



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Instituto de Ciencias-Facultad de Ciencias Químicas

“Síntesis total de la propuesta estructural de la Decurrensida D”

Tesis para obtener el título de Doctor en Ciencias Químicas

Presenta:

Verónica González Márquez

Dirección de Tesis:

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Dra: Leticia Quintero Cortés

Diciembre 2015

Agradezco a los miembros de la comisión revisora sus valiosos comentarios y sugerencias.

Dr. Alejandro Cordero Vargas

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dr. Joel Luis Terán Vázquez

Dra. Laura Orea Flores

Dra. Virginia Maricela Mastranzo Corona

Dr. David Miguel Aparicio Solano

Dr. Silvano Cruz Gregorio

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 (BUAP), bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil y la Dra. Leticia Quintero Cortés, con el apoyo económico de CONACYT (proyecto: 328651).

De este trabajo se generó la siguiente publicación.

“Síntesis total de la estructura propuesta de la Decurrensida D”

Verónica González Márquez.; Jacinto Sandoval-Lira.; Silvano Cruz-Gregorio.; Leticia Quintero y Fernando Sartillo-Piscil.

Tetrahedron Lett. **2015, 40**, 5416.

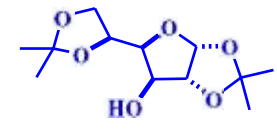
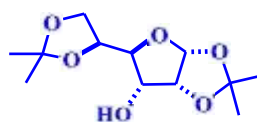
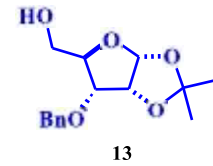
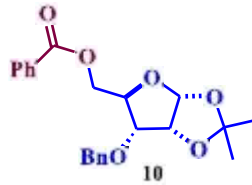
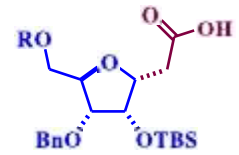
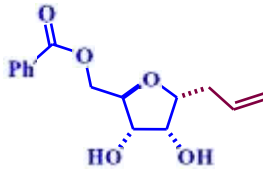
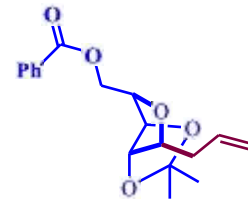
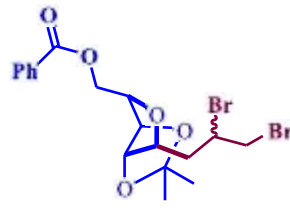
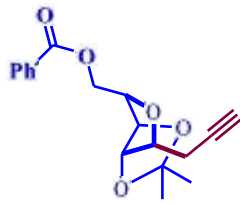
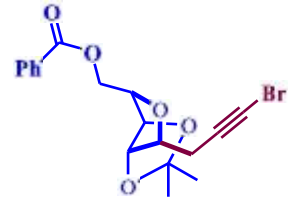
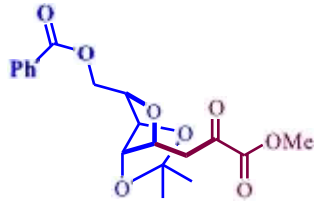
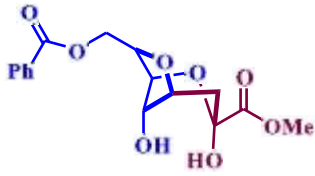
Abreviaturas

1D	Una dimensión
2D	Dos dimensiones
AcOEt	Acetato de etilo
BnBr	Bromuro de bencilo
Bz	Grupo benzoilo
BF ₃ ·OEt ₂	Dieterato trifloruro de boro
CCF	Cromatografía en capa fina
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
CH ₂ Cl ₂	Dicloro metano
BzCl	Cloruro de benzoilo
CH ₃ CN	Acetonitrilo
DMP	Dess-Martin periodinano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
d	Doble
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
Py	Piridina
Et ₃ N	Trietilamina
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
EtOH	Etanol
Kdo	Ácido 3-desoxi-D-mano-2-octolosónico
KMnO ₄	Permanganato de potasio
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
H ₅ IO ₆	Ácido peryódico

H ₂ O	Agua
Hz	Hercio
Br ₂	Bromo molecular
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
<i>m</i>	Múltiple
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
AgNO ₃	Nitrato de plata
mL	Mililitro
MHz	Mega Hercio
NSAP	Sustitución nucleofílica sobre la posición anomérica
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<i>t</i> -BuOK	<i>tert</i> -Butóxido de potasio
[M]	Concentración molar
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
MeOH	Metanol
NaClO ₂	Clorito de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
Na ₂ S ₂ O ₃	Tiosulfato de sodio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
NaH	Hidruro de sodio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
Nu	Nucleófilo

PCC	Clorocromato de piridinio
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RMN ₁ H	Resonancia magnética nuclear de hidrógeno
RMN ₁₃ C	Resonancia magnética nuclear de carbono
<i>R</i>	Configuración absoluta <i>R</i>
<i>S</i>	Configuración absoluta <i>S</i>
<i>s</i>	Simple
<i>t</i>	Tiempo
TMSCH ₂ N ₂	(Trimetilsilil) diazometano
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TiCl ₄	Tetracloruro de titanio
TBS	<i>tert</i> -butil dimetilsilano
TBSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butil dimetilsilano
DAG	1:2,5:6-di- <i>O</i> -Isopropiliden- α -D-glucofuranosa

Índice de compuestos



12

11

ÍNDICE GENERAL

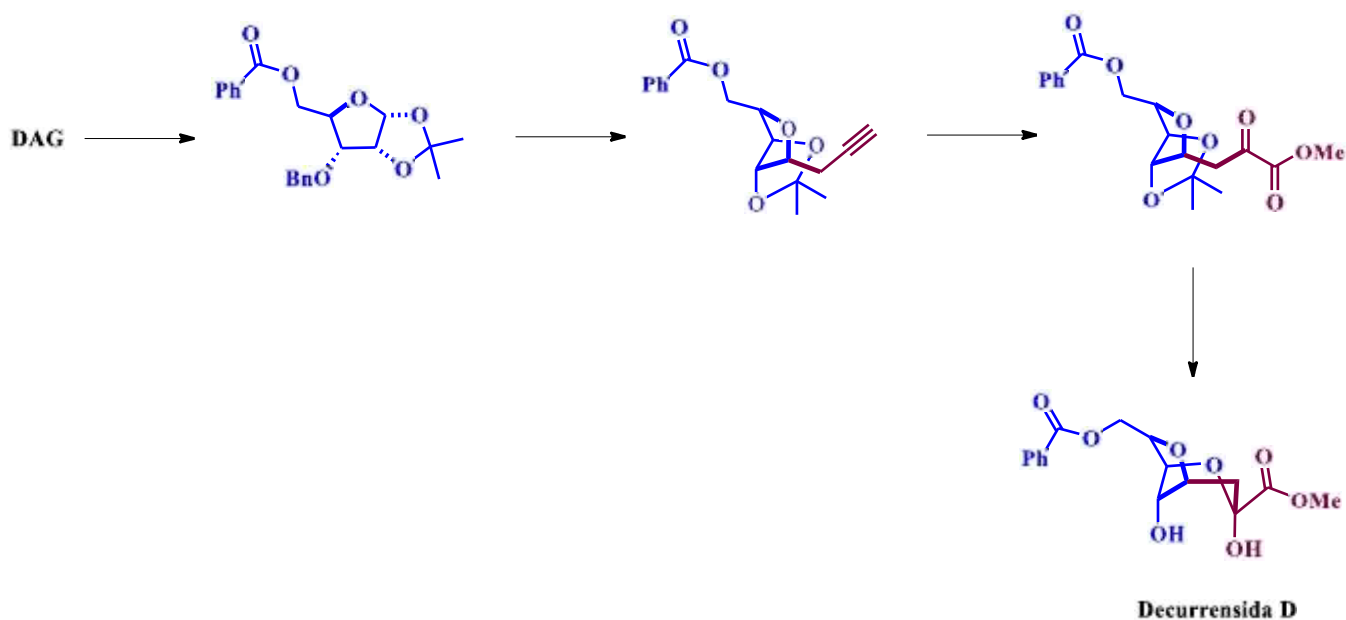
1.	Resumen	1
2.	Summary	2
3.	Introducción	3
4.	Antecedentes	5
4.1	<i>The Chiron Approach</i>	9
5.	Objetivos	
5.1	Objetivo general	12
5.2	Objetivos particulares	12
6.	Plan retrosintético	13
7.	Resultados y discusión de resultados	14
8.	Perspectivas	32
9.	Conclusión	33
10.	Parte experimental	
10.1	Generalidades	34
10.2	Síntesis de compuestos	35
10.3	1,2:5,6-di- <i>O</i> -Isopropiliden- α -D-alofuranosa 11	35
10.4	1,2:5,6-di- <i>O</i> -Isopropiliden-3- <i>O</i> -bencil- α -D-alofuranosa 12	36
10.5	1,2- <i>O</i> -Isopropiliden-3- <i>O</i> -bencil- α -D-ribofuranosa 13	37
10.6	1,2- <i>O</i> -Isopropiliden-3,5- <i>O</i> -dibencil- α -D-ribofuranosa 14	38
10.7	(3a <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6a,6a <i>R</i>)-6- <i>O</i> -Bencil-5- <i>O</i> -bencilmetil-2-etiltetrahidrofuro [2,3- <i>d</i>][1,3]-dioxol-2-etilcarboxilato 18	39
10.8	1,2- <i>O</i> -Isopropiliden-3- <i>O</i> -bencil-5- <i>O</i> -il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)- α - D-ribofuranosa 19	40
10.9	1,2- <i>O</i> -Isopropiliden-3- <i>O</i> -bencil-5- <i>O</i> -benzoil- α -D-ribofuranosa 10	41
10.10	1- <i>C</i> -Alil-2-hidroxi-3- <i>O</i> -bencil-5- <i>O</i> -il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-	

α -D-ribofuranosa 20	42
10.11 (5 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-6- <i>O</i> -Bencil-5- <i>O</i> -((<i>tert</i> -butildimetilsililmetilhexa hidrofuro[3,2- <i>b</i>](furan-2-il) metil) trimetilsilano 20a	43
10.12 1- <i>C</i> -Alil-2-hidroxi-3- <i>O</i> -bencil-5- <i>O</i> -benzoil- α -D-ribofuranosa 21	44
10.13 1- <i>C</i> -Alil-2,3-dihidroxi-5- <i>O</i> -benzoil- α -D-ribofuranosa 21a	44
10.14 1- <i>C</i> -Alil-2,5- <i>O</i> -di-il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-3- <i>O</i> -bencil- α -D- ribofuranosa 22	45
10.15 -1- <i>C</i> -Alil-2- <i>O</i> -il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-3- <i>O</i> -bencil-5- <i>O</i> -benzoil- α -D-ribofuranosa 23	46
10.16 1- <i>C</i> -Ácido acético-2,5- <i>O</i> -di-il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-3- <i>O</i> -bencil - α -D ribofuranosa 24	47
10.17 1- <i>C</i> -Ácidoacético-2- <i>O</i> -il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-3- <i>O</i> -bencil-5- <i>O</i> - benzoil- α -D-ribofuranosa 25	47
10.18 1- <i>C</i> -Metilcarboxilato-2,5- <i>O</i> -di-il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-3- <i>O</i> - bencil- α -D-ribofuranosa 26	48
10.19 1- <i>C</i> -Metilcarboxilato-2- <i>O</i> -il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)-3- <i>O</i> -bencil- 5- <i>O</i> -benzoil- α -D-ribofuranosa 27	49
10.20 1- <i>C</i> -3-Hidroxiopropan-2-ona-2,5- <i>O</i> -di-il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)- 3- <i>O</i> -bencil- α -D-ribofuranosa 28	50
10.21 1- <i>C</i> -3-Hidroxiopropan-2-ona-2,5- <i>O</i> -di-il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)- 3- <i>O</i> -benzoil- α -D-ribofuranosa 28a	51
10.22 -1- <i>C</i> -3-Hidroxiopropan-2-ona-2,5- <i>O</i> -di-il-oxi-(<i>tert</i> -butildimetilsilil)- 3- <i>O</i> -hidroxi- α -D-ribofuranosa 28b	51
10.23 (1 <i>R</i>)-1- <i>C</i> -Alil- <i>O</i> -benzoil-2,3-isopropiliden-1-desoxi- α -D-ribofuranosa 9	52

10.24	(1 <i>R</i>)-1- <i>C</i> -1,2-Dibromopropil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-5- <i>O</i> -benzoil- α - <i>D</i> - ribofuranosa 31	53
10.25	(1 <i>R</i>)-1- <i>C</i> -Propargil-5- <i>O</i> -benzoil-2,3-isopropoliden-1-desoxi- <i>D</i> - ribofuranosa 30	54
10.26	(1 <i>R</i>)-1- <i>C</i> -(3-Bromo)-propargil-5- <i>O</i> -benzoil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden -1-desoxi- <i>D</i> -ribofuranosa 33	55
10.27	(1 <i>R</i>)-1- <i>C</i> -(Metil-2-oxopropanoato)-5- <i>O</i> -benzoil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-1-desoxi- <i>D</i> -ribofuranosa 8	56
10.28	Propuesta estructural para la decurrensida <i>D</i> [3.3.0] en su forma de furanosa	57

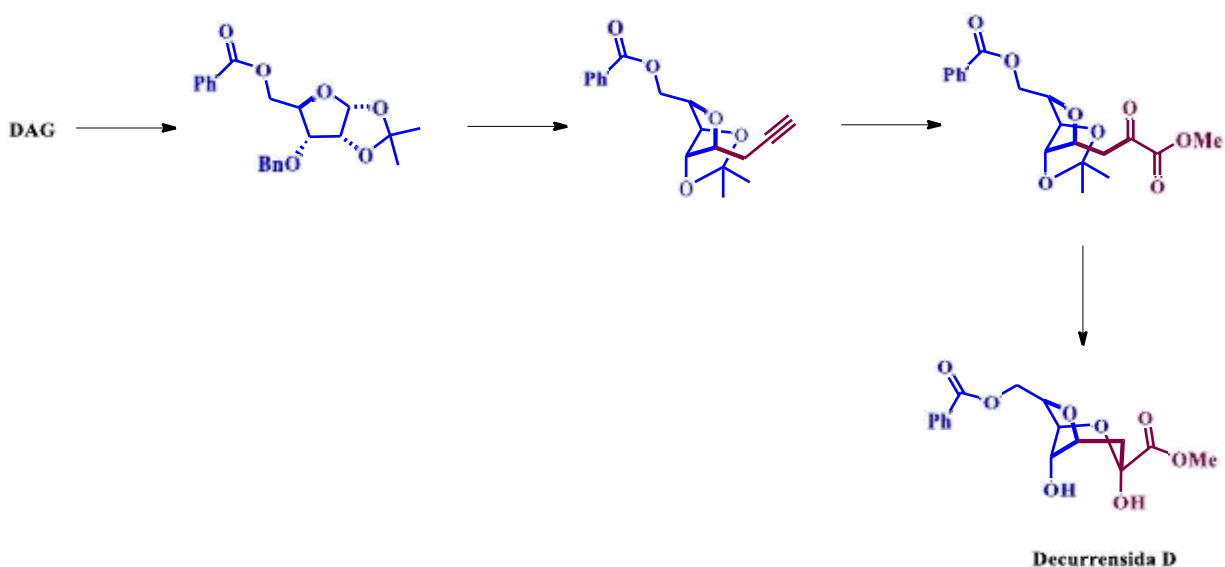
1. Resumen

Atraídos por el reciente reporte del grupo de Kouno, donde se reporta el aislamiento e identificación de cinco nuevos productos naturales extraídos de la planta *Solidago decurrens* utilizada en la Medicina Tradicional China (MTC) para el tratamiento de varias enfermedades, el presente trabajo reporta la síntesis total de la estructura molecular de la decurrensida D, a través de la estrategia “*The Chiron Approach*” el cual se basa en el uso de carbohidratos como fuente de carbono y de quiralidad. Nuestra síntesis total involucra dos etapas claves: a) la reacción de sustitución nucleofílica en la posición anomérica, que permitió incorporar el grupo alilo con la estereoquímica correcta; y b) la oxidación selectiva del triple enlace que dio lugar a la formación del α -cetoéster.



2. Summary

Based on a recent report from the group of Kouno, where the isolation and structural determination of five new naturally occurring products extracted from the plant *Solidago decurrens* (which are used in the traditional Chinese medicine for the treatment of various diseases reported); the present dissertation reports the first total synthesis of one of those naturally occurring products. This “*Chiron Approach*” features two key steps: a) the nucleophilic substitution at the anomeric position of a ribofuranose derivative, which permits the incorporation of the allyl group with the correct stereochemistry; and b) a selective oxidation of a C-propargyl ribofuranose derivative. Spectroscopic data and optical rotation of the synthetic product are inconsistent with the proposed structure.



3. Introducción

A lo largo de la historia se han utilizado a los productos naturales o metabolitos secundarios en forma de remedios, pociones y aceites.¹ Esta actividad se conoce hoy en día como medicina herbolaria y ha sido fundamental para el desarrollo de la medicina moderna. Estos productos son extraídos de una amplia gama de fuentes naturales y se han convertido en objeto de estudio no sólo de la química medicinal sino también de ciencias afines, ya que han desempeñado un papel importante en el tratamiento de varias enfermedades.

Una de las civilizaciones más antiguas del mundo es la China, en la cual se tiene el mayor número de reportes en la utilización de la medicina tradicional. Se tienen documentadas más de 70,000 especies de plantas² que presentan alguna actividad biológica. El impacto científico de la medicina tradicional china (MTC) finalmente fue reconocido con el reciente premio Nobel de Medicina 2015 a la Dra. China Youyou Tu por sus aportaciones en el tratamiento de infecciones parasitarias y la cura de la malaria. También es importante remarcar que es la primera mujer china³ que gana este galardón. Hace 40 años, Tu realizó extracciones en frío de la planta Artemisina (*A. annua*) descubriendo en dichos extractos al más poderoso antimalárico que existe hoy en día para el tratamiento y erradicación de la malaria, enfermedad causada por el parásito del género *Plasmodium*. La malaria es una de las enfermedades parasitarias más devastadoras que acecha a gran parte de la humanidad, siendo la causante de millones de muertes de personas alrededor del mundo.

Debido a la gran importancia biológica que presentan los productos naturales, se ha despertado un gran interés por parte de la comunidad científica para, no sólo aislar e identificar este tipo de metabolitos secundarios, sino también para desarrollar su síntesis total. Para este fin, se ha implementado una amplia gama de métodos y estrategias sintéticas permitiendo de cierto modo facilitar la síntesis total de dichos compuestos orgánicos.

¹ Phillipson, J. D. Phytochemistry and medicinal plants. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 237.

² Farnsworth, N. R.; Akerele, O.; Bingel, A. S.; Soejarto, D. D.; Guo, Z., Global importance of medicinal plants. In *The Conservation of Medicinal Plants*, **1991**.

³ Tu, Y. Y. Fourth Meeting of the WHO Scientific Working Group on the Chemotherapy of Malaria. TDR/CHEMAL-SWG (4)/(QHS)/81.3 (Beijing, China).

En este sentido, el uso de fuentes naturales de quiralidad como los aminoácidos, carbohidratos, hidroxiácidos y terpenos, representan excelentes materias primas, ya que son compuestos enantioméricamente puros. Cuando se emplean estas materias primas en síntesis orgánica se dice que se usa el concepto “*The Chiron Approach*” que deriva del sintón quiral, fragmento clave en síntesis. El término “*The Chiron Approach*” se utiliza ampliamente y se aplica prácticamente a toda clase de molécula que posee uno o más átomos de carbono asimétricos.⁴

⁴ *Design and Strategy in Organic Synthesis. From the Chiron Approach to Catalysis*. Hanessian, S.; Giroux, S.; Merner, B. L. WILEY-VCH, 2013.

4. Antecedentes

Para los químicos orgánicos es un reto sintético realizar la elucidación estructural de un producto extraído de alguna fuente natural a través de su síntesis total. A pesar de los avances tecnológicos de la resonancia magnética nuclear, donde se puede trabajar en cantidades de miligramos o sub-miligramos y así tener espectros de 1D y 2D, la elucidación estructural de muchos productos naturales a veces ha sido equivocada. Otra técnica utilizada para elucidar un compuesto es sin duda la cristalografía de rayos X; sin embargo, no está exenta de errores, ya que por ejemplo a veces no se logra discernir entre un átomo de O y un grupo NH. Además para esta técnica es necesaria la obtención de un monocristal.

En ocasiones la elucidación estructural de dichos productos basados exclusivamente en estas técnicas ha fracasado en la determinación de uno o varios centros estereogénicos dependiendo del tamaño y nivel de complejidad de la molécula. La elucidación estructural correcta para este tipo de productos naturales sólo puede ser establecida al llevar a cabo la síntesis total de dichos productos. Basados en una revisión realizada por Nicolaou,⁵ se presentan algunos ejemplos de productos naturales que se asignaron incorrectamente y sólo a través de la síntesis total de dichos productos se pudo determinar correctamente la estructura molecular.

Un ejemplo que se describe es el poritoxin **1**, que se aisló de varias fuentes naturales. La familia de los triterpenoides ha sido descrita y caracterizada desde los años de 1982-1989, empleando las diferentes técnicas espectroscópicas RMN, IR, UV, MS y por rayos X. La estructura de este nuevo triterpenoide **1** la propuso el grupo de Suemitsu⁶ en 1992, mediante experimentos de RMN de 2D. El grupo de Horiuchi⁷ se dio a la tarea de hacer la revisión de esta estructura arrojando un dato totalmente diferente con lo reportado originalmente en la literatura. Para elucidar la estructura correcta, el grupo de Cornellas en el año 2004 llevó a cabo la síntesis total de este producto, confirmando la estructura antes propuesta por Horiuchi en el año 2002 (Figura 1).

⁵ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Reviews Chasing Molecules that were never there misassigned Natural Products and the role of chemical synthesis in modern structure elucidation. Angew. Chem. Int.* **2005**, *44*, 1012.

⁶ Suemitsu, R.; Ohnishi, K.; Horiuchi, M.; Kitaguchi, A.; Odamura, K.; *Phytochemistry* **1992**, *31*, 2325.

⁷ Horiuchi, M.; Maoka, T.; Iwase, N.; Ohnishi, K. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1204.

⁸ Cornella, I.; Kelly, T. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2191.

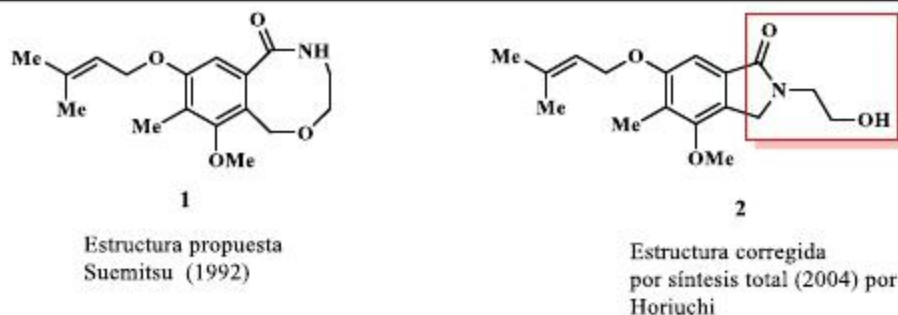


Figura 1. Corrección de la estructura del poritoxin 1

Dentro de los macrólidos podemos citar al lasonólido A **3**, aislado de la esponja marina *Forcepia sp* y caracterizado por el grupo de McConnell.⁹ Los extractos de dicha esponja presentan propiedades citotóxicas contra células tumorales A-549, además de actuar como antiadherente celular, evitando la transducción de agentes celulares que se adhieren a la membrana. Debido a la importancia biológica que presenta esta estructura, en el año 2002 el grupo de Lee¹⁰ se enfocó en realizar la revisión estructural y su síntesis total. El error en la asignación estructural consistió en la geometría de los dobles enlaces **3** (Figura 2).

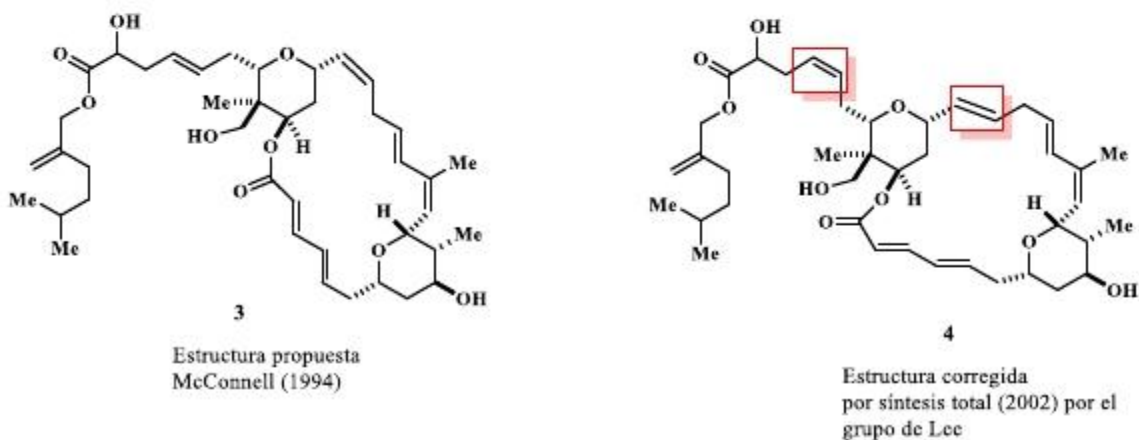


Figura 2. Corrección de la estructura del lasonólido A

⁹Horton, P. A.; Koehn, F. E.; Longley, R. E.; McConnell, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6015.

¹⁰a) Lee, E.; Song, H.Y.; Kang, J.W.; Kim, D.-S.; Jung, C.-K.; Joo, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 384; b) Lee, E.; Song, H.J.; Joo, J. M.; Kang, J. W.; Kim, D. S.; Jung, C. K.; Hong, C. Y.; Jeong, S.; Jeon, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3519; c) Song, H. Y.; Joo, J. M.; Kang, J. W.; Kim, D.-S.; Jung, C.-K.; Kwak, H. S.; Park, J. H.; Lee, E.; Hong, C. Y.; Jeong, S.; Jeon, K.; Park, J. H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8080.

Otro producto de interés biológico erróneamente asignado fue el oscilarin **5**, por Martin y colaboradores,¹¹ que es un antitrombótico de origen natural. En el año 2004, el grupo de Hanessian¹² revisó la estructura correcta **6** al realizar su síntesis total encontrando que el doble enlace de la cadena hidrocarbonada se encontraba dentro de un ciclo de cinco miembros y no de una diamina de seis miembros como se había propuesto originalmente, además de que dos grupos amino se encuentran fuera del ciclo (Figura 3).

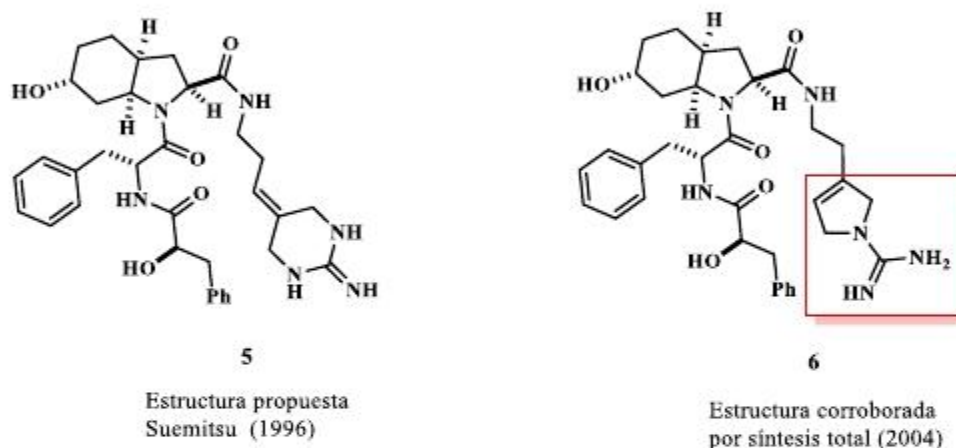


Figura 3. Corrección de la estructura del oscilarin

Con base en estos ejemplos representativos, nos podemos dar cuenta que realizar la primera síntesis total de un producto natural, consistirá también en establecer si la estructura propuesta es correcta. Por lo tanto, atraídos por las estructuras propuestas para cinco productos naturales extraídas de la planta *Solidago decurrens*, nos propusimos llevar a cabo la primera síntesis total de una decurrensida. La importancia de esta síntesis toma mayor relevancia debido a que estos extractos han sido utilizados en la medicina tradicional china como: antiséptico, cicatrizante, coléretico y diurético¹³ (Figura 4).

¹¹ Konetschny-Rapp, S.; Krell, H. W.; Martin, U. *World patent* 96/11941, **1996** [Chem. Abst. **1996**, 124, 315].

¹² Hanessian, S.; Tremblay, M.; Petersen, J. F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 6064.

¹³ Shiraiwa, K.; Yuan, S.; Fujiyama, A.; Matsuo Y.; Tanaka, T.; Jiang, Z-H.; Kouno, I. *J. Nat Prod.* **2012**, 75, 88.



Figura 4. Estructuras aisladas de la planta *Solidago decurrens*

Estas estructuras, derivadas del ácido-3-desoxi-D-mano-2-octulosónico (Kdo), se encuentran conformacionalmente restringidas, y no han sido registradas en la literatura; teniéndose solamente un reporte de sistemas análogos,¹⁴ el 3,6-anhidroheptosido **7** que contiene propiedades agonistas contra la isomerasa GmhA y la kinasa HldE enzimas que participan en la biosíntesis bacteriana (Figura 5).

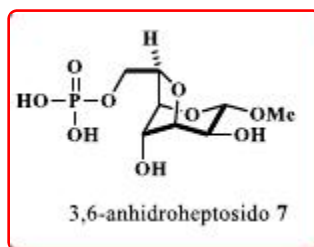


Figura 5. Estructura análoga a las estructuras reportadas por Kouno

¹⁴ Tikad, A.; Vincent, S. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 33, 7593.

4.1 The chiron approach

El término “*chiron approach*” se refiere a una quiralidad no racémica, los *chirons* corresponden a compuestos originalmente enantiopuros como lo son: los aminoácidos, terpenos, hidroxiácidos y carbohidratos los cuales son fuentes naturales de quiralidad. En el año 1967 se introdujo el concepto de “sintón” para representar fragmentos idealizados o entidades químicas reales, siendo Corey¹⁵ quien anexa este término y lo define como: unidades estructurales dentro de una molécula que están relacionadas con operaciones sintéticas. Un sintón puede ser una molécula tan grande o tan pequeña como un hidrógeno, además de que un grupo funcional puede ser considerado como un sintón. De esta manera Hanessian¹⁶ propone usar el término “*Chiron*” como el equivalente quiral del sintón de Corey. Un ejemplo de estos sintones se muestran en la Figura 6.

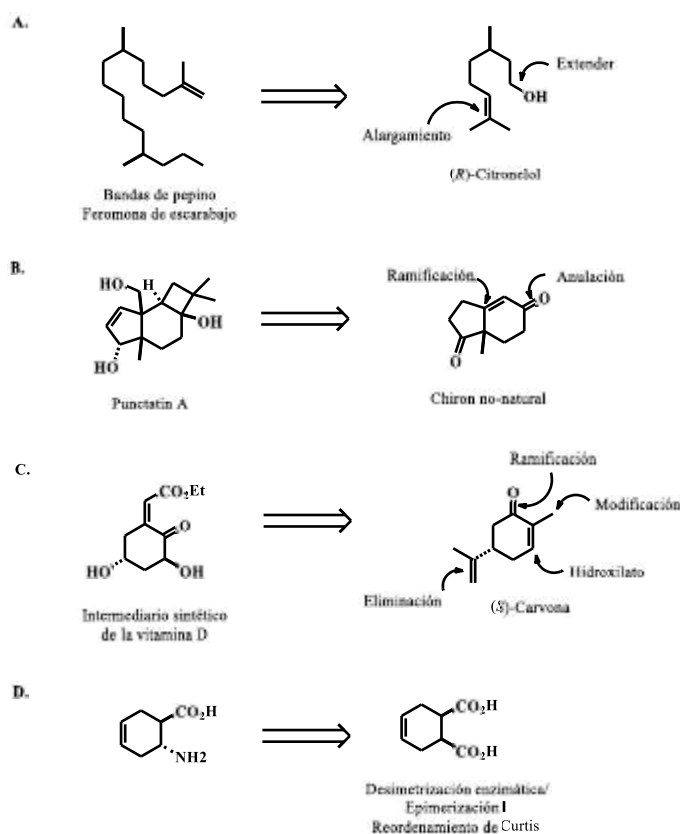


Figura 6. Ejemplos de “*chirons*” y sitios de modificación química para proporcionar intermedios avanzados.

¹⁵ a) Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.* **1967**,14,19; b) *The Logic of Chemical Synthesis*, Corey, E. J.; Cheng, X.-M., John Wiley & Sons, NY, **1989**.

¹⁶ Total Synthesis of Natural Products: “*The Chiron Approach*”. Pergamon. Vol 3. **1983**.

El término “*chiron*” se puede generalizar para incluir cualquier equivalente sintético de una molécula que sea fácilmente obtenida en una forma enantioméricamente pura de una fuente natural o no natural. Un “*chiron*” nativo o su versión química modificada es más útil cuando se tiene un alto nivel de solapamiento o traslape esquelético, funcional y estereoquímico con algún segmento de la molécula objetivo, principio básico que tiene el uso del “*The Chiron Approach*” en síntesis orgánica. Por ejemplo en la (Figura 7) se emplean “*chirons*” nativos como sustratos de partida para realizar la síntesis total de la estructura de Abamectina B_{1A} el cual actúa como insecticida y antihelmíntico utilizado en la agricultura.

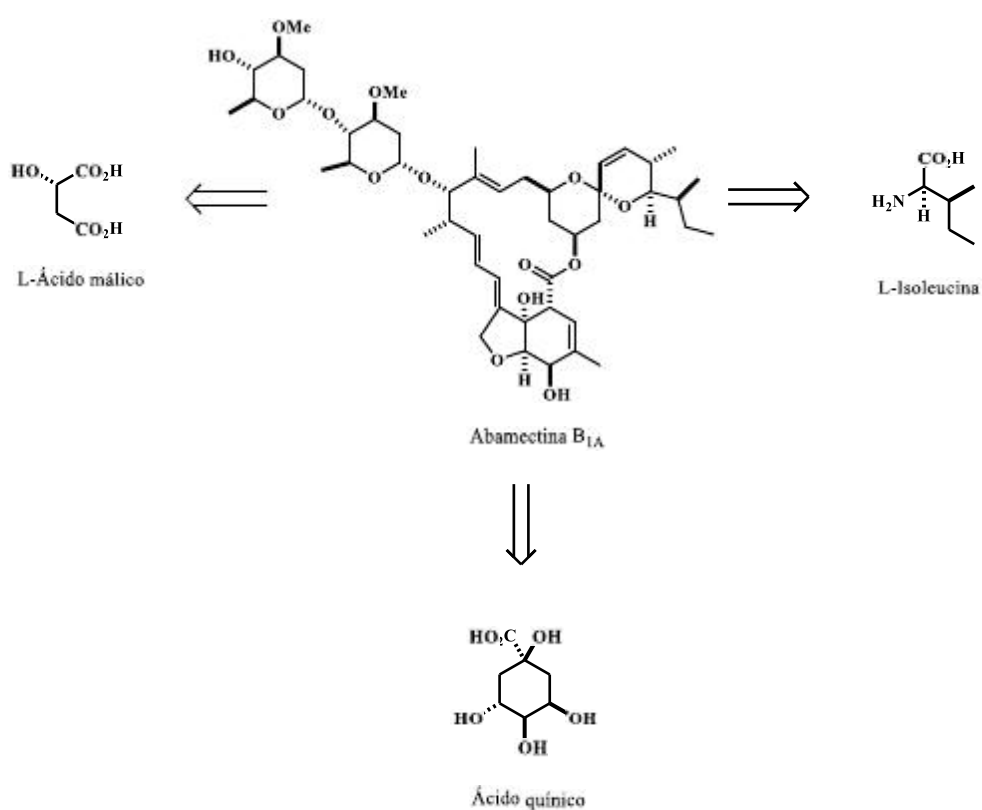


Figura 7. Síntesis total a partir de “*chirons*” nativos

Una de las muchas ventajas que tiene la utilización del “*chiron approach*” es brindar compuestos con alto nivel de pureza estereoquímica en síntesis. También se considera que los “*chirons*” pueden ser los sustratos de partida para llevar a cabo síntesis totales de productos naturales o pueden participar en reacciones catalíticas en rutas sintéticas que conduzcan a la formación de intermedios avanzados y más complejos. Una aplicación del empleo de los “*chirons*” en síntesis total es la obtención del anillo A del

Ambruticin S, estructura compleja que varios grupos de investigación se han dado la tarea de sintetizar a partir de carbohidratos (Figura 8).

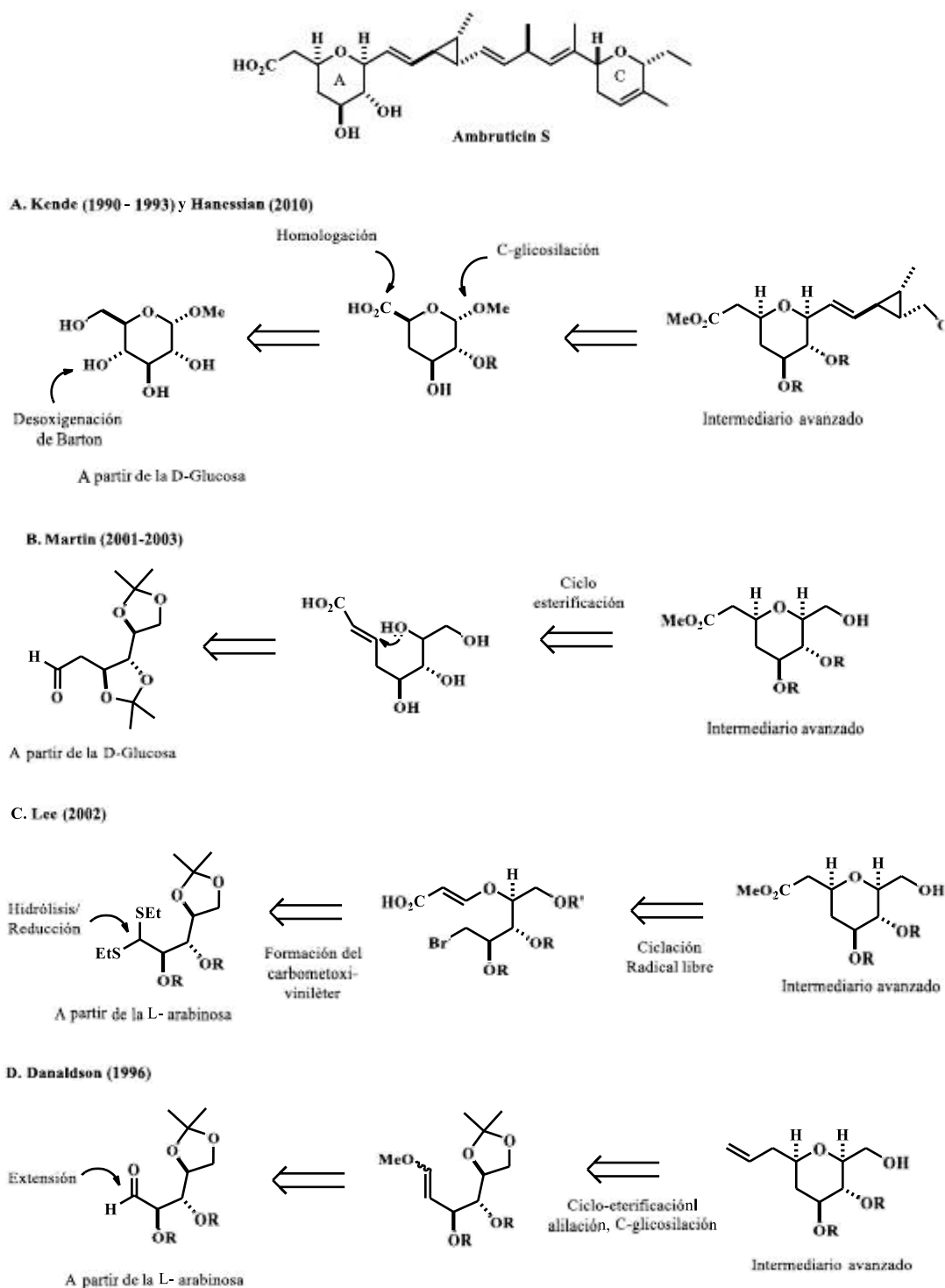


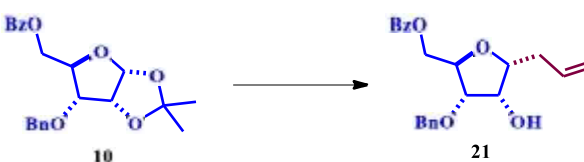
Figura 8. “Chirons” derivados de carbohidratos para la síntesis del anillo A de la Ambruticin S.

5. Objetivos

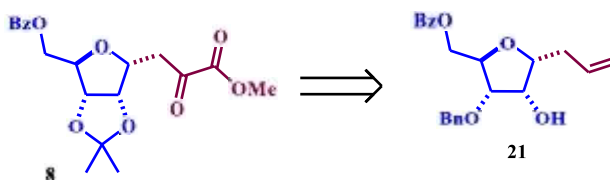
5.1 Objetivo general: Llevar a cabo la primera síntesis total de la estructura propuesta de la decurrensida D utilizando la estrategia “*The Chiron Approach*”.

5.2 Objetivos particulares

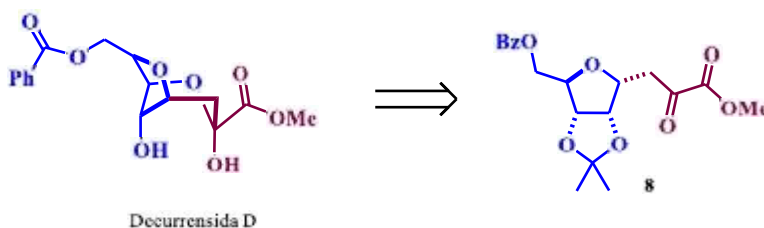
❖ Aplicar la reacción de sustitución nucleofílica en la posición anomérica a un derivado de la ribofuranosa.



❖ Sintetizar el compuesto dicarbonílico **8** a partir del respectivo producto de sustitución nucleofílica en la posición anomérica.

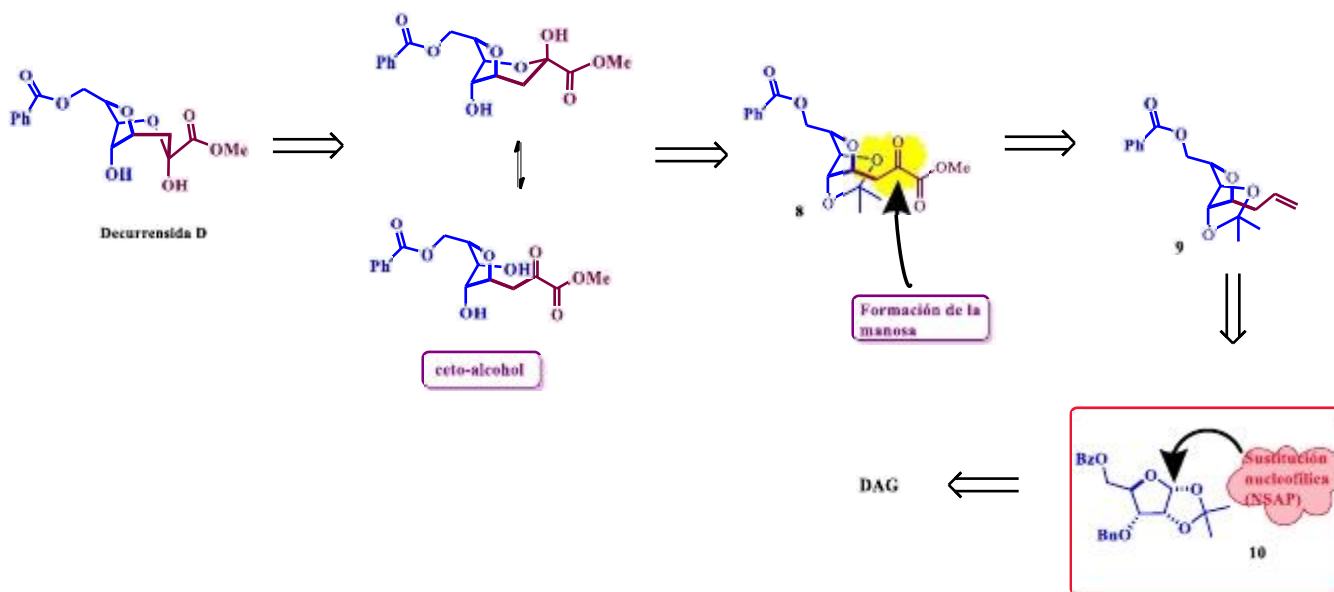


❖ Obtener al producto de hidrólisis del correspondiente 2,3-dioxolano **8** y comprobar si corresponde al producto natural aislado de la planta *Solidago decurrens*.



6. Plan retrosintético

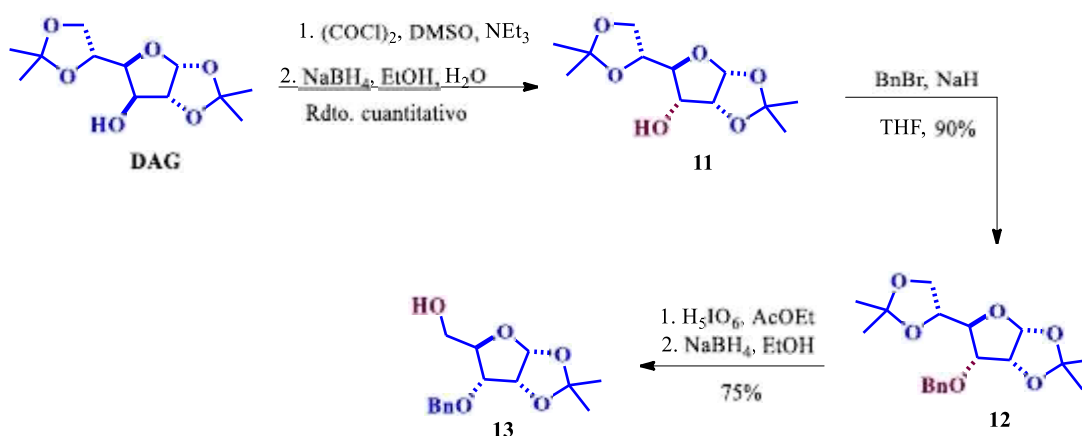
Para la obtención de la decurrensida D diseñamos el esquema retrosintético mostrado en el (Esquema 1), el cual involucra tres reacciones fundamentales que conducirían a la obtención del producto deseado. La estructura bicíclica de la decurrensida D está formada a expensas de un carbón cetálico, por lo tanto debe estar en equilibrio en su forma acíclica (ceto-alcohol). Así, la formación del ceto-éster **8** es un paso clave en esta síntesis. El compuesto 1,2-dicarbonílico se obtendría a partir de una oxidación selectiva del doble enlace del producto alilado **9**, mismo que se formaría a través de una reacción de sustitución nucleofílica en la posición anomérica del derivado de la ribofuranosa **10** y ésta a partir de la diacetón D-glucosa (DAG).



Esquema 1. Plan retrosintético para la obtención de la decurrensida D

7. Resultados y Discusión de resultados

Nuestra estrategia sintética para la obtención de la decurrensida D comenzó con la inversión de configuración en C3 de la 1:2,5:6-di-*O*-isopropiliden- α -D-glucofuranosa (DAG) a su correspondiente derivado de la alofuranosa **11**, el cual se obtuvo en un rendimiento cuantitativo empleando las condiciones reportadas por nuestro grupo de investigación.¹⁷ Una posterior protección del alcohol secundario utilizando NaH y BnBr generó el derivado protegido de la alofuranosa **12** en un rendimiento del 90%. Obtenido el producto bencilado **12** se sometió a una reacción secuencial de deshomologación-reducción utilizando las condiciones descritas por Robins,¹⁸ para así obtener al alcohol **13** en un rendimiento del 75% (Esquema 2).



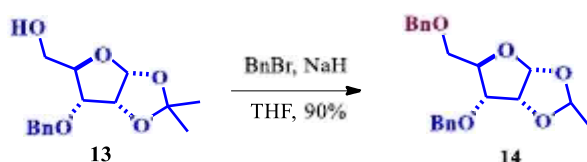
Esquema 2. Obtención del alcohol derivado de la α -D- ribofuranosa **13**

Inicialmente visualizamos proteger el grupo hidroxilo primario del compuesto **13** con el mismo grupo protector de C3 para llevar a cabo transformaciones químicas con grupos protectores robustos y así poder acceder a intermediarios avanzados de la decurrensida D sin mayor problema. Teniendo esto

¹⁷ Cruz-Gregorio, S.; Hernández, L.; Vargas, M.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. J. *Mex. Chem. Soc.* **2005**, *49*, 20.

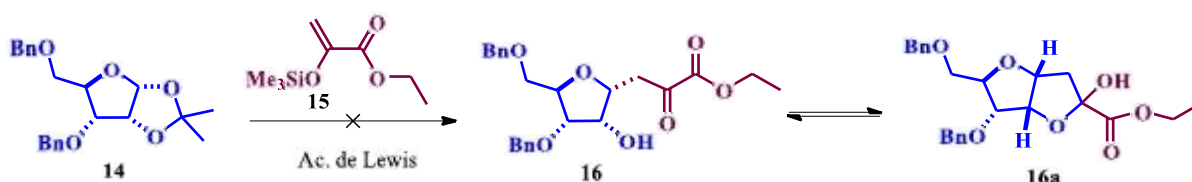
¹⁸ Xie, M.; Berges, D. A.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5178.

en mente se hizo reaccionar el alcohol **13** en las condiciones estándares¹⁹ obteniendo el compuesto dibencilado **14** en un rendimiento del 90% (Esquema 3).



Esquema 3. Obtención del producto dibencilado **14**

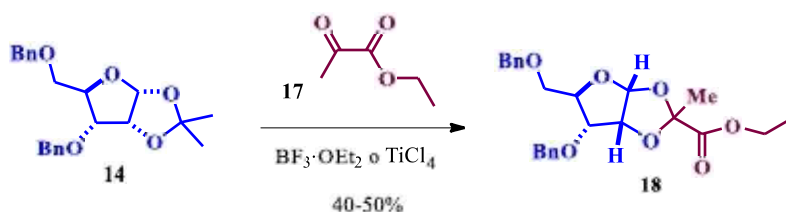
Como se mencionó en el plan retrosintético, una reacción clave fue la reacción de sustitución nucleofílica estereoselectiva en la posición anomérica. Para llevar a cabo dicha reacción se pensó que al hacer reaccionar el aducto dibencilado **14** en presencia del enolsililéter **15** empleando diferentes ácidos de Lewis se formaría en el ceto-éster **16** de manera directa y que estaría en equilibrio con su forma cíclica **16a** (Esquema 4).



Esquema 4. Reacción de sustitución nucleofílica sobre el derivado dibencilado **14**

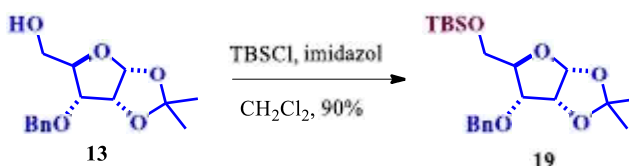
Sin embargo, tras una serie de ensayos no se logró incorporar el fragmento dicarbonilo. Aparentemente la dificultad de esta reacción radica en la manipulación de las condiciones de reacción ya que al tratarse de un compuesto fácilmente hidrolizable se revierte a la correspondiente cetona de partida **17**, lo cual genera una reacción de protección del 1,2-diol **18** (Esquema 5). Usando al $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ o TiCl_4 como ácidos de Lewis, el producto **18** se obtiene en rendimientos moderados 40-50%.

¹⁹ Witty, D. R.; Fleet, G. W. J.; Vogt, K.; Wilson, F. X.; Wang, Y.; Storer, R.; Myers, P. L.; Wallis, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4787.



Esquema 5. Obtención del biciclo 18

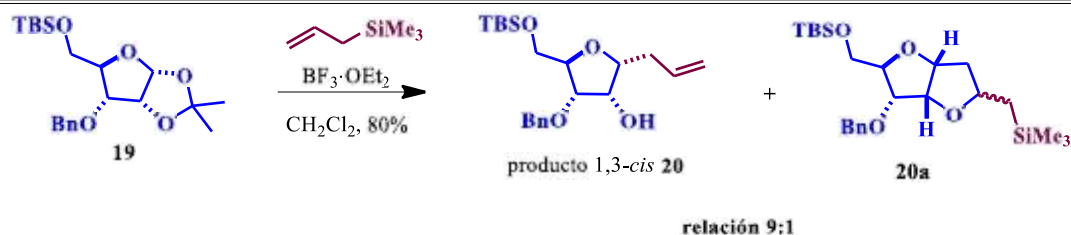
Al no poder llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica sobre el derivado dibencilado **14** utilizando como nucleófilo el enolsililéter **15**, se decidió cambiar de nucleófilo, y de grupo protector en la posición C5, con el fin de tener una mayor funcionalización en las reacciones subsecuentes. Para ello se hizo reaccionar el alcohol **13** utilizando como grupo protector al TBSCl e imidazol generando el derivado de la ribofuranosa **19** en un rendimiento del 90% (Esquema 6).



Esquema 6. Obtención del compuesto sililado 19

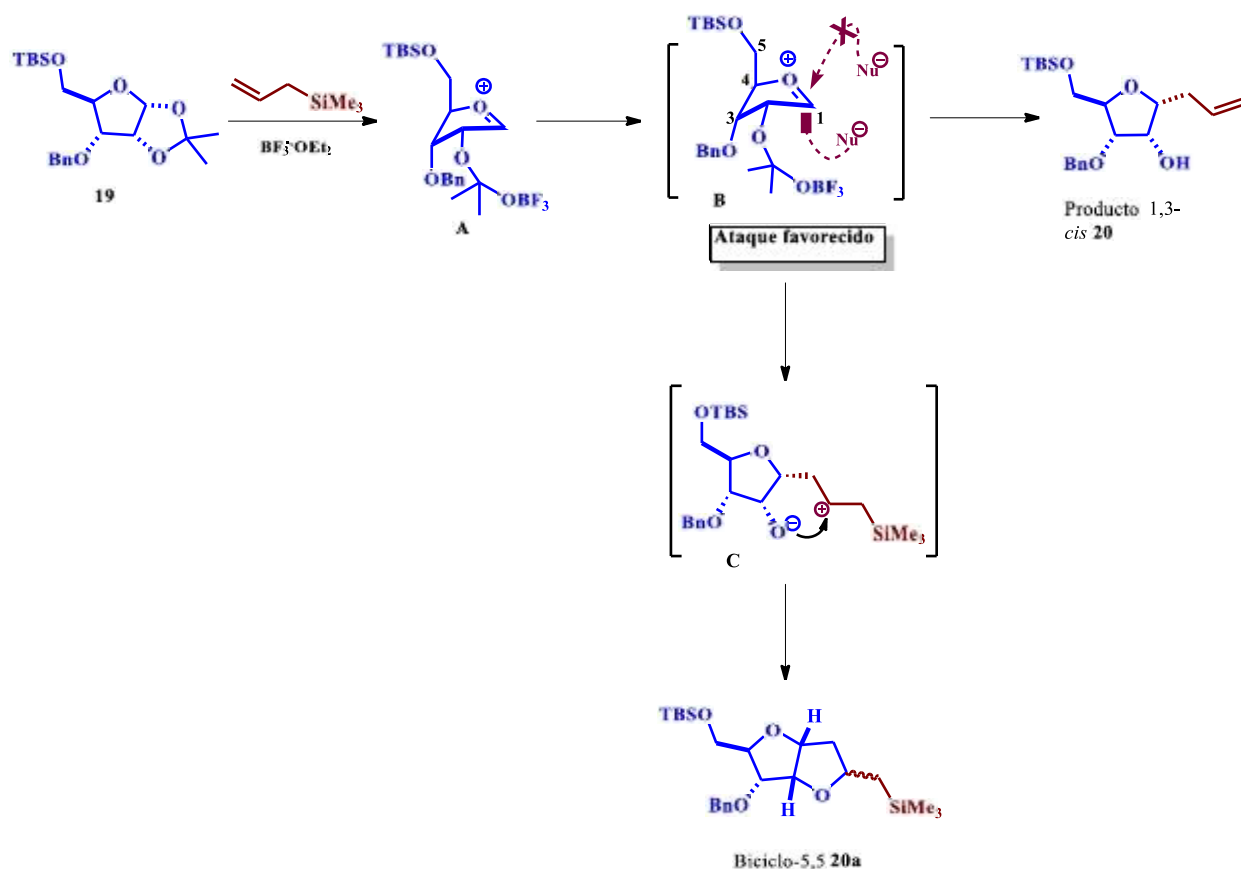
Sintetizado el derivado sililado **19** nos enfocamos en llevar a cabo la reacción de sustitución nucleofílica estereoselectiva en la posición anomérica empleando como nucleófilo aliltrimetilsilano en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ en una concentración de 0.3M logrando obtener de forma estereoselectiva el producto de alilación 1,3-*cis* **20**, e inesperadamente también se logró aislar el biciclo **20a** en una relación 9:1, respectivamente. La alta estereoselectividad del producto **20** se explica usando el modelo de Woerpel, donde se propone un modelo estereoelectrónico para la adición de nucleófilos a iones oxocarbenio de cinco miembros²⁰ (Esquema 7).

²⁰ Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208.



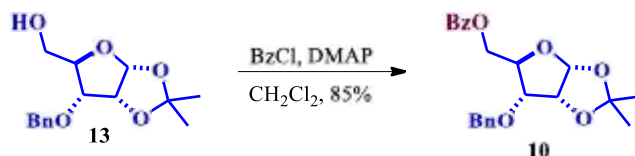
Esquema 7. Obtención del compuesto 1,3-*cis* **20** y el bicyclo **20a** a través de (NSAP)

La obtención del bicyclo **20a** se debe al rápido ataque nucleofílico intramolecular del grupo alcóxido en C2 sobre el centro catiónico del intermediario **C**. Este inconveniente se resolvió al incrementar la cantidad del ácido de Lewis de 3 a 6 equivalentes, logrando disminuir la formación del bicyclo **20a** e incrementando la obtención del compuesto deseado **20** hasta en un 80% de rendimiento (Esquema 8).



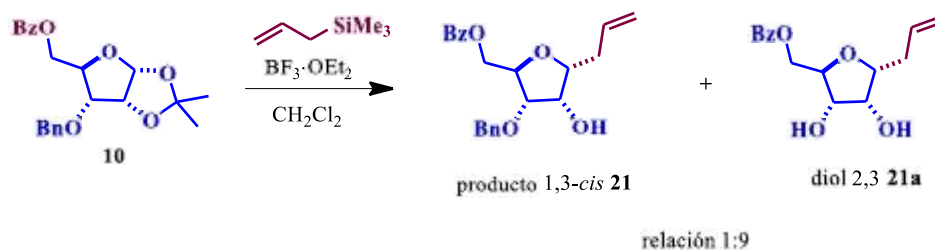
Esquema 8. Mecanismo propuesto para la obtención del bicyclo **20a**

Habiendo accedido de manera estereoselectiva el compuesto *C*-alilado **20** decidimos incorporar al grupo benzoilo (Bz) en el derivado de la ribofuranosa **13** ya que se encuentra presente este grupo en el producto natural. Para ello se hizo reaccionar el alcohol **13** con cloruro de benzoilo y DMAP accediendo al producto **10** en un rendimiento del 85% (Esquema 9).



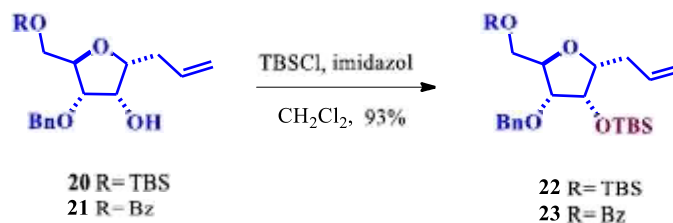
Esquema 9. Obtención del compuesto benzoilado **10**

El derivado de la ribofuranosa benzoilado **10** se hizo reaccionar en las condiciones anteriores de (NSAP) y se obtuvieron dos productos de alilación: el producto esperado 1,3-*cis* **21** y el diol-2,3-alilado **21a**. Cabe mencionar que la concentración de la reacción es un factor determinante en la selectividad de la reacción. La formación del compuesto 1,3-*cis* **21** se favorece al utilizar una concentración 0.3M en un rendimiento del 55%, mientras que para la formación del diol-2,3-alilado **21a**, la concentración en que se llevó la reacción fue de 0.2M en un rendimiento del 80%, (Esquema 10).



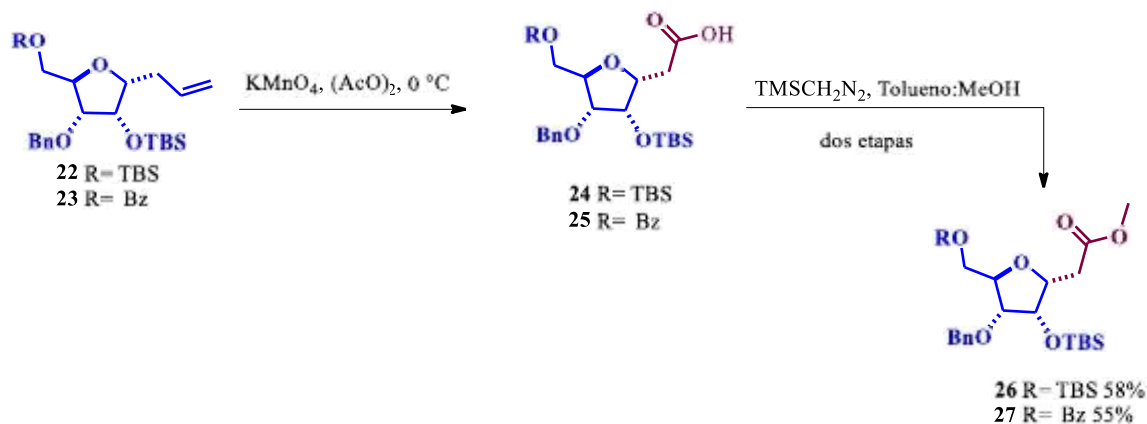
Esquema 10. Obtención del compuesto 1,3-*cis* **21** y el diol 2,3 **21a** a través de (NSAP)

Establecidas las condiciones óptimas de reacción para la obtención de los productos de alilación 1,3-*cis*, nos enfocamos en la protección del grupo hidroxilo de **20** y **21**, con la finalidad de llevar a cabo la oxidación selectiva del doble enlace, por lo cual se hizo reaccionar el alcohol secundario con TBSCl para obtener así los compuestos protegidos sililados **22** y **23** en un rendimiento combinado de 93% para ambos compuestos (Esquema 11).



Esquema 11. Protección del grupo hidroxilo **22** y **23**

La oxidación selectiva del doble enlace fue una etapa fundamental de nuestra síntesis total. Nos basados en un reporte descrito por Sharpless,²¹ donde llevaron a cabo la oxidación de un alqueno al correspondiente dicarbonilo utilizando KMnO_4 como agente oxidante en anhídrido acético a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Bajo estas condiciones de reacción se evita la ruptura oxidativa carbono-carbono obteniendo exclusivamente el compuesto dicarbonílico esperado. Basándonos en este reporte, se sometieron nuestros sustratos **22** y **23** a estas condiciones de reacción, dando lugar después de ser tratado con TMSCH_2N_2 , a los ésteres **26** y **27** en rendimientos moderados (Esquema 12).

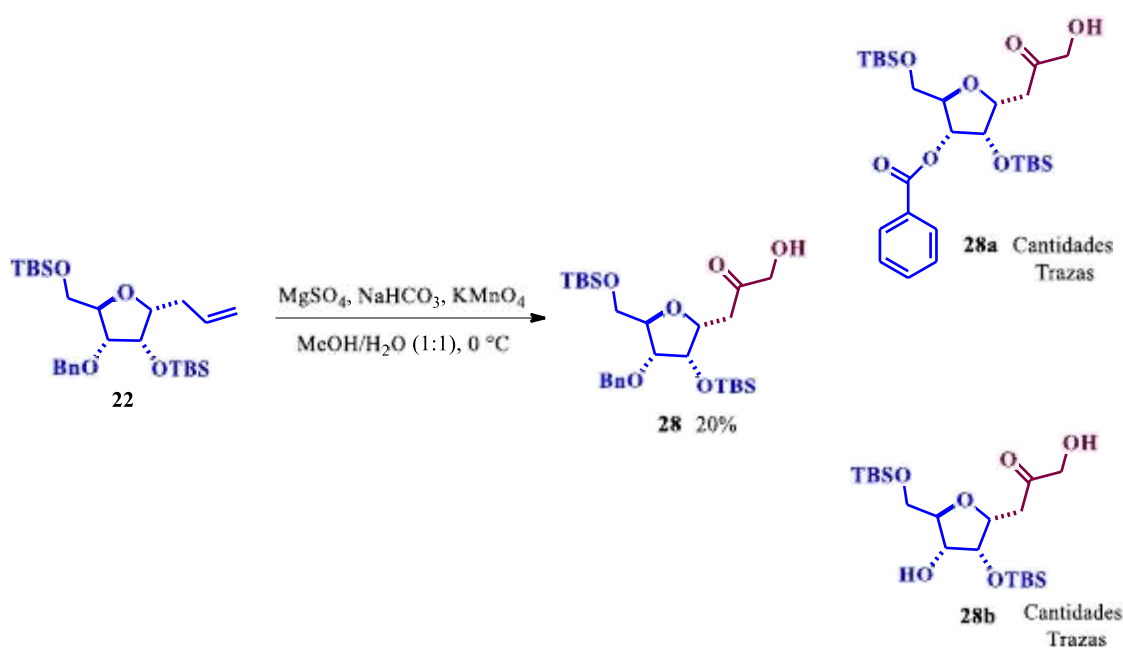


Esquema 12. Obtención de los ésteres **26** y **27** a través de la oxidación exhaustiva del agente oxidante

Desafortunadamente para el caso de **26** y **27**, la oxidación selectiva de Sharpless generó la ruptura oxidativa del enlace carbono-carbono del 1,2-diol intermediario.

²¹ Jensen, H. P.; Sharpless, B. K. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2314.

Buscando metodologías sintéticas que permitieran oxidar al doble enlace de manera controlada se encontró un reporte en donde enlaces triples son oxidados a sus correspondientes dicarbonilos. Quisimos probar estas condiciones de reacción sobre el compuesto alilado **22** esperando interrumpir la oxidación al correspondiente 1,2-diol o cetoalcohol **28**. En base a esto, se trató el compuesto **22** con MgSO_4 , NaHCO_3 y KMnO_4 y se obtuvo al α -ceto-alcohol **28** como producto mayoritario en un rendimiento del 20%. Adicionalmente se obtuvieron dos sub-productos de reacción: a) el producto de oxidación del metileno bencílico formando el éster **28a**, y b) el producto de desprotección del grupo bencilo generando al alcohol **28b** (Esquema 13).

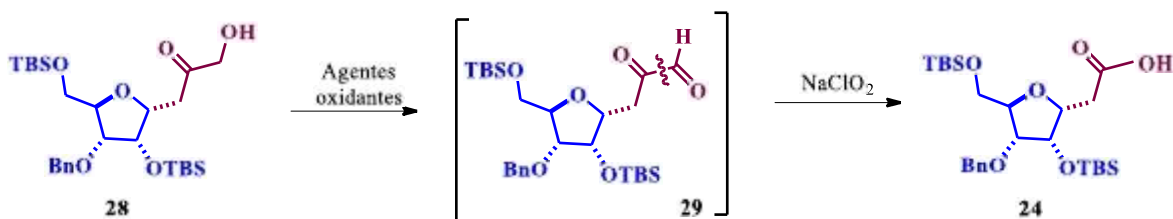


Esquema 13. Obtención del α -cetoalcohol **28**

A pesar del bajo rendimiento con el que se obtuvo el α -ceto-alcohol **28** nos propusimos buscar las condiciones óptimas de reacción que permitieran generar el compuesto dicarbonilo deseado (α -ceto-éster). Para lograr nuestro objetivo se sometió el sustrato **28** a diferentes condiciones de reacción empleando diversos agentes oxidantes como: DMP, Jones, PCC y Swern²² dando en la mayoría de los ensayos realizados la formación del aldehído **29**; sin embargo, el tratamiento de éste último con NaClO_2

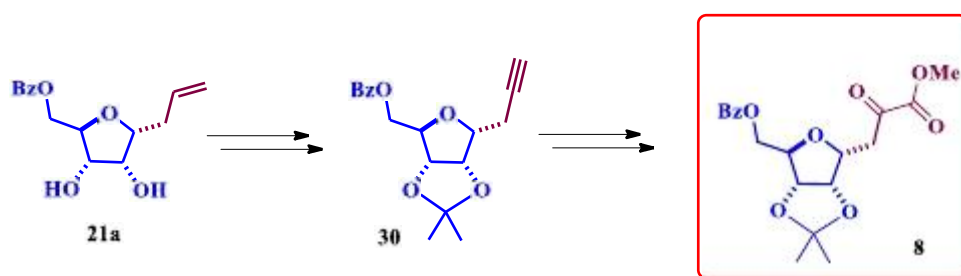
²² a) Meyer, D. S.; Schreiber, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7549; b) Pérez-Bautista, J. A.; Sosa-Rivadeneira, M.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Tejeda-Domínguez, F.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5572; c) Omura, K.; Sharma, K. A.; Swern, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *41*, 957; d) Schmidt, C. A.; Stark, W. C.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4164.

generó el ácido carboxílico **24** el cual es el resultado de una oxidación exhaustiva del cetoaldehído **29** (Esquema 14).



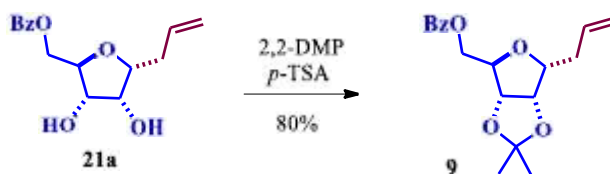
Esquema 14. Ruptura del enlace carbono-carbono del cetoaldehído **29**

Al no lograr la obtención del α -ceto-éster **8** y habiendo agotado todas las variables posibles para generar al compuesto dicarbonílico de manera directa a través de la oxidación selectiva del doble enlace, replanteamos esta etapa. Se pensó en transformar el doble enlace del compuesto **21a** en un alquino terminal **30** para su posterior oxidación y así finalmente acceder al compuesto deseado **8** ya que existe un reporte en la literatura donde al llevar a cabo la oxidación de un triple enlace conduce a la formación del 1,2-dicarbonilo (Esquema 15).



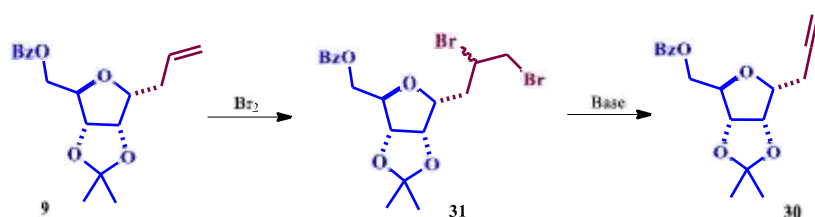
Esquema 15. Replanteamiento del plan retrosintético para la obtención del compuesto **8**

El diol **21a**, el cual se obtuvo previamente en la reacción de sustitución nucleofílica en la posición anomérica de **10** se logró optimizar la reacción hasta obtener el diol como producto mayoritario. El cuál se protegió para dar el compuesto **9** utilizando el 2,2-dimetoxipropano y cantidades catalíticas del ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 16).

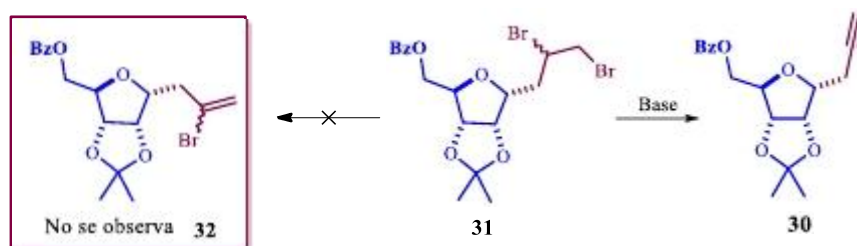


Esquema 16. Protección del 2,3-diol

La siguiente etapa consistió en llevar a cabo la transformación del doble enlace a un triple enlace. Para lograr este objetivo, la primera reacción consistió en realizar una dibromación sobre el doble enlace del compuesto **9** utilizando bromo molecular a una temperatura de 0 °C generando una mezcla diastereoisomérica inseparable del compuesto dibromado **31**. Posteriormente, este compuesto se sometió a una doble eliminación empleando las condiciones de reacción que reporta Kutsumura²³ donde utilizan como base DBU, accediendo el alquino terminal **30** en un rendimiento del 60% después de dos etapas de reacción (Esquema 17).

**Esquema 17.** Transformación del doble enlace **30**

Con la finalidad de lograr sintetizar el compuesto **30** en mejor rendimiento se probaron diferentes bases y condiciones de reacción. Los ensayos que se realizaron se resumen en la Tabla 1. Cabe señalar que en ningún ensayo se logró aislar al producto de eliminación parcial **32** (Esquema 18). Sin embargo, el mejor resultado se obtuvo cuando se empleó DBU como base.



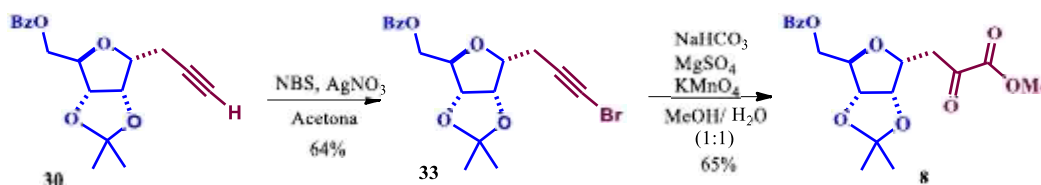
²³ Kutsumura, N.; Yokoyama, T.; Ohgiya T.; Nishiyama S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4133.

Esquema 18. Obtención del alquino 30

Tabla 1. Resultados de los experimentos realizados para la obtención del alquino terminal **30** empleando diferentes bases y condiciones de reacción.

Ensayo	Base (equiv)	Disolvente	T/ °C	t	Producto
1	<i>t</i> -BuOK (3.3)	THF	0 a t. a.	15 h	Trazas
2	<i>t</i> -BuOK (2.5)	THF	0 a t. a.	12 h	>15 %
3	<i>t</i> -BuOK (2)	Eter etílico	0 a reflujo	24 h	Degradación
4	NEt ₃ (2.6)	CH ₂ Cl ₂	0 a reflujo	5h	Degradación
5	NEt ₃ (4.5)	CH ₂ Cl ₂	0	3h	Degradación
6	Py (4.5)	CH ₂ Cl ₂	0	3h	Degradación
7	K ₂ CO ₃ (3)	CH ₂ Cl ₂	t. a.	3h	Degradación
8	<i>t</i> -BuOK (3.0)	DMSO	0 a t. a.	6h	Degradación
9	NEt ₃ / DBU (1/2)	DMF	t. a. a reflujo	8h	Degradación
10	DBU (5)	DMF	80	16 h	90%

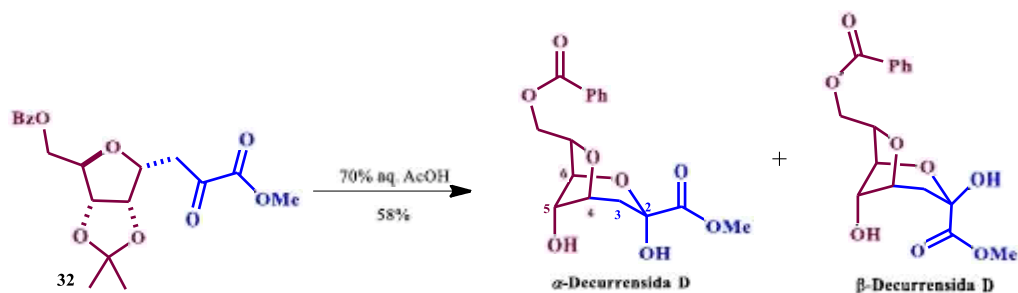
Establecidas las condiciones óptimas de reacción para la obtención del alquino **30**, se llevó a cabo la reacción de bromación empleando *N*-bromosuccinimida (NBS) y nitrato de plata generando al producto bromado **33**, que se oxidó en las condiciones reportadas por Crich.²⁴ La primera etapa de la reacción consistió en disolver la materia prima en metanol a temperatura ambiente y adicionar una solución acuosa de NaHCO₃ y MgSO₄ así como la adición de metanol hasta tener una mezcla de reacción homogénea. Posteriormente, se adicionó el agente oxidante a una temperatura de 0 °C obteniendo el α -ceto-éster **8** en un rendimiento del 65% después de dos etapas de reacción (Esquema 19).



²⁴ Crich, D.; Navuluri, C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6288.

Esquema 19. Obtención del α -ceto-éster **8**

El paso final de nuestra síntesis total de la decurrensida D sería la hidrólisis del ceto-éster **8** (Esquema 20), que conduciría a la formación de los correspondientes hemiacetales cíclicos α y β .


Esquema 20. Obtención de la estructura de la decurrensida D

Al tratar el derivado **8** con ácido acético acuoso se obtuvo una mezcla de dos aparentes anómeros. Al comparar los datos espectroscópicos de la decurrensida D reportados por Kouno con los nuestros, se encontraron variaciones significativas, en los valores de RMN de ^1H y ^{13}C en las posiciones 1, 2, 4 y 5 de (Tabla 2). Además de encontrar estas diferencias, también difiere el estado físico y en el valor de rotación óptica que se reportó para el producto natural.

En nuestra síntesis obtuvimos un sólido blanco con un punto de fusión 173-175 °C y un valor en la rotación óptica $[\alpha]_{20} = +35.8$ ($c = 0.85$ en MeOH) y Kouno describe al producto natural como un líquido incoloro y un valor de rotación óptica $[\alpha]_{20} = -11.7$ ($c = 0.1$ en MeOH). Asimismo, en la comparación espectroscópica Kouno sólo reporta la presencia de un solo anómero del producto natural, sin embargo, nuestros resultados muestran claramente en RMN la presencia de dos productos que asumimos son la mezcla de anómeros α/β en una relación 1:1 en CD_3OD y una relación 1.5:1 en CD_3Cl .

Tabla 2. Comparación en los desplazamientos de ^1H y ^{13}C de RMN del producto sintetizado y el producto natural reportado

Posición	Natural ^[a]		Sintetizado ^[a]			
			α -anómero		β -anómero	
	δ_{H} (J in Hz)	δ_{C}	δ_{H} (J in Hz)	δ_{C}	δ_{H} (J in Hz)	δ_{C}
1		169.6		172.0		172.0
2		104.9		105.5		105.6
3	2.25, dd (14.8, 5.0)	40.4	2.25, d (14.5)	45.1	2.55, dd (14.7, 2.9)	46.4
	2.31, dd (14.8, 1.8)		2.66, dd (14.5, 6.0)		2.58, dd (14.6, 2.5)	
4	4.14, t (5.0)	65.8	4.85, ddd (6.3, 4.4, 0.9)	83.1	4.89, dd (4.0, 2.7)	82.8
5	4.04, t (5.0)	69.5	4.69, t (4.6)	86.6	4.72, aparente t (4.0)	84.4
6	4.48, t (5.0)	78.4	4.08 ^[b]	74.3	4.01 ^[b]	74.2
7	4.42, ddd (8.4, 5.0, 3.2)	81.0	4.40, ddd (9.1, 5.6, 2.5)	80.0	4.08 ^[b]	79.5
8	4.78, dd (12.4, 3.2) 5.02, dd (12.4, 8.4)	65.1	4.32, aparente d (12.0) 4.63, dd (12.0, 2.5)	65.3	4.33, aparente d (12.0) 4.59, aparente d (12.0)	65.6

^[a] RMN H (500 MHz) y RMN C (125MHz) datos en CD₃OD. no se pueden asignar las señales

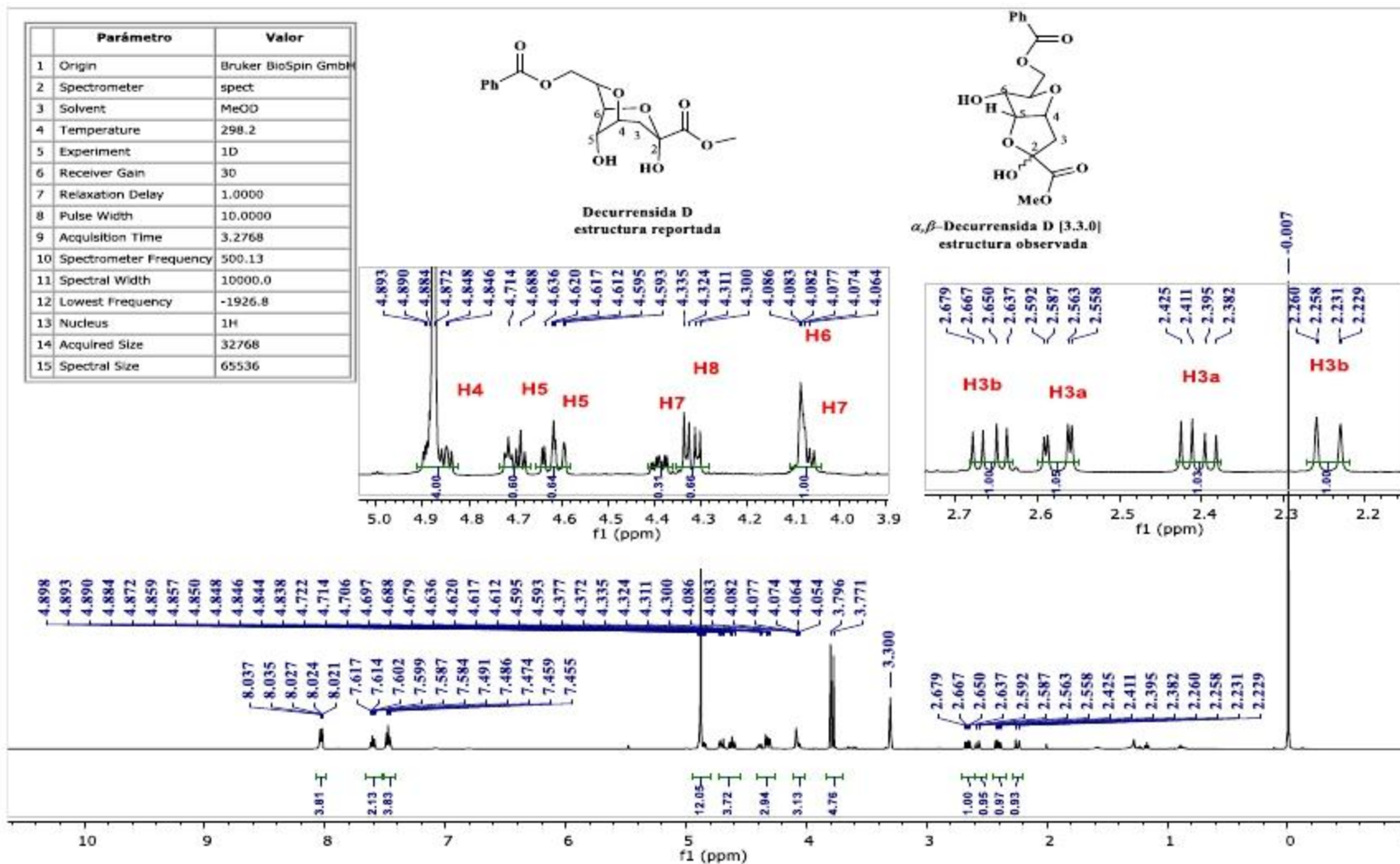


Figura 9. Espectro de ¹H RMN de la estructura pospuesta para la decurrensida D en CD₃OD

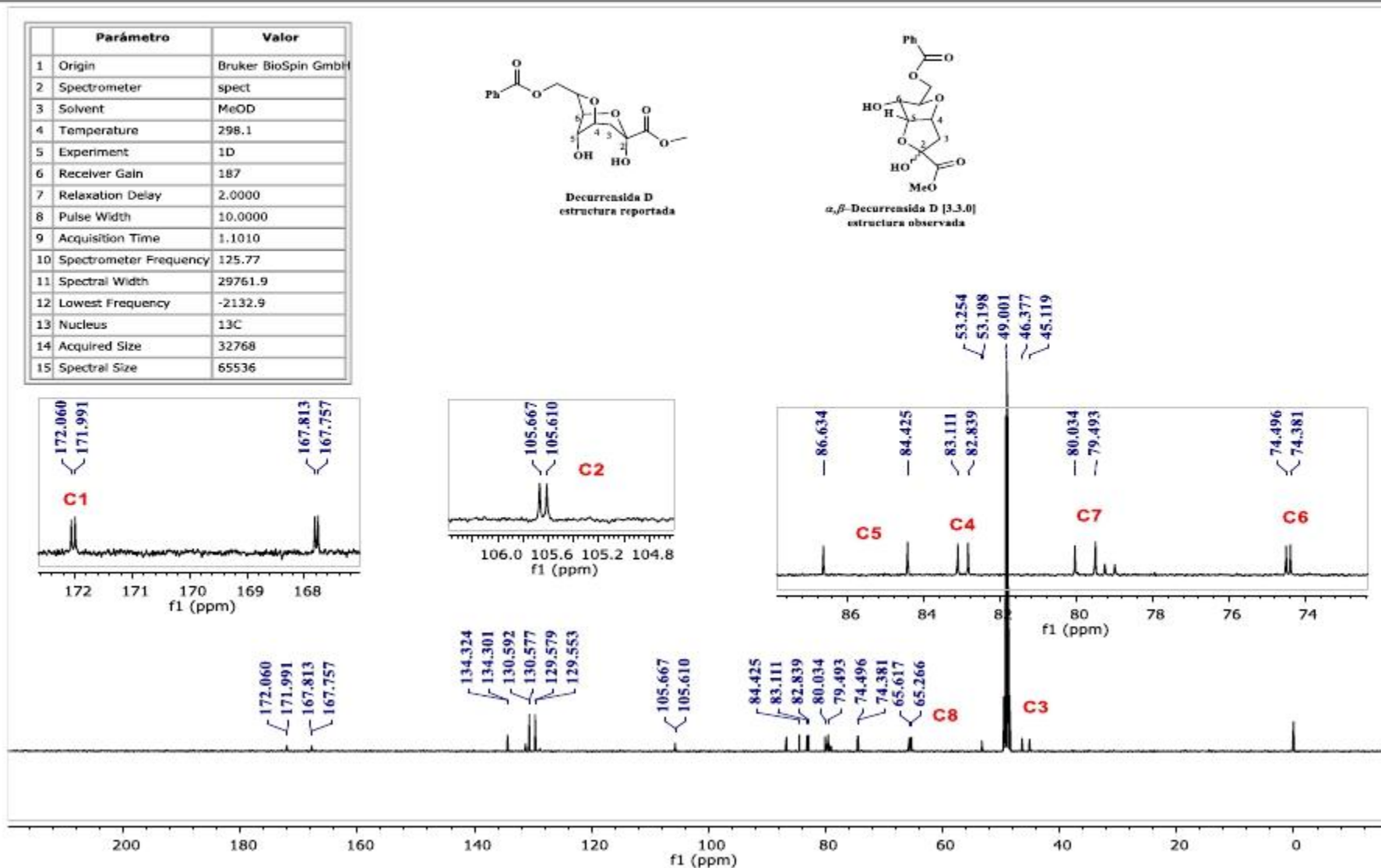


Figura 10. Espectro de ^{13}C RMN de la estructura propuesta para la decurrensida D en CD_3OD

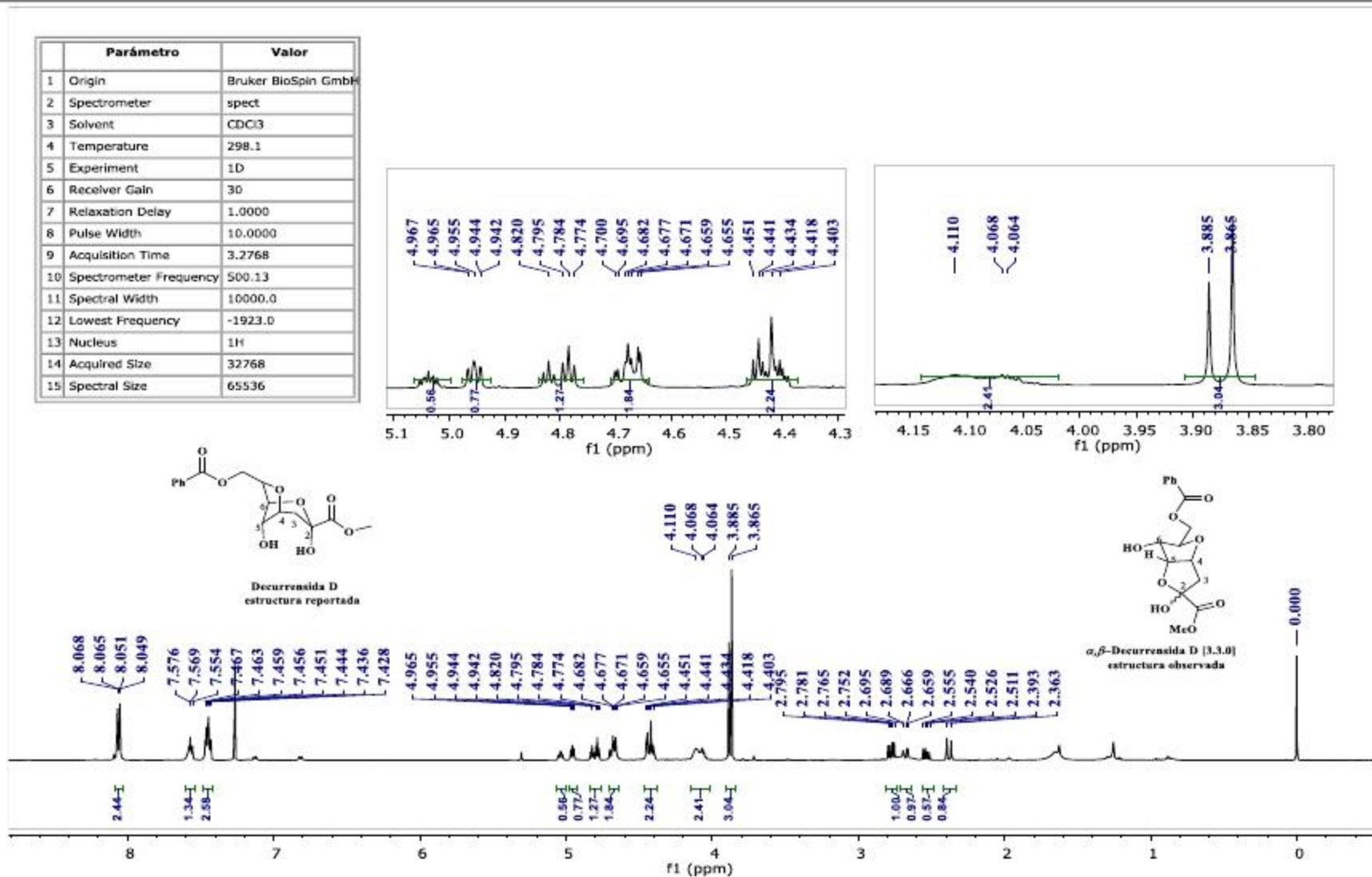


Figura 11. Espectro de 1H RMN de la estructura propuesta para la decurrensida D en CD₃Cl

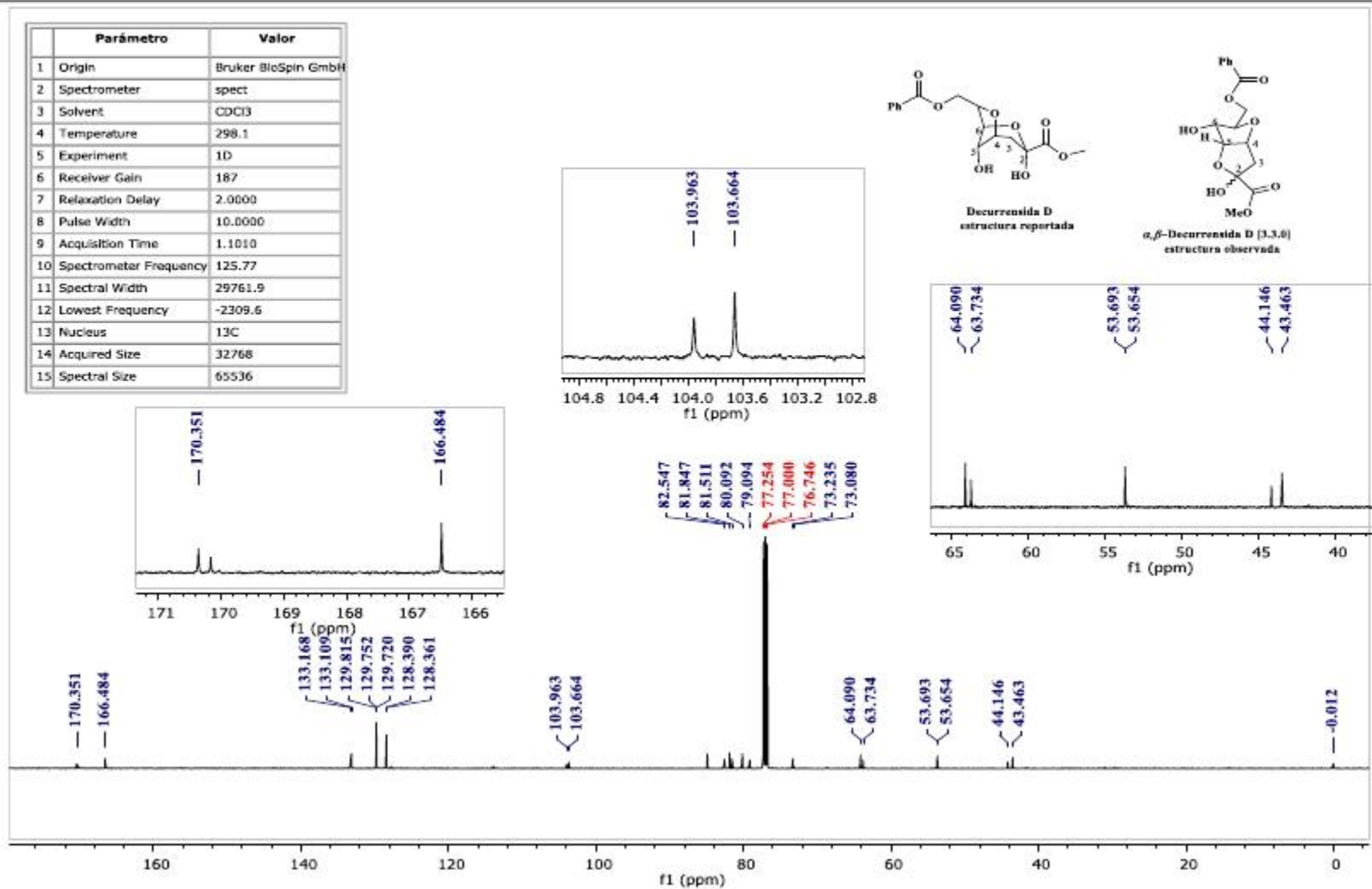


Figura 12. Espectro de ^{13}C RMN de la estructura propuesta para la decurrensida D en CD_3Cl

La propuesta original de la estructura para la decurrensida D y de sus análogos derivados del ácido 3-desoxi-D-mano-2-octoloso (Kdo) sugiere una conformación restringida por la presencia de un furano fusionado en C4 y C6. Es por ello que al estudiar detalladamente el espectro de dos dimensiones de HMBC nos llamó la atención no lograr visualizar el acoplamiento de C2 y H6, interacción que originalmente existe en la estructura propuesta. Sin embargo, en este mismo estudio se observó claramente el acoplamiento de C2 y H5 en uno de los anómeros. Basados en esta evidencia experimental nos atrevemos a proponer que la estructura descrita por Kouno se encuentra formando un bicyclo más estable, es decir se encuentra formando un bicyclo [3.3.0] (Figura 13).

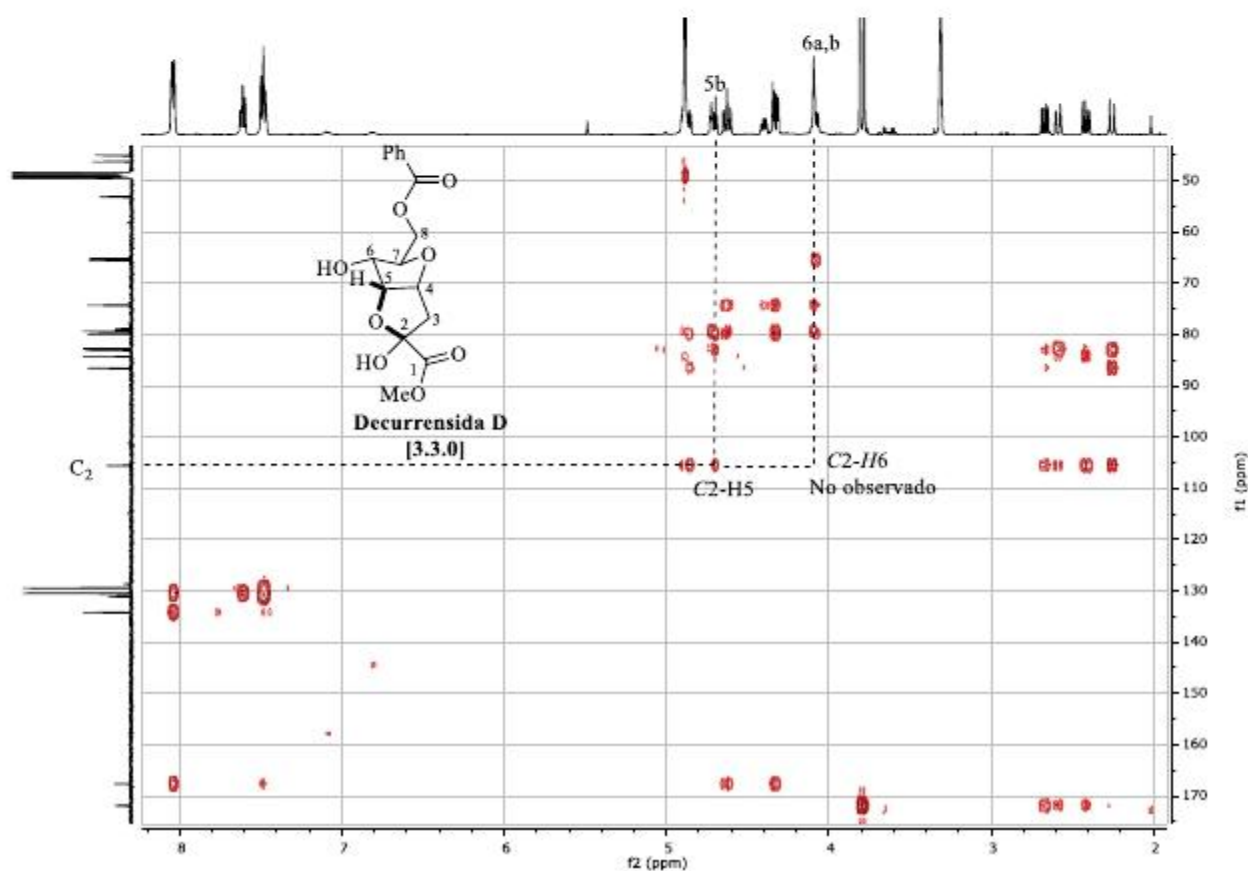
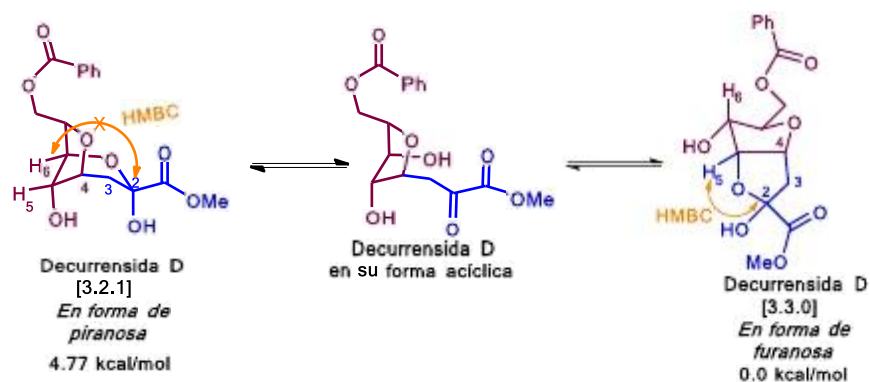


Figura 13. Espectro de HMBC para la propuesta estructural de la decurrensida D en CD₃OD, en su forma de furanosa formando un bicyclo [3.3.0].

Para reforzar nuestra propuesta estructural se realizó un estudio computacional DFT [(optimizaciones geométricas para conformeros que fueron realizados de B3LYP/6-31+G) con PCM12 en metanol utilizando Gaussian 0913] donde apoyan la forma biciclo [3.3.0] por es 4.77 Kcal/mol. Es decir esta forma estructural es termodinámicamente más estable que la forma de piranosa formando el biciclo [3.2.1]²⁵ (Esquema 21).



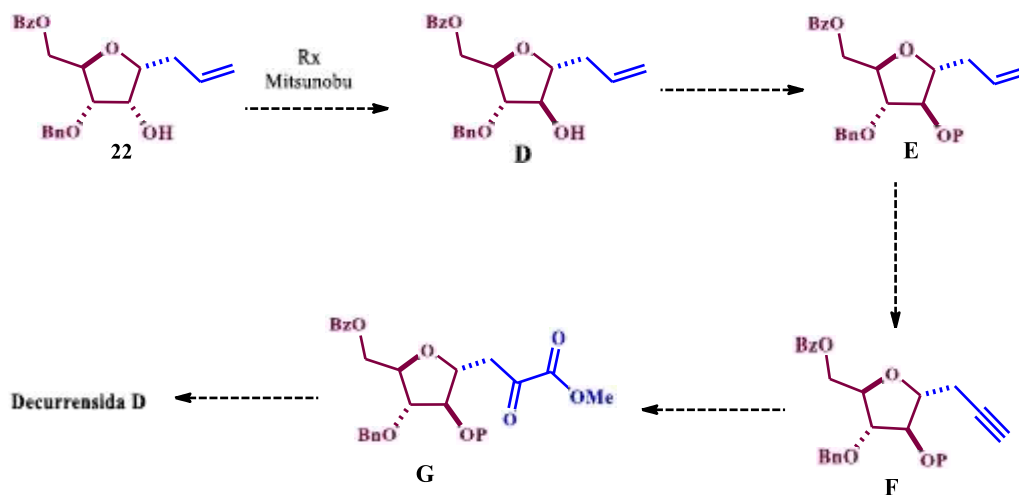
Esquema 21. Ciclación de la decurrensida D

²⁵ González-Márquez, V.; Quintero, L.; Sandoval-Lira, J.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F.; *Tetrahedron Lett.* **2015**, *40*, 5416.

8. Perspectivas

Al lograr la síntesis total de la estructura propuesta de la decurrensida D, y encontrar discrepancias en los resultados, nos ha creado cierta incertidumbre sobre la elucidación correcta de esta estructura. Para la culminación de este proyecto se tiene contemplado realizar variaciones estructurales a intermediarios en nuestra síntesis para corroborar dicha estructura.

Nosotros creemos que el error estructural se encuentra en la asignación estereoquímica del OH en C5 de la estructura de Kouno. Esto nos obliga a invertir la configuración de C2 del derivado de la ribofuranosa **22** a **D** y posteriormente aplicar la misma secuencia sintética.



9. Conclusión

Utilizando la estrategia “*The Chiron Approach*” se logró desarrollar una ruta sintética que condujo a la obtención de la estructura propuesta de la decurrensida D reportada originalmente por Kouno. Al llevar a cabo la síntesis de esta estructura se encontraron discrepancias tales como: *i*) el estado físico en el que se reporta el producto natural *ii*) en el valor de rotación óptica, *iii*) en los valores de desplazamiento químico de RMN ^1H y RMN ^{13}C , observando una mezcla de productos que asumimos son anoméros y *iv*) en un análisis más detallado de 2D HMBC de nuestro producto sintetizado no se observan los acoplamientos que propone Kouno en su estructura aislada. Con base en estas diferencias significativas proponemos que la estructura de la decurrensida D se encuentra en su forma de furanosa siendo 4.7 Kcal/ mol más estable que la forma de piranosa como se propone originalmente.

10. Parte experimental

Generalidades

Los disolventes se secaron y destilaron según los procedimientos estándares.²⁶ Todas las reacciones se realizaron bajo una campana de extracción; se siguieron por cromatografía de capa fina (CCF), utilizando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60 utilizando una lámpara de luz ultravioleta (MINERALIGHT UVGL-25) además de una solución de molibdato de amonio y *p*-anisaldehído para su revelado.

La purificación de los productos se llevó a cabo por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice Merck 60.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron utilizando un espectrómetro Varian-400 MHz, Varian-300 MHz y Bruker-500 MHz en CDCl₃ y CD₃OD en algunos casos, referenciando como referencia interna al TMS las constantes de acoplamiento se expresan como *J* y están dadas en Hz. La multiplicidad de las señales para un espectro de RMN ¹H, se utilizan las abreviaturas (s) simple, (d) doble, (t) triple, (c) cuádruple, (m) múltiple y (a) ancha.

La rotación óptica se realizó en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea de D de sodio (589 nm) y son expresadas en grados, las mediciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente y la concentración de la muestra expresada en g/100 mL.

²⁶ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals* 4^a Ed 1997, Butterworth-Heinemann, Oxford.

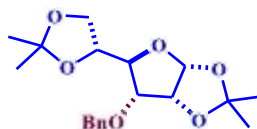
Síntesis de compuestos

1,2:5,6-di-*O*-Isopropiliden- α -D-alofuranosa **11**



En un matraz provisto de un agitador magnético se colocaron 10 g (38.4 mmol) de 1:2,5:6-di-*O*-isopropiliden- α -glucofuranosa (DAG) disueltos en 150 mL de CH₂Cl₂ llevando la solución a una temperatura de -78 °C adicionando 10 mL (115.2 mmol) de cloruro de oxalilo y 16.2 mL (230.3 mmol) de DMSO dejando la mezcla de reacción en agitación por 2 horas. Posteriormente, se adicionaron 40.3 mL (288.0 mmol) de NEt₃ manteniendo una buena agitación y dejando la mezcla por 2 horas más. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se calentó a una temperatura de -40 °C donde se adicionaron 3.6 g (96.0 mmol) de NaBH₄ disueltos en una mezcla (4:1) EtOH-H₂O. La materia prima se consumió en 2 horas después de la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se evaporó a presión reducida el CH₂Cl₂ y se adicionaron 15 mL de agua para realizar extracciones con AcOEt (4x50 mL) se secó la fase orgánica con NaSO₄ y concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica utilizando un sistema (4:1) hexano-AcOEt. Obteniendo un sólido blanco con un punto de fusión de =73 °C teniendo un rendimiento cuantitativo de la reacción. Los datos espectroscópicos corresponden con los reportados en la bibliografía.¹⁷

1,2:5,6-di-*O*-Isopropiliden-3-*O*-bencil- α -D-alofuranosa **12**

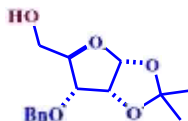


En un matraz provisto de un agitador magnético se colocaron 9.5 g (36.4 mmol) del compuesto **11** disuelto en 120 mL de THF, sumergiendo la solución en un baño de hielo donde se dejó en agitación por 10 minutos tiempo en el cual el matraz alcanzó una temperatura de 0 °C, posteriormente se adicionó poco a poco 2.6 g (109.1 mmol) de una dispersión al 60% de NaH y 6.5 mL (54.7 mmol) de BnBr. Se retiró el baño de hielo y se colocó la mezcla de reacción a reflujo durante dos horas donde se observó por CCF el consumo total de la materia prima. Se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x50 mL), se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica en un sistema (8:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 115.g en forma de aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 90%.

Los datos espectroscópicos corresponden con los reportados en la bibliografía.²⁷

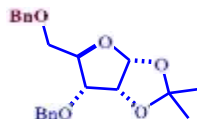
²⁷ 1. Hanes, J. W.; Burns, K. E.; Hilmey, D. G.; Chatterjee, A.; Dorresteis, T. P.; Begley, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3043.

1,2-*O*-Isopropiliden-3-*O*-bencil- α -D-ribofuranosa 13



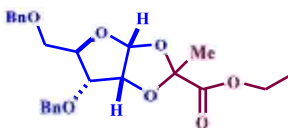
En un matraz provisto de un agitador magnético se colocaron 10 g (28.5 mmol) del producto **12** disueltos en 220 mL de AcOEt bajo una atmósfera de argón, colocando el matraz en un baño de hielo y manteniendo la solución en agitación hasta alcanzar una temperatura de 0 °C. Posteriormente se adicionaron 8.4 g (37.1 mmol) de H₅IO₆ y se retiró el baño de hielo para continuar con la agitación durante 2 horas, tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se filtró con zeolita y se evaporó a presión reducida, el remanente se disolvió con 150 mL de EtOH llevando nuevamente la solución hasta alcanzar una temperatura de 0 °C donde se adicionó 2.1 g (57.0 mmol) de NaBH₄ retirando el baño y manteniendo la agitación por 2 horas tiempo en el cual desaparece la materia prima. Se evaporó a presión reducida el crudo de reacción y se adicionó 10 mL de agua, se realizaron extracciones con AcOEt (3x50 mL) y se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó. El crudo de reacción se purificó en una columna cromatográfica utilizando un sistema (3:1) hexano-AcOEt. Obteniendo un aceite transparente en un rendimiento del 75% correspondiente a 8.4 g, los datos espectroscópicos corresponden con los reportados en la bibliografía.¹⁸

1,2-*O*-Isopropiliden-3,5-*O*-dibencil- α -D-ribofuranosa **14**



En un matraz provisto de un agitador magnético se colocaron 5 g (17.8 mmol) del compuesto **13** disuelto en 90 mL de THF, la solución se llevó a 0 °C donde se dejó en agitación por 10 minutos, posteriormente se adicionaron lentamente 1.28 g (53.3 mmol) de una dispersión al 60% de NaH y 2.5 mL (21.3 mmol) de BnBr. Se retiró el baño de hielo y se colocó la mezcla de reacción a reflujo durante dos horas donde se observó por CCF el consumo total de la materia prima. Se adicionaron 10 mL de agua y se extrajo con AcOEt (3x50 mL) se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica en un sistema (5:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 5.6 g en forma de aceite ligeramente amarillo con un rendimiento del 85%. Los datos espectroscópicos corresponden con los reportados.¹⁹

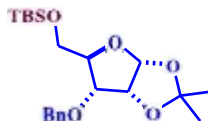
(3a*R*,5*R*,6a,6a*R*)-6-*O*-Bencil-5-*O*-bencilmetil-2-metiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]-dioxol-2-etilcarboxilato **18**



En un matraz provisto de un agitador magnético se disolvieron 100 mg (0.27 mmol) del producto dibencilado **14** en 8 mL de CH₂Cl₂ anhidro purgando el sistema bajo atmósfera de argón, colocando la solución en un baño de hielo y una parrilla de agitación, adicionando lentamente 0.30 g (1.6 mmol) del enolsililéter **15** disuelto en 1 mL de CH₂Cl₂. Posteriormente se adicionó gota a gota 0.11 mL (0.81 mmol) de trifluoruro de boro dieterado (BF₃·OEt₂) dejando la mezcla de reacción en agitación, manteniendo la temperatura de 0 °C. La reacción se siguió por CCF aproximadamente por 3 h tiempo en el cual se observó el consumo total de la materia prima. Para finalizar la reacción se adicionó una solución de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) hasta tener un pH= neutro, se extrajo con CH₂Cl₂ (2x30 mL) y se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice usando una mezcla de disolventes (2:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 35 mg de un aceite incoloro correspondiente al 30% de rendimiento.

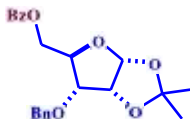
Aspecto físico: aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 3.54 (ddd, *J* = 11.2, 4.0, 2.0 Hz, 2H), 4.12 (dd, *J* = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 4.17 (c, *J* = 7.2, 6.8 Hz, 2H), 4.48 (ddd, *J* = 12.0, 10.4, 6.0 Hz, 3H), 4.70 (ddd, *J* = 10.0, 6.0, 4.0 Hz, 2H), 5.96 (d, *J* = 4.0 Hz 1H), 7.27 (m, 10 H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 14.0, 26.5, 61.1, 68.9, 71.7, 73.3, 76.8, 77.2, 83.3, 101.6, 103.8, 127.4, 127.4, 127.5, 127.6, 128.2, 128.2, 137.8, 138.0, 164.3. HRMS (EI⁺) *m/z* = calculada para 428.1785 C₂₄H₂₈O₇ estimada 428.1835.

1,2-*O*-Isopropiliden-3-*O*-bencil-5-*O*-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)- α -D-ribofuranosa **19**



En un matraz provisto de un agitador magnético se colocaron 3 g (10.7 mmol) del sustrato **13** disuelto en 130 mL de CH₂Cl₂, la solución se colocó en un baño de hielo, se esperó unos minutos a que tome una temperatura de 0 °C, posteriormente se adicionaron 2.4 g (16.0 mmol) de cloruro de *tert*-butildimetilsilano (TBSCl) y 1.0 g (16.0 mmol) de imidazol. Se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación por espacio de 1 hora tiempo en el cual se observó el consumo total de la materia prima por CCF. Posteriormente, se adicionaron 10 mL de agua. Se extrajo con CH₂Cl₂ (1x50 mL) y AcOEt (1x30 mL) se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en columna cromatográfica utilizando un sistema (5:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 3.8 g en forma de un aceite transparente correspondiente a un rendimiento del 90%.

Aspecto físico: aceite incoloro. $[\alpha]_{20} = +88.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 3 H), 0.01 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.23 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 3.68 (ddd, $J = 12.0, 2.8, 2.0$ Hz, 2H), 3.86 (dd, $J = 4.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.03 (dt, $J = 8.8, 2.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.50 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz 1H), 4.70 (d, $J = 12.0$ Hz 1H) 5.66 (d, $J = 3.6$ Hz 1H) 7.26 (m, 5 H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -5.4, -5.2, 18.2, 25.8, 26.5, 26.8, 60.9, 72.1, 76.3, 77.6, 79.3, 103.9, 112.7, 127.8, 127.9, 128.3, 137.7.

1,2-*O*-Isopropiliden-3-*O*-bencil-5-*O*-benzoil- α -D-ribofuranosa **10**

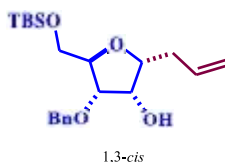
En un matraz provisto de un agitador magnético se colocaron 3 g (10.7 mmol) del compuesto **13** disuelto en 130 mL de CH₂Cl₂ la solución se colocó en un baño de hielo, se esperó unos minutos a que tome una temperatura de 0 °C y se adicionaron 2.6 g (21.0 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) y 1.2 mL (16.0 mmol) de cloruro de benzoilo (BzCl) posteriormente se retiró el baño de hielo. Se dejó la mezcla de reacción en agitación por espacio de 2 horas tiempo en el cual se observó el consumo total de la materia prima por CCF, posteriormente se adicionaron 10 mL de agua. Se extrajo con CH₂Cl₂ (1x30 mL) y AcOEt (1x50 mL) se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó en una columna cromatográfica utilizando un sistema (5:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 3.5 g correspondiente al 85% de rendimiento.²⁸

Aspecto físico: sólido blanco con punto de fusión de 94-96 °C. $[\alpha]_{20}^D$ 42.4 ($c = 1.0$, CHCl₃).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.56 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 4H), 7.54 (m, 1H), 7.94 (m, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 26.4, 26.7, 62.9, 72.1, 76.3, 76.9, 77.2, 104.1, 113.1, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 129.6, 129.7, 132.9, 137.1, 166.1. HRMS (EI⁺) m/z ([M+NH₄]⁺) calculada para C₂₂H₂₈NO₆ 402.1917, encontrada 402.1896.

²⁸ Kumar, D.; Mishra, A.; Mishra, B. B.; Bhattacharya, S.; Tiwari, V. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 899.

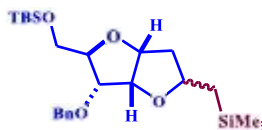
 Procedimiento de la reacción de sustitución nucleofílica en la posición anomérica. (NSAP)

En un matraz provisto de un agitador magnético se colocó la materia prima **19** 1.0 g (6.3 mmol), disuelta en 160 mL de diclorometano purgando el sistema con argón, llevando la solución a un baño de hielo en una parrilla de agitación. Adicionado 4.3 mL (38.0 mmol) de aliltrimetilsilano posteriormente, se adicionó gota a gota 5.3 mL (38.0 mmol) del ácido de Lewis (BF₃ OEt₂). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 3.5 h a 0 °C tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. Al término de la reacción se neutralizó utilizando una solución de NaHCO₃ llevando la mezcla de reacción a pH=7. Posteriormente, se extrajo con CH₂Cl₂ (2x50 mL) y AcOEt (1x50 mL) se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando un sistema (6:1) hexano-AcOEt. Obteniendo un aceite ligeramente amarillo en un rendimiento del 80%.

 1-C-Alil-2-hidroxi-3-O-bencil-5-O-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)- α -D-ribofuranosa **20**


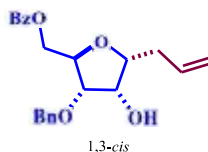
Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo. $[a]_{20D} = +27.0$ ($c = 1.0$, CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0.10 (s, 3H), -0.01 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 2.34 (m, 2H), 3.56 (ddd, $J = 11.0, 7.2, 3.6$ Hz, 2H), 3.85 (ddd, $J = 7.2, 4.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 6.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.12 (dd, $J = 5.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J = 11.0, 9.6$ Hz, 2H), 4.99-5.12 (m, 2H) 5.74-5.85 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 5H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -5.5, -5.4, 18.1, 25.8, 33.7, 63.1, 70.5, 72.4, 79.8, 80.6, 81.2, 116.7, 127.7, 128.0, 128.4, 134.6, 137.2.

(5*aR*,5*R*,6*R*,6*aS*)-6-*O*-Bencil-5-*O*-((*tert*-butildimetilsililmetilhexahidrofuro[3,2-*b*](furan-2-il)metil) trimetilsilano **20a**



Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ -0.10 (s, 15H), 0.86 (s, 9H), 0.93 (m, 1H), 1.20 (ddd, $J = 14.4, 8.8, 5.6$ Hz, 2H), 1.48 (ddd, $J = 9.6, 6.0, 3.6$ Hz, 1H), 2.17 (dd, $J = 8.4, 4.8$ Hz, 1H), 2.32 (q, $J = 7.2, 6.4$ Hz, 1H), 3.78-4.00 (m, 4H), 4.22 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.52 (m, H), 4.67 (m, H), 4.77 (dd, $J = 12.0, 3.2$ Hz, 2H), 7.25-7.38 (m, 5H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ -5.2, -5.3, -5.4, 18.3, 24.0, 24.3, 25.8, 43.1, 43.9, 62.2, 62.9, 71.8, 78.0, 78.8, 78.9, 79.3, 79.38, 79.8, 80.2, 82.9, 83.4, 83.9, 127.5, 127.8, 128.2, 137.9.

En un matraz provisto de un agitador magnético se colocó la materia prima **10** 2.0 g (5.2 mmol), disuelta en 160 mL de diclorometano purgando el sistema con argón, llevando la solución a un baño de hielo en una parrilla de agitación. Adicionado 8.3 mL (52.0 mmol) de aliltrimetilsilano posteriormente, se adicionó gota a gota 3.9 mL (52.0 mmol) del ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 16 h tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. Al término de la reacción se neutralizó utilizando una solución de NaHCO_3 llevando la mezcla de reacción a $\text{pH}=7$. Posteriormente, se extrajo con CH_2Cl_2 (2x50 mL) y AcOEt (1x50 mL) se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica en gel de sílice utilizando un sistema (4:1 y 1:1) hexano- AcOEt .

1-C-Alil-2-hidroxi-3-O-bencil-5-O-benzoil- α -D-ribofuranosa **21**

Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo. $[\alpha]_{20}^D + 38.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2.56 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.18 (br, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.35 (dd, $J = 10.8$, 4.2 Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 10.8$, 2.7 Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 11.0$ Hz), 5.09 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 17.7$ Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.31 (br, 3H), 7.40-7.63 (m, 5H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 33.7, 64.7, 69.9, 72.8, 77.7, 80.4, 81.3, 117.3, 128.0, 128.4, 128.7, 129.7, 133.1, 134.2, 136.7, 166.4. HRMS (EI $^+$) $m/z =$ calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5$ 369.1702, encontrada 369.1678.

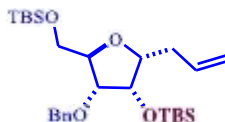
1-C-Alil-2,3-dihidroxi-5-O-benzoil- α -D-ribofuranosa **21a**

Aspecto físico: sólido blanco con un punto de fusión = 83-84 °C $[\alpha]_{20}^D = +17.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 2.39 (br s, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.69 (br s, 1H), 4.09-4.18 (m, 3H), 4.25 (m, 1H), 4.49 (dd, $J = 12.0$, 4.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 12.0$, 3.5 Hz, 1H), 5.11 (dm, 12.0 Hz, 1H), 5.20 (dm, 17.0 Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.06 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 34.0, 64.8, 72.3, 73.7, 79.6, 80.3, 117.5, 128.4, 129.7, 129.8, 133.2, 134.1, 166.8. HRMS (EI $^+$) $m/z =$ calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5$ 279.1232, encontrada 279.1241.

Procedimiento general para la protección del grupo hidroxilo secundario.

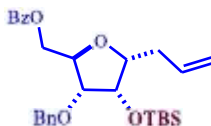
En un matraz provisto de un agitador magnético se disolvió 2 g (5.2 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂ del producto alilado **20** se adicionaron 6.3 g (42.2 mmol) del cloruro de *tert*-butildimetilsilano y 2.8 g (42.2 mmol) de imidazol llevando la mezcla de reacción a temperatura de reflujo por 48 h tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. Al término de la reacción se adicionó 10 mL de agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x 30 mL) y AcOEt (1x30 mL) se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un sistema hexano-AcOEt (9:1). Obteniendo un aceite incoloro en un rendimiento del 90%. Esta metodología se sigue para la protección del compuesto **21**.

1-*C*-Alil-2,5-*O*-di-*il*-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)-3-*O*-bencil- α -D-ribofuranosa **22**



Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo $[\alpha]_{20}^{20} = +12.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.30-2.50 (m, 2H) 3.56 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.68 (dd, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 1H), 3.88 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 5.6, 2.8, 1.6$ Hz 1H), 4.19 (t, $J = 4.4$ Hz 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H) 5.00 (dm, 2H), 5.79 (m, 1H), 7.23-7.32 (m, 5H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -5.4, -5.2, -4.7, -4.3, 18.2, 18.3, 25.6, 25.9, 34.4, 63.2, 72.6, 73.2, 79.6, 80.8, 81.1, 116.1, 127.4, 127.6, 128.2, 135.8, 138.4. HRMS (EI⁺) $m/z =$ calculada para C₂₇H₄₉O₄Si₂ 493.31694, encontrada 493.31708.

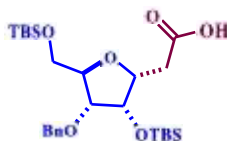
1-C-Alil-2-O-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)-3-O-bencil-5-O-benzoil- α -D-ribofuranosa **23**



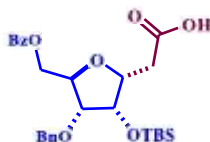
Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0.11 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 2.37 (m, 2H), 3.94 (dd, $J = 7.5, 4.0$ Hz, 1H), 3.99 (ddd, $J = 8.5, 5.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.24-4.32 (m, 3H), 4.44 (d, $J = 12.0$, Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 12.0$, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 7.16-7.31 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.92 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ -4.2, -4.6, 18.4, 25.9, 34.2, 64.6, 72.1, 72.7, 77.4, 79.7, 81.0, 116.7, 127.7, 127.8, 128.2, 128.8, 129.5, 130.5, 132.9, 134.5, 135.0, 137.5, 166.2.

Procedimiento general para la reacción de oxidación del doble enlace

En un matraz provisto de un agitador magnético se colocaron 0.5 g (1.01 mmol) del producto **22** disuelto en 3.3 mL de anhídrido acético colocando la solución en un baño de hielo, adicionando lentamente 352 mg (2.22 mmol) de KMnO_4 , la mezcla de reacción se dejó en agitación por 4 h manteniendo la temperatura de 0 °C. La reacción se siguió por CCF tiempo en el cual se observó el consumo total de la materia prima. Para finalizar la reacción se adicionó 8 mL de una solución al 20% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y se extrajo con AcOEt (2x 20 mL) se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes en un sistema (6:1) hexano- AcOEt. Obteniendo 230 mg en forma de aceite ligeramente amarillo. Está misma metodología se emplea para el sustrato **23**.

1-C-Ácido acetico-2,5-O-di-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)-3-O-bencil- α -D ribofuranosa **24**

Aspecto físico: aceite transparente $[\alpha]_{20}^{20} = +39.8$ ($c = 1.0$, CHCl_3). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.17 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.20 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 2.90 (ddd, $J = 16.4, 8.0, 5.2$ Hz, 2H), 4.07 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 8.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.55 (ddd, $J = 8.0, 5.2, 3.2$ Hz 1H), 4.67 (d, $J = 11.6$ Hz 1H), 4.84 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.42-7.52(m, 5H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ -4.6, -5.2, -5.3, -5.5, 18.2, 25.6, 25.8, 40.0, 63.4, 72.7, 73.1, 76.60, 76.67, 76.9, 77.3, 79.7, 82.1, 127.5, 127.59, 128.2, 138.2, 170.2.

1-C-Ácidoacetico-2-O-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)-3-O-bencil-5-O-benzoil- α -D-ribofuranosa **25**

Aspecto físico: oleoso transparente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.00 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.80 (s, 9H), 1.94 (ddd, $J = 7.2, 5.2, 1.6$ Hz, 2H), 3.74 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.32 (ddd, $J = 6.8, 4.4, 1.6$ Hz 1H), 4.39 (dt, $J = 4.4$ Hz 2H), 4.51 (ddd, $J = 6.8, 4.8, 2.4$ Hz, 2H), 4.57(d, $J = 4.8$ Hz, 1H) 7.18-7.26 (m, 5H), 7.33 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.94 (m, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ -4.7, -4.8, 17.7, 25.6, 43.0, 63.7, 72.1, 77.9, 78.6, 82.4, 84.7, 127.7, 127.9, 128.2, 128.5, 129.6, 129.9, 132.9, 137.2, 166.3, 170.1.

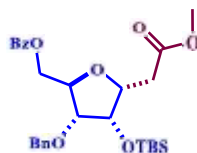
 Procedimiento general para la reacción de esterificación

En un matraz provisto de un agitador magnético se colocaron 0.5 g (0.92 mmol) del producto **24** o **25** disuelto en 15 mL de una mezcla de disolventes (3:2) tolueno-MeOH, la solución se llevó a 0 °C donde se dejó en agitación por unos minutos hasta alcanzar la temperatura deseada. Posteriormente, se adicionó 1.7 mL (3.3 mmol) de TMSCH₂N₂ dejando la mezcla de reacción en agitación toda la noche, observando el consumo total de la materia prima por CCF. El crudo de reacción se concentra a presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla de disolventes en un sistema (7:1) hexano-AcOEt. Obteniendo un aceite transparente en un rendimiento del 58% para **26** y 55% para **27** después de dos etapas de reacción.

 1-C-Metilcarboxilato-2,5-O-di-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)-3-O-bencil- α -D-ribofuranosa **26**


Aspecto físico: aceite incoloro. $[\alpha]_{20} = +39.1$ ($c = 1.0$, CHCl₃). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ - 0.00 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 2.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 8.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 7.6, 3.2$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.91 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.00 (ddd, $J = 5.2, 3.2, 1.2$ Hz, 1H), 4.35 (ddd, $J = 6.0, 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.24-7.31 (m, 5H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -4.5, -5.0, -5.3, -5.5, 18.2, 18.2, 25.8, 25.8, 35.2, 51.5, 63.2, 72.6, 72.8, 77.3, 79.5, 81.4, 127.5, 127.5, 128.4, 133.9, 172.5.

1-C-Metilcarboxilato-2-O-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)-3-O-bencil-5-O-benzoil- α -D-ribofuranosa

27

Aspecto físico: aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 2.70 (dd, $J = 7.2, 3.0$ Hz, 2H), 3.65 (sa, 1H), 3.69 (s, 3H) 3.83(m, 1H), 4.19 (t, $J = 1.8$ Hz 1H), 4.24 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.50 (d, $J = 12.0$ Hz 1H), 4.60 (m, 2H), 7.26-7.32 (m, 5H), 7.40 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 8.02 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ -4.7, -4.8, 17.8, 25.6, 38.6, 51.6, 63.9, 72.2, 77.9, 78.6, 82.9, 84.9, 127.7, 127.9, 128.2, 128.5, 129.7, 130.0, 123.9, 137.4, 166.4, 171.4.

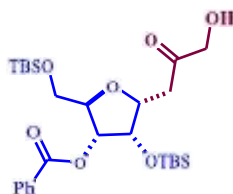
1-C-3-Hidroxiopropan-2-ona-2,5-*O*-di-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)-3-*O*-bencil- α -D-ribofuranosa

28

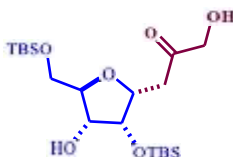


En un matraz provisto de un agitador magnético se disolvió 150 mg (3.0 mmol) del compuesto protegido alilado **22** en una mezcla de disolventes (1:1) MeOH-H₂O sumergiendo la solución en un baño de hielo donde se dejó en agitación por unos minutos, posteriormente se adicionaron 0.02 g (0.23 mmol) de bicarbonato de sodio NaHCO₃ y 0.15 g (0.60 mmol) de sulfato de magnesio MgSO₄ dejar en agitación unos minutos. Finalmente se adicionó 0.96 g (0.60 mmol) de permanganato de potasio KMnO₄ dejando en agitación, la mezcla de reacción se siguió por CCF y se observó que aproximadamente a los 40 min de reacción se consume la materia prima. Para dar por terminada la reacción se adicionó 2 mL de una solución al 20% de tiosulfito de sodio Na₂S₂O₃ y se extrajo con AcOEt (2x 10 mL) se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de disolventes en un sistema (5:1) hexano- AcOEt. Obteniendo como producto mayoritario al α -ceto-alcohol en un rendimiento del 20%, los otros productos aislados se obtienen en cantidades trazas.

Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ -0.021 (s, 3H), 0.026 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.76 (ddd, *J* = 15.6, 8.4, 6.0 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 8.0, 6.0, 3.2 Hz, 2H), 3.90 (dd, *J* = 4.0, 0.8 Hz 1H), 4.03 (dd, *J* = 6.8, 3.6 Hz 1H), 4.26 (dd, *J* = 3.2, 1.6 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 5.2, Hz 1H), 4.45 (ddd, *J* = 5.6, 3.2, 2.0 Hz 1H), 4.53 (d, *J* = 12.0 Hz 1H), 4.68(d, *J* = 12.0 Hz 1H), 7.29-7.34 (m, 5H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ -4.7, -5.0, -5.3, -5.5, 18.2, 18.2, 39.8, 63.5, 68.9, 72.7, 73.3, 76.6, 79.6, 82.6, 127.5, 127.6, 128.3, 138.1, 209.0.

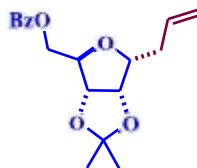
1-C-3-Hidroxipropan-2-ona-2,5-*O*-di-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)-3-*O*-benzoil- α -D-ribofuranosa**28a**

Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ -0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.49 (dd, $J = 15.0, 9.0$ Hz, 1H), 2.63 (dd, $J = 15.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.06 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.83 (dd, $J = 6.5, 4.5$ Hz 1H), 4.05 (t, $J = 4.5$ Hz 1H), 4.15 (dd, $J = 7.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.28 (dd, $J = 12.0, 4.5$ Hz 1H), 4.42 (dd, $J = 12.0, 3.5$ Hz 1H), 7.45 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 8.03 (m, 2H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ -4.2, -4.4, -4.4, -4.6, 17.9, 18.0, 25.7, 25.8, 42.2, 64.1, 69.1, 72.9, 76.1, 78.0, 82.4, 128.5, 129.5, 129.7, 133.2, 166.2, 208.1.

1-C-3-Hidroxipropan-2-ona-2,5-*O*-di-il-oxi-(*tert*-butildimetilsilil)-3-*O*-hidroxi- α -D-ribofuranosa**28b**

Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ -0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.73 (dd, $J = 15.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 16.0, 8.5$ Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.55 (ddd, $J = 11.0, 6.5, 4.5$ Hz 2H), 3.90 (ddd, $J = 4.0, 3.0, 1.5$ Hz 1H), 4.09 (dd, $J = 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.45 (ddd, $J = 6.0, 4.5, 1.5$ Hz 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ -4.6, -4.9, -5.3, -5.5, 17.9, 18.2, 25.8, 25.9, 40.3, 63.3, 69.0, 73.4, 73.7, 85.6, 208.3.

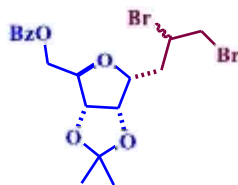
(1R)-1-C-Alil-O-benzoil-2,3-isopropiliden-1-desoxi- α -D-ribofuranosa 9



En un matraz provisto de un agitador magnético se disolvió 0.8 g (2.9 mmol) del 2,3-diol **21a** en 8 mL de 2,2-dimetoxipropano colocando la solución en agitación y se adiciona 8 mg (0.058 mmol) del ácido *p*-toluensulfónico. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 2 h tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se concentró a presión reducida, el remanente es purificado por cromatografía en columna usando gel de sílice y una mezcla de disolventes (7:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 0.73 g correspondiente al 80% de rendimiento.

Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo. $[\alpha]_{20} = -15.0$ ($c = 1.0$, CHCl_3). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 4.05 (td, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.74 (m, 2H), 5.08 (dm, $J = 10.5$ Hz, 1H), 5.17 (dc, $J = 17.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.88 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 8.02 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 25.1, 26.3, 33.6, 64.0, 81.1, 81.5, 81.6, 82.9, 112.6, 117.0, 128.4, 129.6, 129.7, 133.2, 134.4, 166.2. HRMS (EI $^+$) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculada $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_5$ 319.1545, encontrada 319.1549.

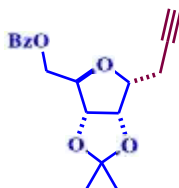
(1R)-1-C-1,2-Dibromopropil-2,3-O-isopropiliden-5-O-benzoil- α -D-ribofuranosa 31



En un matraz provisto de un agitador magnético se disolvió 0.2 g (0.63 mmol) del compuesto alilado **9** en 22 mL de CCl₄ colocando la solución en un baño de hielo en una parrilla de agitación dejando unos minutos en agitación hasta que alcance la temperatura de 0 °C. Posteriormente, se adicionó gota a gota 0.026 mL (0.5 mmol) de bromo molecular diluido en 1 mL de CCl₄. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 2 h tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. El crudo de reacción se evaporó a presión reducida, el remanente es purificado por cromatografía en columna de sílice gel usando una mezcla de disolventes (9:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 0.25 g de la mezcla diastereoiosomérica inseparable del producto 1,2-dibromado en forma de un aceite ligeramente amarillo.

Aspecto físico: aceite ligeramente amarillo. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1.35, (6H), 1.52 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 4.27-4.53 (m, 10H), 4.80 (m, 4H), 7.46 (m, 4H), 7.59 (m, 2H), 8.04 (m, 4H). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 25.0, 26.3, 36.0, 36.9, 37.0, 37.2, 49.0, 50.6, 64.2, 64.5, 79.4, 79.8, 81.2, 81.6, 81.7, 82.0, 83.0, 83.2, 112.9, 128.5, 129.7, 133.3, 166.2. HRMS (EI+) *m/z* [M+H]⁺ calculada C₁₈H₂₃Br₂O₅ 478.9892, encontrada 478.9903.

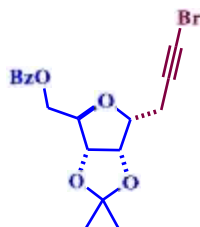
(1R)-1-C-Propargil-5-O-benzoil-2,3-O-isopropiliden-1-desoxy-D-ribofuranosa 30



Un matraz provisto de un agitador magnético se disolvió 0.25 g (0.80 mmol) del compuesto 1,2-dibromado **31** en 13 mL de DMF anhidra purgando el sistema bajo atmosfera de argón, colocando la solución en agitación. Posteriormente se adicionó 0.75 mL (5.04 mmol) de DBU llevando la mezcla de reacción a una temperatura de 80 °C manteniendo agitación y temperatura por 16 h tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. Al término de la reacción se adicionó 1 mL de una solución de ácido clorhídrico (1 M) se extrae con éter etílico (1x40 mL) y AcOEt (2x50 mL) la fase orgánica se seca con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes (9:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 0.12 g correspondiente al 60% de rendimiento después de 2 etapas de reacción.

Aspecto físico sólido blanco con un punto de fusión 81-83 °C. $[\alpha]_{20}^D = -20.7$ ($c = 1.0$, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 2.03 (t, $J = 3.0$ Hz, 1H), 2.61 (ddd, $J = 16.5$, 7.0, 3.0 Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J = 16.5$, 7.0, 2.5 Hz, 1H), 4.25 (td, $J = 7.0$, 3.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 10.0$, 3.5 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.81 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.83 (dd, $J = 6.0$, 4.0 Hz, 1H), 7.48 (aparente q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.02 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 19.3, 25.1, 26.2, 64.2, 69.6, 80.2, 80.5, 81.1, 82.0, 82.9, 113.0, 128.5, 129.6, 130.2, 133.3, 166.2. HRMS (EI⁺) m/z ([M+H]⁺) calculada C₁₈H₂₁O₅ 317.1389, encontrada 317.1385.

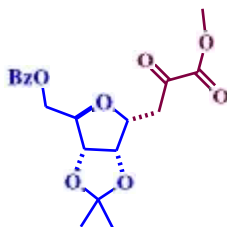
(1R)-1-C-(3-Bromo)-propargil-5-O-benzoil-2,3-O-isopropiliden-1-desoxy-D-ribofuranosa 33



En un matraz provisto de un agitador magnético se disolvieron 80 mg (0.25 mmol) del alquino terminal **30** en 2.5 mL de acetona anhidra cubierta de papel aluminio se colocó en una parrilla de agitación adicionando 56 mg (0.31 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 10.6 mg (0.06 mmol) de nitrato de plata dejando la mezcla de reacción en agitación por 2 h tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. La mezcla se evaporó a presión reducida purificando el crudo de reacción por columna cromatografía con gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes (9:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 64 mg correspondientes al 64% de rendimiento.

Aspecto físico: sólido blanco con punto de fusión 83-85 °C. $[\alpha]_{20}^D - 22.3$ ($c = 1.0$, CHCl₃). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 2.62 (dd, $J = 16.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 16.5, 7.0$ Hz, 1H), 4.21 (td, $J = 6.9, 3.3$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 11.0, 4.0$ Hz, 1H), 4.41-4.47 (m, 2H), 4.79 (m, 2H), 7.47 (aparente t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.02 (m, 2H). RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 20.5, 25.1, 26.2, 39.6, 64.1, 76.3, 79.8, 81.1, 82.0, 82.8, 113.0, 128.5, 129.5, 129.6, 133.5, 166.2. HRMS (EI⁺) m/z ([M+H]⁺) calculada para C₁₈H₂₀BrO₅ 395.0494, encontrada 395.0493.

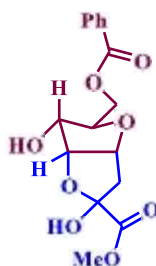
(1R)-1-C-(Metil-2-oxopropanoato)-5-O-benzoil-2,3-O-isopropiliden-1-dexosi-D-ribofuranosa 8



En un matraz provisto de un agitador magnético se disolvieron 60 mg (0.15 mmol) del alquino-bromado **33** en 2.4 mL de MeOH colocando la solución en agitación a temperatura ambiente. Adicionando 0.36 mg (25.6 mmol) de $MgSO_4$ y 0.08 mg (0.008 mmol) de $NaHCO_3$ en solución acuosa disuelta en 2.4 mL de H_2O , la mezcla de reacción se torna de color lechoso, se adicionó 1 mL de MeOH por espacio de 1 min hasta tener una solución homogénea aproximadamente 10 mL. Posteriormente, la mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo en una parrilla de agitación dejando la agitación por unos minutos hasta alcanzar una temperatura de 0 °C. Adicionando 53 mg (0.33 mmol) de $KMnO_4$ después de 15 min se volvió a adicionar 17 mg (0.11 mmol) del agente oxidante ($KMnO_4$) manteniendo la temperatura de 0 °C por 3.5 h tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. Al término de la reacción se adicionó 5 mL de una solución al 20% de tiosulfito de sodio $Na_2S_2O_3$ se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida, el crudo de reacción de reacción es purificado por cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes (3:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 37.2 mg correspondiente al 65% de rendimiento.

Aspecto físico: aceite incoloro. $[\alpha]_{20} = -11.8$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$). RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.32 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 18.3, 6.0$ Hz, 1H), 3.33 (dd, $J = 18.3, 7.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.29 (dd, $J = 11.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 9.0, 5.1$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J = 11.1, 5.4$ Hz, 1H), 4.56 (ddd, $J = 6.9, 6.3, 4.2$ Hz, 1H), 4.80 (dd, $J = 6.0, 0.6$ Hz, 1H), 4.91 (dd, $J = 6.0, 4.2$ Hz, 1H), 4.77 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 8.03 (m, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 24.9, 26.1, 39.6, 53.0, 64.3, 77.1, 81.0, 81.6, 82.8, 113.0, 128.5, 129.5, 129.6, 133.3, 160.7, 166.1, 191.3. HRMS (EI $^+$) m/z ($[M+H]^+$) calculada para $C_{19}H_{23}O_8$ 379.1393, encontrada 379.1404.

Propuesta estructural para la decurrensida D [3.3.0] en su forma de furanosa.



En un matraz provisto de un agitador magnético se disolvió 30 mg (0.79 mmol) del α -ceto-éster **8** en una solución acida al 70 % de ácido acético llevando la mezcla de reacción a una temperatura de 70 °C por 4 h tiempo en el cual se observó por CCF el consumo total de la materia prima. Al término de la reacción se adicionó una solución de bicarbonato de sodio NaHCO_3 hasta mantener un $\text{pH} = 5$; la mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (2X20 mL) la fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía en columna con gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes (1:1) hexano-AcOEt. Obteniendo 15 mg de la estructura propuesta para la decurrensida D correspondiente al 58 % de rendimiento.

Aspecto físico: sólido blanco con un punto de fusión de 173-175°C. $[\alpha]_{20}^D + 35.8$ ($c = 0.85$, CH_3OH); lit.¹³ $[\alpha]_{20}^D = -11.7$ ($c = 0.1$, CH_3OH). RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 2.25 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 14.7$, 6.9 Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 14.7$, 2.9 Hz, 1H), 2.66 (dd, $J = 14.7$, 6.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.03-4.11 (m, 3H), 4.29-4.35 (m, 2H), 4.39 (ddd, $J = 9.0$, 5.4, 2.4 Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 12.0$, 2.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, $J = 12.0$, 2.1 Hz, 1H), 4.69 (aparente t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.72 (aparente t, $J = 4.0$ Hz), 4.85 (dd, $J = 6.2$, 4.4, 0.9 Hz, 1H), 4.89 (dd, $J = 4.3$, 2.4 Hz, 1H), 7.45-7.50 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 8.01-8.05 (m, 4H). RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) δ 45.1, 46.4, 53.17, 53.2, 65.3, 65.7, 74.5, 74.6, 79.6, 80.1, 82.9, 83.1, 84.5, 86.6, 105.66, 105.7, 129.6, 130.6, 131.28, 131.3, 134.3, 167.8, 167.9, 172.0, 172.1. HRMS (EI⁺) m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$) calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_8$ 339.10799, encontrada 339.10872.