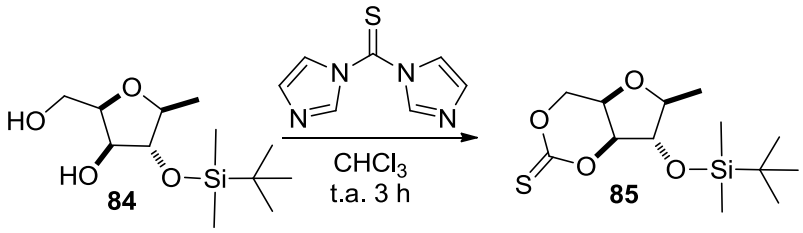


Líquido amarillo viscoso. Rendimiento: cuantitativo.

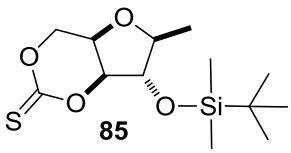
RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 4H), 0.89 (s, 9H), 1.32 (d, *J* = 6.3, 3H), 3.35 (a, 2H), 3.71 (dd J = 2.7, 6.9 Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 4.11 (t, *J* = 2.1, 5.4 Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: -4.8, -4.5, 17.8, 18.8, 25.6, 29.6, 61.6, 78.8, 80.9, 80.9, 84.7.

7.10 Formación del precursor radicalario tiocarbonilo 85 a partir del diol 84.



En un matraz de 50 mL provisto de un agitador magnético, se pesó el diol **84** (0.164 mmol) y el tiocarbonil imidazol (0.49 mmol), se tapó y se purgo con argón. Después de esto se le adicionó 2 mL de cloroformo (no necesariamente seco) y se puso en agitación por 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se monitorio en CCF, cuando observamos la ausencia de materia prima se detuvo la reacción con unas gotas de agua, después neutralizamos con una solución de HCl al 20% e hicimos extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica se pasó por sulfato de sodio y lo concentramos, se purificó en columna soportada con gel de sílice con un sistema 10:1 (Hex.:AcOEt.) el producto que se obtuvo fue el compuesto **85**.



Líquido amarillo viscoso. Rendimiento 10%.

RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0.04 (s, 2H), 0.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.09 (s, 1H), 0.85 (s, 9H), 1.22 (s, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.0, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.25 (dd, *J* = 4.2, 7.2 Hz, 1H), 4.55 (ddd, *J* = 9.3, 13.2, 17.1 Hz, 5H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ: -4.9, -4.7, 18.2, 25.5, 29.6, 68.1, 70.4, 81.8, 82.1, 87.3, 189.1.

8. Bibliografía

1. Belluci, S.; Blumetti, L. Remington. The Science and Practice of Pharmacy. Ed. Lippincott Williams y Wilkins **2000,** 567.
2. Taiz, L.; Zeiger, E. *Plant physiology* Editorial Universidad Jaume **2002**, 558.
3. Kuehl Jr, F.; Lebel, N.; Richter, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1955,** *77,* 6663.
4. De Amici, M.; De Micheli, C.; Molteni, G.; Pitre, D.; Carrea, G.; Riva, S.; Spezia, S.; Zetta, L. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 67.
5. Chan, H.; Li, C. J. *Can J. Chem.* **1992**, *70*, 2726.
6. Bedford, S. B.; Bell, K. E.; Bennett, F.; Hayes, C. J.; Knight, D. W.; Shaw, D. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans*. **1999**, *1*, 2143.
7. Larchevêque, M.; Henrot, S. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4277.
8. Knight, D. W.; Shaw, D. E.; Staples, E. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *9*,1973.
9. Jin, Z. *Nat. Prod. Rep*. **2005**, *22*, 196.
10. Boukouvalas, J.; Radu, I.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2971.
11. Sánchez-Eleuterio, A.; Quintero, L. and Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 5466.
12. González-Márquez, V.; Cruz-Gregorio, S.; Sandoval-Lira, J.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5416.
13. Hernández-García, L.; Quintero, L.; Hopfl, H.; Sosa, M.; Sartillo-Piscil F. *Tetrahedron.* **2009**, *65* 139.
14. Schimitt, A.; Reibig, H-U. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *23*, 3893.
15. Smith, D. M.; Tran, M. B.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 14149.
16. Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999,** *121,* 12208.
17. Melendes-Sartillo, C.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Lett. Org. Chem*. **2006**, *3*, 504.
18. Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *17*, 939.
19. László,K.; Czakó, B. Strategic Applications of named reaction in organic synthesis **2005**, Ed. Elsevier Inc.

20. Ko, E. J.; Savage, G. P.; Williams, C. M.; Tsanaktsidis, J. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 1944.
21. Ho, J.; Zheng, J.; Meana-Pañeda, R.; Truhlar, D. G.; Ko, E. J.; Savage, G.; Craig, P.; Williams, M.; Coote, Michelle L.; Tsanaktsidis, J. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6677.
22. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev*. **2013**, *113*, 5322.
23. Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc***. 2008**, *130*, 12886.
24. Nicewicz, D.A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322* 77.
25. Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J.; *J. Am. Chem*. *Soc*. **2009**, *131*, 8756.
26. Condie, A. G.; González-Gómez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2010**, *132*, 1464.
27. Okada, K.; Okamoto, K.; Oda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736.
28. Pratsch, G.; Lackner, G. L.; Overman, L. E. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 6025.
29. Okada, K.; Okamoto, K.; Morita, N.; Okubo, K.; Oda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **I991**, *113*, 9401.
30. Andrews, R. S.; Becker, J. J.; Gagné, M. R. Angew. *Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7274.
31. Jing, Z.; Li, Y.; Zhang, F.; Hu, Ch.; Chen, Y. *Angew. Chem. Int*. *Ed.* **2016**, *55*, 1872
32. Barton, D. H. R.; McCombie, S.W. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1975**, *16* 1574
33. Sánchez-Eleuterio, A.; Sandoval-Lira, J.; García-Sanchez, J.; Monterosas-Perez, L.; Hernandez-Perez, J. M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9127.
34. Paz-Morales, E.; Melendres, R.; Sartillo-Piscil, F. *Carbohydrate Research* **2009**, *344*, 1123.
35. Perrin, D. D.; Amarageo, W. L. F. Purification of Laboratory Pergamon Press: 3ra Edición; **1989**.