



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



Facultad de Ciencias Químicas

Laboratorio de Síntesis Orgánica

TESIS DE LICENCIATURA

**“Avances en la síntesis de 3-hidroxi-4-metilprolina y
3-hidroxi-4-metil-2-prolinoles a partir de la diacetona
D- glucosa”**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO

PRESENTA

Alejandro Báez Ávila

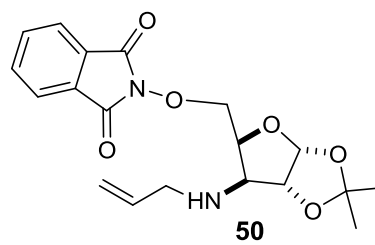
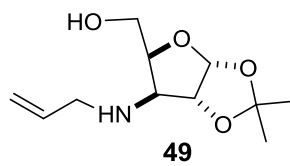
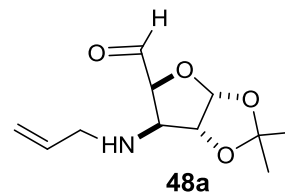
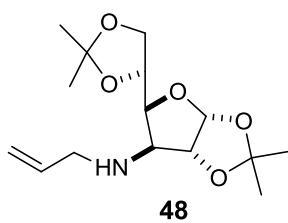
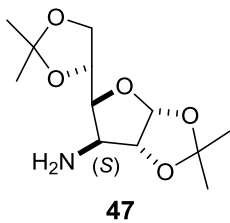
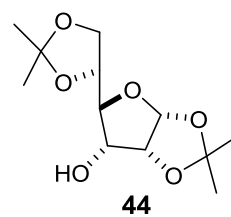
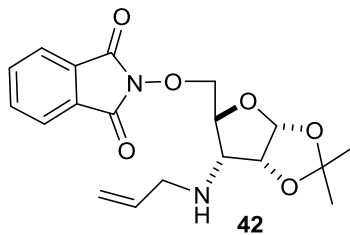
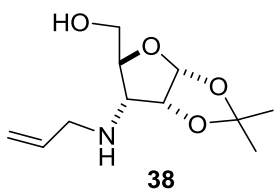
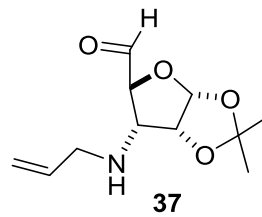
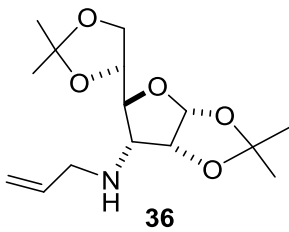
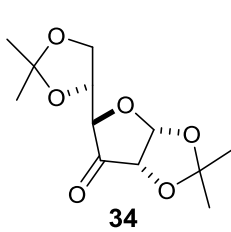
DIRECCIÓN

Dra. Rosa Luisa Meza León Dr. Fernando Sartillo Piscil

2014

ÍNDICE DE COMPUESTOS	i
ABREVIATURAS	ii
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	5
Radicales libres.	9
<i>N</i> -alcoxilftalimidias.	14
Diacetoxiidobenceno / iodo (DIB / I ₂).	15
OBJETIVOS	18
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	19
Síntesis de la (<i>S</i>)-alilamina.	24
CONCLUSIONES	28
PARTE EXPERIMENTAL	29
Oxidación de Swern para obtener la cetona 34	29
Síntesis de la (<i>R</i>)-alilamina 36	31
Desprotección-ruptura oxidativa para obtener 37	32
Obtención de 3-desoxi-3-alilamino-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -ribofuranosa 38	32
Reacción de Mitsunobu para la obtención de 5- <i>O</i> -ftalimido- 42	33
Método DIB/I ₂ para generar los radicales libres.	34
Método de <i>n</i> Bu ₃ SnH/AIBN tolueno para generar radicales libres en el 5- <i>O</i> -ftalimido 42	34
Método de ((CH ₃) ₃ Si) ₃ SiH/AIBN tolueno para generar radicales libres en el 5- <i>O</i> -ftalimido 42	35
Inversión del grupo hidroxilo en C3 para obtener el alcohol 44	35
Síntesis de la (<i>S</i>)-amina 47	36
Alilación de la (<i>S</i>)-amina 47	37
Desprotección-ruptura oxidativa para obtener 48a	38
Obtención de 3-desoxi-3-alilamino-1,2- <i>O</i> -isopropiliden- <i>D</i> -xilofuranosa 49	38
Reacción de Mitsunobu para la obtención del 5- <i>O</i> -ftalimido- 50	39
Método de <i>n</i> Bu ₃ SnH/AIBN tolueno para generar radicales libres en el 5- <i>O</i> -ftalimido 50	40
Método de ((CH ₃) ₃ Si) ₃ SiH/AIBN tolueno para generar radicales libres de la 5- <i>O</i> -ftalimido 50	41
BIBLIOGRAFÍA	50

ÍNDICE DE COMPUESTOS



ABREVIATURAS

ABCN	1,1'-azobis (ciclohexanocarbonitrilo)
AIBN	azobisisobutironitrilo
AcOH	ácido acético
AcOEt	acetato de etilo
CCF	cromatografía de capa fina
°C	grados Celsius
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfoxido
1,2-DCE	1,2-dicloro etano
DIB	diacetoxiodobenceno
DCM	dicloro metano
EtOH	etanol
Et ₃ N	triethyl amina
LDA	diisopropilamida de litio
M	molaridad
MHz	Megahertz
pH	potencial de hidrógeno
PPh ₃	trifenil fosfina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S _N 2	sustitución nucleofílica biomolecular
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta

INTRODUCCIÓN

La demanda de fármacos, agroquímicos y aditivos alimenticios enantioméricamente puros ha ido en aumento debido a que los enantiómeros puros presentan una actividad biológica específica y tienen menos efectos laterales que las mezclas racémicas. Con la síntesis asimétrica se pueden obtener compuestos enantioméricamente puros mediante el uso de moléculas capaces de controlar la estereoquímica de las reacciones como los organocatalizadores o los inductores quirales. Sin embargo, cuando se trata de sintetizar un compuesto complejo cuya síntesis consta de varios pasos, por razones prácticas y económicas es importante introducir la estereoquímica apropiada desde etapas tempranas de la síntesis para reducir el consumo excesivo de reactivos, disolventes, etc. La introducción de quiralidad en la molécula en las primeras etapas de la síntesis puede lograrse utilizando sintones quirales enantioméricamente puros y que poseen funcionalidades que puedan transformarse selectivamente en el producto deseado. Los sintones quirales más utilizados son de origen natural que por su abundancia son llamados “*Chiral pool*”, algunos ejemplos son los aminoácidos, azúcares, terpenos y derivados.

Sin embargo, a pesar de la gran cantidad de sintones quirales naturales, existen sintones quirales no naturales presentes en la estructura de un gran número de compuestos naturales con alguna actividad biológica, y por su importancia revisten un interés por sintetizarlos. Entre algunos sintones quirales no naturales importantes se encuentran los derivados hidroxilados de la *L*-prolina los cuales son aminoácidos no proteinogénicos que forman parte de la estructura de moléculas que existen en la naturaleza y presentan actividad biológica, siendo los más notables la *cis*-2,3-*trans*-2,4-hidroxirolina, la *trans*-3,4-dihidroxirolina y la *cis*-4-metil-3-hidroxirolina que se producen en la pared celular de las

diatomeas. La hidroxiprolina es un componente importante del colágeno de la proteína y juega un papel clave para la estabilidad del colágeno. Figura 1.

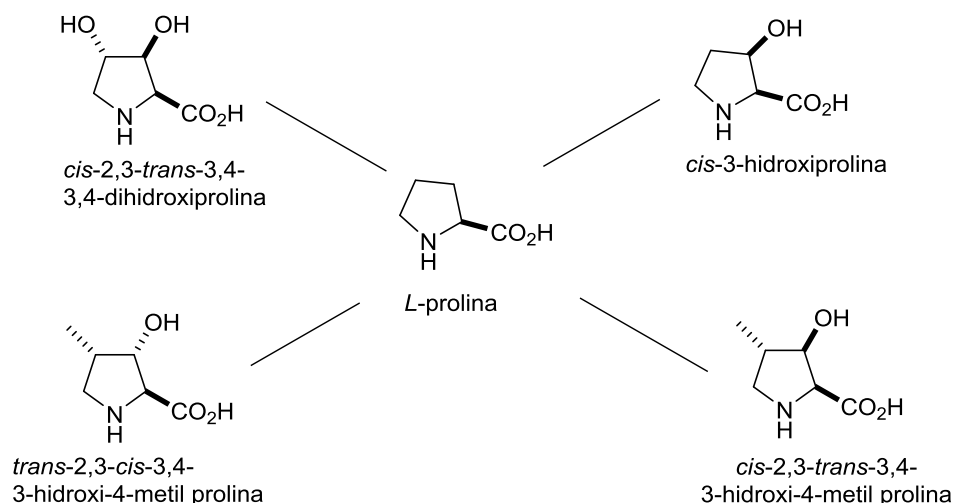
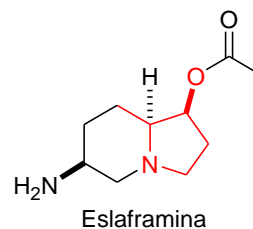


Figura 1. L-Prolina y derivados hidroxilados.

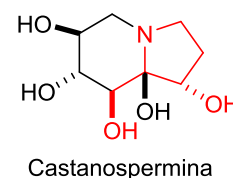
Las hidroxiprolinas también se encuentran en compuestos como por ejemplo la *cis*-(2*R*, 3*S*)-3-hidroxiprolina¹ que es un sintón presente en la eslaframina, una micotoxina que provoca una salivación excesiva en quien la ingiere, castanospermina,^{2,3} un alcaloide inhibidor de algunas glucosidasas y la detoxinina,⁴ que es un desintoxicante único contra el antibiótico blasticidin (utilizado como fungicida contra el añublo del arroz). Figura 2. La *trans*-4-(2*R*,4*R*)-4-hidroxiprolina es un inhibidor de la proteasa del virus NS3/4A de la hepatitis C, mientras que la 3-hidroxi-4-metil prolina es un sintón que forma parte de la estructura de *Equinocandinas* que ha mostrado actividad fungicida contra la *Candida Albicans* y *Pneumocytis carni*.



Trifolium pratense



Castanospermum australe



Streptomyces caespitosus

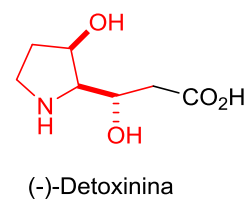


Figura 2. Eslaframina, castanospermina y detoxinina.

Debido a la importancia de estos sintones quirales nos planteamos el reto de desarrollar su síntesis utilizando la química de radicales libres. A pesar de que ésta área de la química en sus inicios fue considerada como la parte oscura, ya que se pensaba que los radicales libres debido a su alta reactividad y consecuente inestabilidad resultaban poco útiles para propósitos de síntesis; hoy en día se han convertido en un capítulo inevitable de la biblioteca de la química orgánica sintética por su versatilidad en comparación con la química iónica.

Podemos observar en la literatura que la mayor parte de la investigación basada en radicales libres centra su atención en la generación y reactividad de radicales carbono por su capacidad para formar enlaces C-C, además de que exhiben un comportamiento altamente predecible y una gran tolerancia a un gran número de grupos funcionales, por otro lado los radicales alcoxilo han recibido menos atención aunque no por ello dejan de ser de gran interés para aplicarlos en la síntesis total de algún compuesto.

Así, en este trabajo nos proponemos desarrollar una nueva metodología para la síntesis de la 3-hidroxi-4-metil-prolina aplicando la química de radicales alcoxilo obtenidos de la diacetona *D*-glucosa como fuente de quiralidad.

ANTECEDENTES

Desde su aislamiento, a partir de una cepa de *Aspergillus rugulosus* y *Aspergillus nidulans*, las *Equinocandinas* (Figura 3) son oligopéptidos que se presentan como una nueva clase de antibióticos.⁵ Se han realizado intensos estudios con el fin de encontrar los compuestos relacionados con su bioactividad, todos ellos son ciclohexapéptidos donde la (2*S*,3*S*,4*S*)-3-hidroxi-4-metil prolina (HMP), un aminoácido no proteinógeno, está presente como una unidad estructural común. Además, la HMP es también un componente encontrado en las nostopeptinas A y B,⁶ que son inhibidores de la elastasa y han sido aisladas de la cianobacteria *Nostoc minutum* (CNIES-26) que es cultivada en agua dulce. Otra unidad estructural similar es la: la *cis*-3-hidroxi-*L*-prolina,⁷ un β -hidroxi- α -amino ácido cíclico aislados a partir de cultivos celulares de carcinoma,¹¹ que es conocido por ser un agente terapéutico en el tratamiento de trastornos tumorales y de colágeno,⁸ también forma parte de la estructura de los antibióticos como el mucrorin-*D*,⁹ el telomicin,¹⁰ que son alcaloides polihidroxilados¹¹ y de la detoxinina.¹² Figura 3.

Por lo anterior muchos investigadores se han dado a la tarea de proponer la síntesis de estas hidroxiprolinas quirales y sus derivados, ya que además de su aplicación como sintones quirales en el área de la síntesis asimétrica también son utilizados como organocatalizadores quirales.

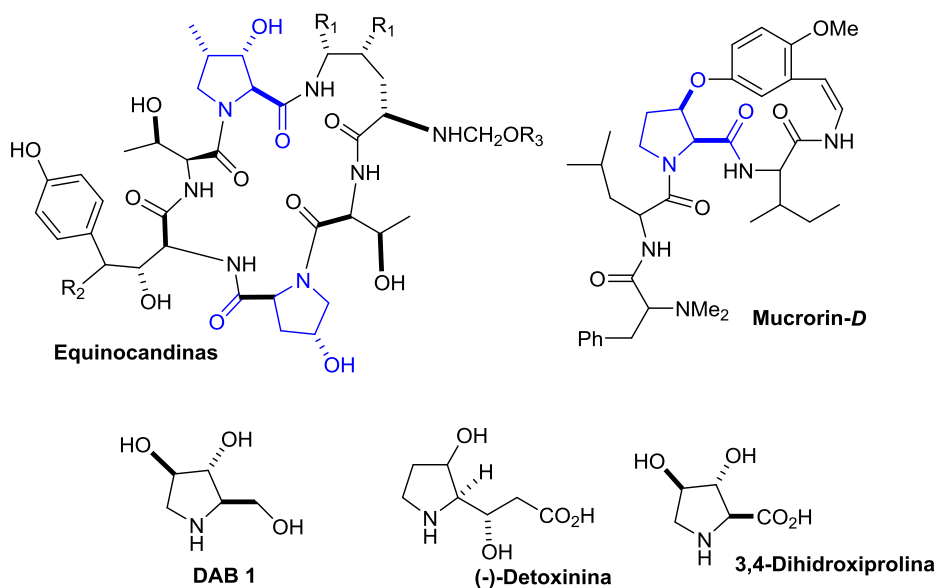
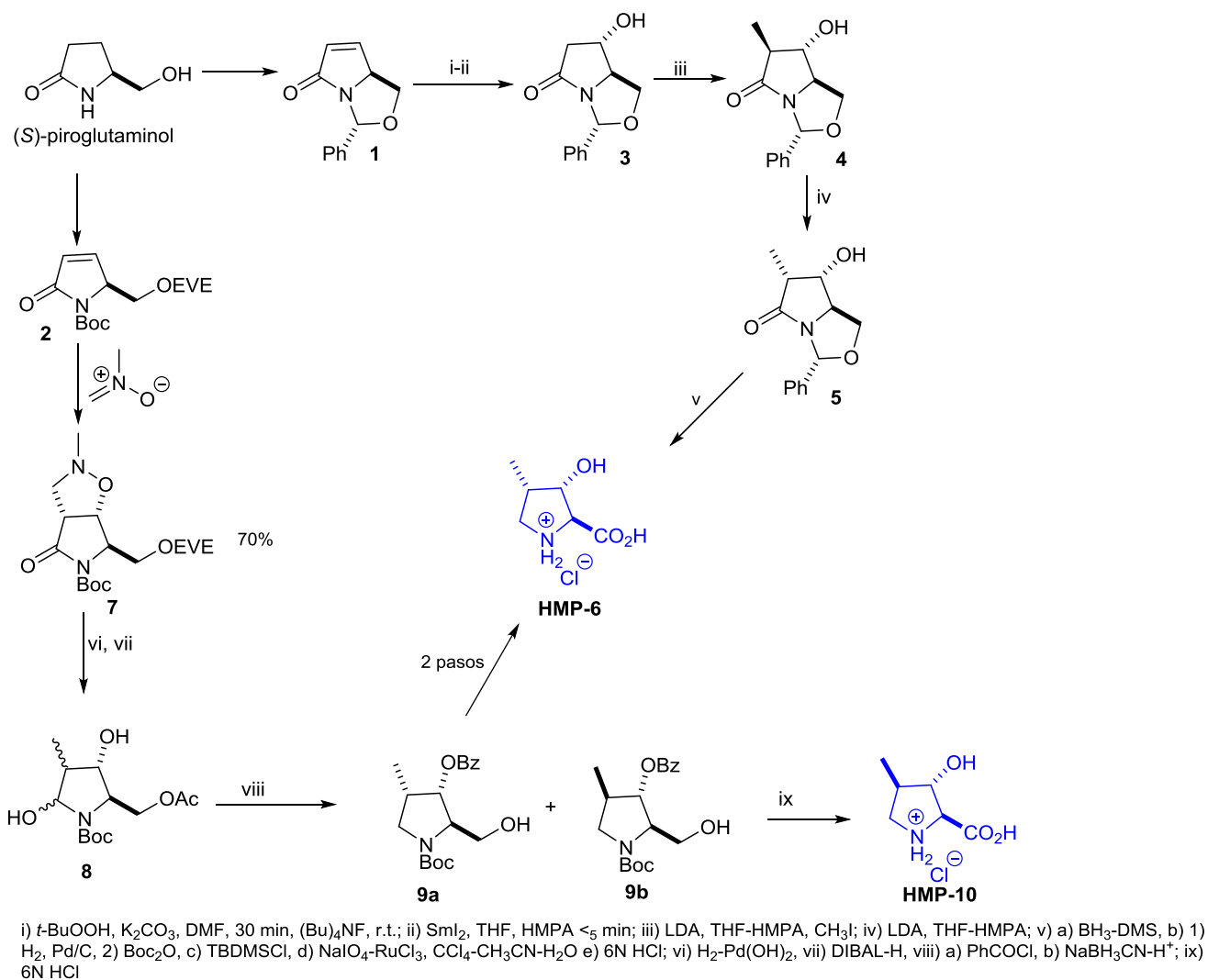


Figura 3. Derivados de la hidroximetil prolina (HMP).

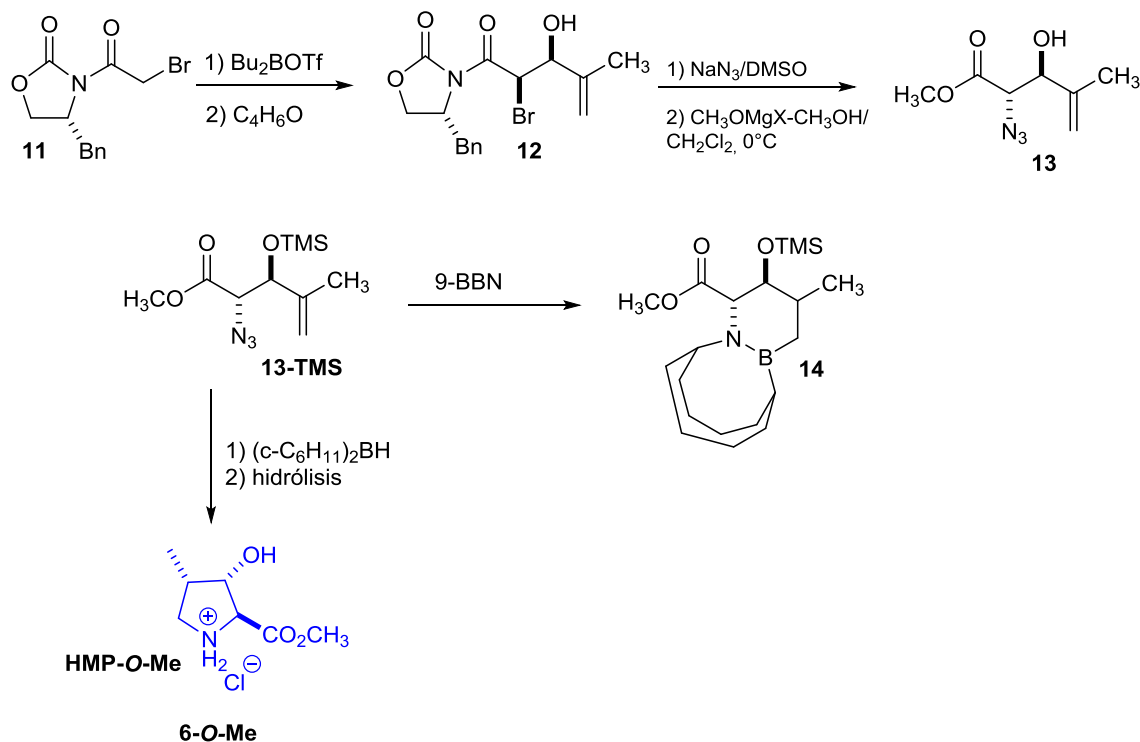
Con respecto a la síntesis de la HMP, Langlois¹³ realiza la síntesis a partir de las lactamas **1** y **2** obtenidas a partir del (*S*)-piroglutaminol, a estas γ -lactamas se les introduce los grupos hidroxilo y metilo de manera secuencial. La lactama **1** se somete a una epoxidación-reducción para obtener **3**, el cual es α -alquilado al formar el enolato con LDA en presencia de iodometano para obtener **4**, como la estereoquímica del carbono alfa al carbonilo de **4** no es la correcta éste se somete a una inversión al formar un nuevo enolato con LDA para dar **5**, después de una serie de 5 reacciones HMP se libera como clorhidrato **6**. Por otro lado la lactama **2** se somete a una adición dipolar 1,3 regio y estereoselectiva de la metilnitrona para obtener el cicloaducto la isoxazolina **7** en un rendimiento del 70%. Posteriormente, la isoxazolina **7** se somete a una doble reducción cambiando el grupo protector, obteniendo la mezcla diastereoisomérica **8** misma que se bencila para poder separar los diastereoisòmeros **9a** y **9b** que someten a una oxidación y desprotección para obtener los correspondientes clorhidratos de HMP **6** y **10**. Esquema 1.



Esquema 1. Obtención de HMP-6 y 10 a partir de γ -lactamas 1 y 2.

Por su parte Evans¹⁴ propone la síntesis de HMP-6 utilizando como inductor quiral la bromoacetil oxazolidinona **11** obteniendo el aducto aldólico **12** en un rendimiento del 50% y con una diastereoselectividad del 97%. El compuesto **12** se somete a una sustitución nucleofílica con azida de sodio y la remoción del inductor quiral provee el éster metílico **13** en un rendimiento del 82%. El derivado sililado de **13-TMS** se deja reaccionar con 9-BBN con el que reduciría el doble enlace y formaría el anillo de la prolina, sin embargo, lo que obtiene es la migración del ligando ciclooctilo obteniendo **14**. Evans cambia el 9-BBN por el

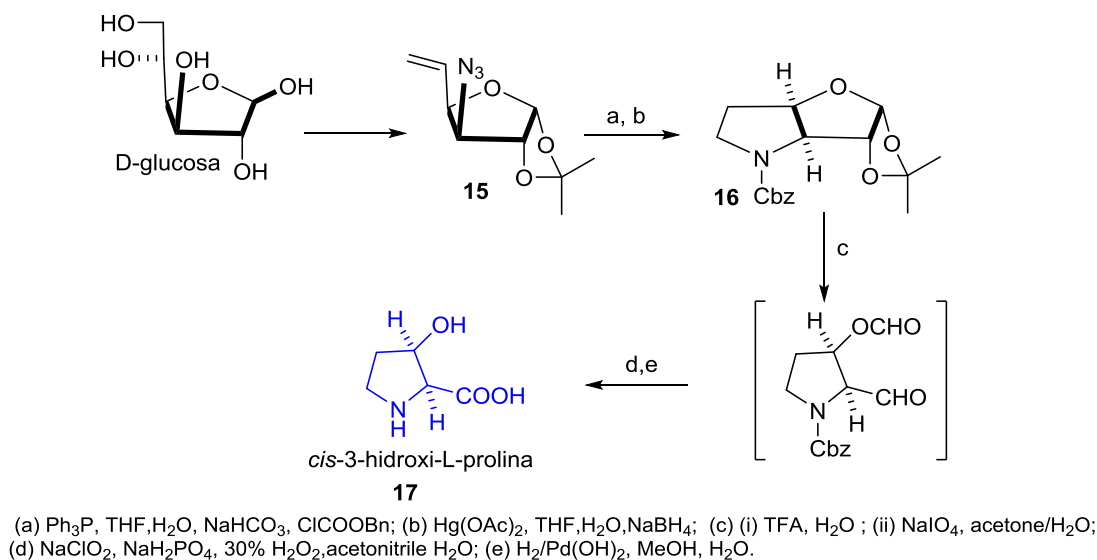
diciclohexilborano y en este caso obtiene el aminoborano exocíclico **15** el cual después de la hidrólisis obtiene el éster metílico de **6**, logrando así establecer la estereoquímica de C4, para reducir la azida y cerrar el anillo en un solo paso. Esquema 2.



Esquema 2. Obtención de HMP-O-Me-6 utilizando un inductor quiral.

Es importante mencionar que en éstas síntesis no se utilizan azúcares como fuente de quiralidad. Sin embargo, con respecto a la síntesis de las 3-hidroxi-prolinas Dhavale¹⁵ propone una síntesis a partir de la *D*-Glucosa en el año 2010, considerando la estereoquímica relativa *cis* de los carbonos C3 y C4 de la *D*-glucosa y el grupo hidroxilo en C4 del azúcar con la estereoquímica correcta, requerida en la 3-hidroxi-prolina encontrada en los compuestos naturales, la funcionalidad ácida de C1 en la molécula objetivo puede obtenerse de la desprotección del isopropilideno en C1 y C2 con la consiguiente ruptura oxidativa del enlace C1-C2, obteniendo así la *cis*-3-hidroxi-*L*-prolina en un rendimiento global del 29%. Dhavale obtiene la azida compuesto **15** de la *D*-glucosa, y posteriormente

lleva a cabo una adición 5-*endo*-trig para obtener el anillo de la pirrolidina **16** misma que después de subsecuentes desprotecciones obtiene la *cis*-3-hidroxi-*L*-prolina **17**. Esquema 3.



Esquema 3. Síntesis de la *cis*-3-hidroxi-*L*-prolina **17** a partir de *D*-glucosa.

Radicales libres.

Por otro lado en relación a los radicales libres sus inicios se dan con el descubrimiento del radical trifenilmetilo (Figura 4) en 1900 por Moisés Gomberg¹⁶ quien marca el principio de la química de radicales libres. Los radicales son muy reactivos químicamente y durante años se hizo poco progreso hacia el desarrollo de metodologías selectivas. No fue sino hasta finales de 1960 que el alcance de estos intermediarios reactivos comenzó a ser investigado de forma apreciable, y los esfuerzos de investigación resultantes han proporcionado poderosas metodologías.

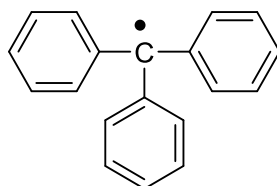
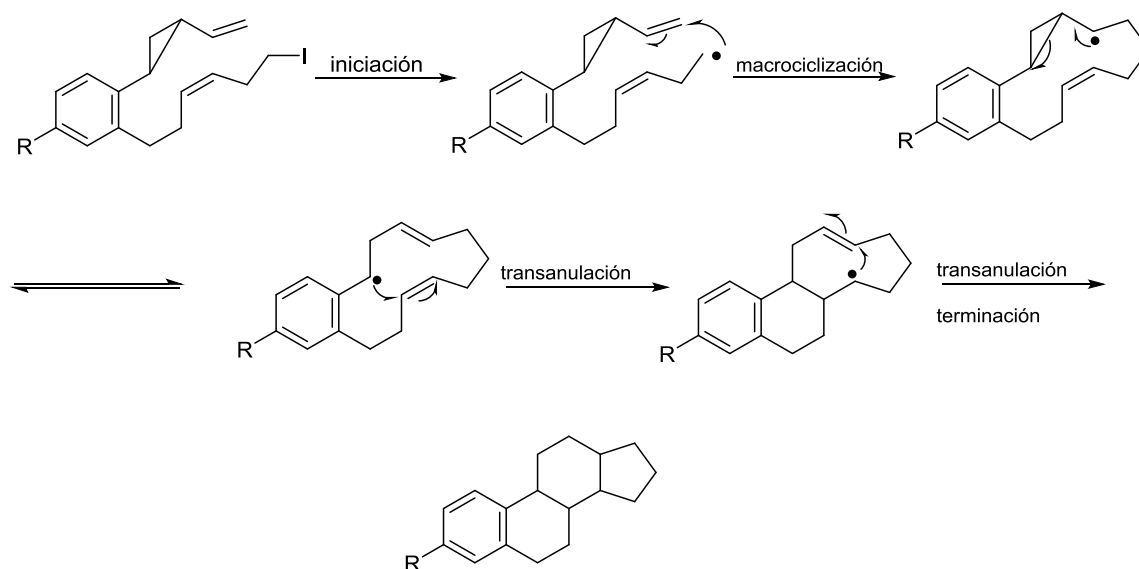


Figura 4 Radical trifenilmetilo.

Estas reacciones de radicales libres son una alternativa atractiva a muchas metodologías iónicas para la formación de enlace carbono-carbono debido a que los radicales en general, son más reactivos hacia los diferentes grupos funcionales que las especies iónicas, tienen una reactividad predecible, y generalmente requieren condiciones suaves para su generación. Además, la adición de un radical a un alqueno aceptor formará un enlace σ y otro radical intermedio, que puede reaccionar si otro aceptor de radicales está cerca, pueden por lo tanto, formar múltiples enlaces carbono-carbono en una sola reacción, llamada a ésta reacción en cascada. Por ejemplo la formación de moléculas poli cíclicas. Esquema 4

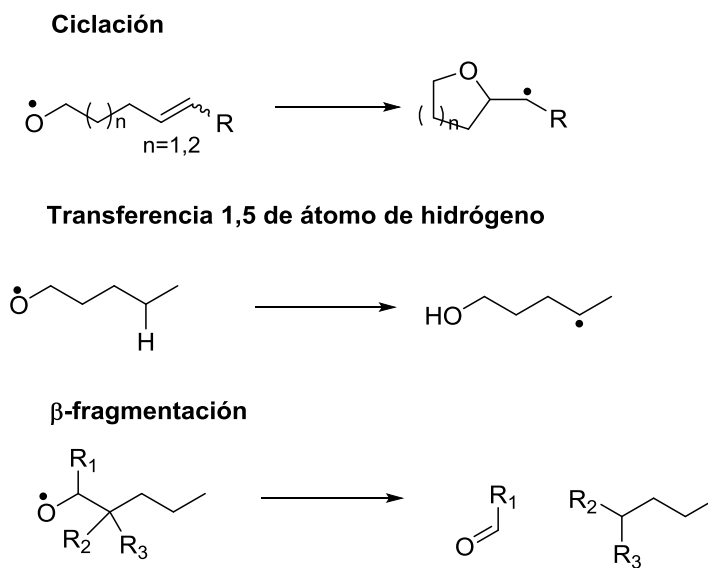


Esquema 4. Reacción de radicales libres en cascada.

Los primeros trabajos sobre radicales alcoxilo fueron reportados por Barton,¹⁷ Mihailovic¹⁸ y Surzur,¹⁹ pero el estudio sistemático sobre su estructura reactividad sólo se ha desarrollado durante los últimos años. Debido a su alta reactividad, los radicales alcoxilo tienen características únicas que los hacen ideales en reacciones como la formación de anillos,²⁰ la abstracción selectiva de hidrógeno²¹ y la transposición regioselectiva de un hidrógeno de un

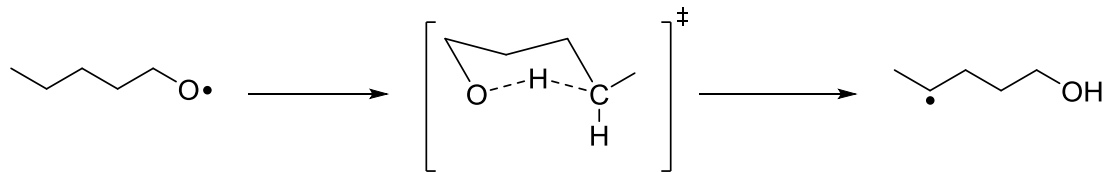
átomo de carbono no activado a un radical alcoxilo que es una herramienta valiosa para la funcionalización y alquilación de enlaces que no son reactivos bajo condiciones iónicas,²² así como la expansión de anillos de compuestos cicloalifáticos por β -fragmentación.²³

Esquema 5.



Esquema 5. Reactividad de los radicales alcoxilo.

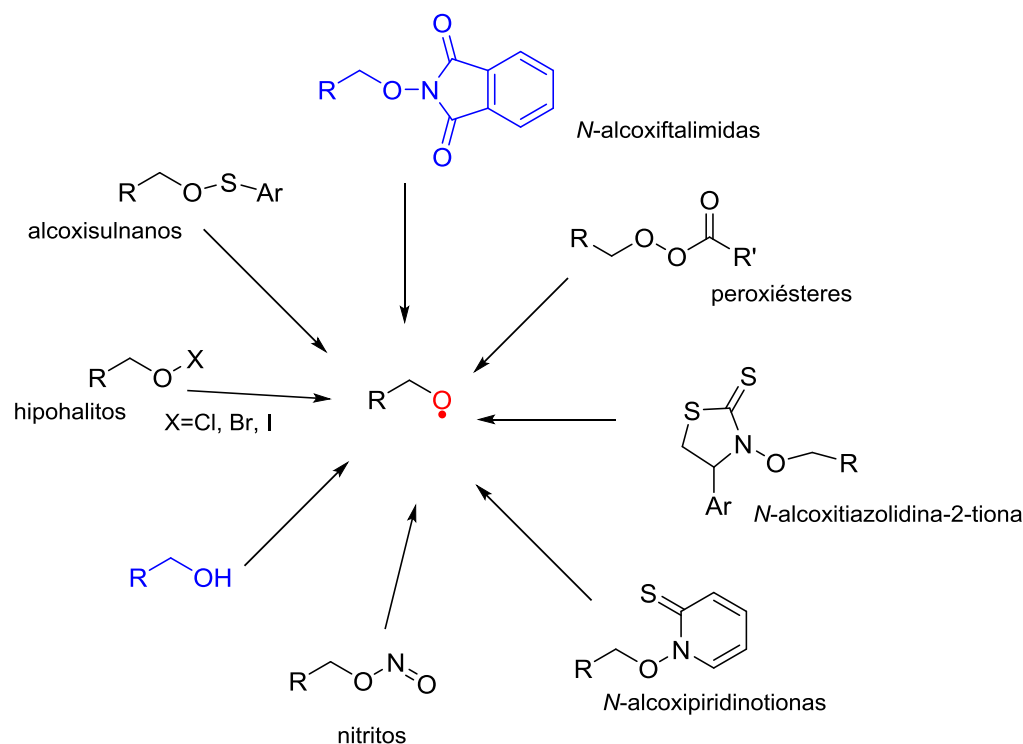
Con respecto a la relación estructura reactividad de los radicales alcoxilo encontramos que la transferencia intramolecular de un átomo de hidrógeno para generar alcoholes, se producen solo a través de un estado de transición cíclico de seis miembros en forma de silla. Esquema 6. La preferencia por la abstracción del átomo δ -H se ha atribuido a una entropía de activación más favorable, mientras que la abstracción de un átomo ϵ -H es entálpicamente favorecida. Sin embargo, la constante de velocidad de la reacción es relativamente independiente de la naturaleza del radical alcoxilo.



Esquema 6. Estado de transición cíclico del radical alcoxilo en la transferencia 1,5 de hidrógeno.

En relación a la reactividad de los radicales alcoxilo las fuerzas impulsoras en las reacciones de β -fragmentación son de tres tipos: el alivio de tensión del anillo, la ruptura del enlace carbono-carbono y la formación del enlace π C-O. Debido a que la β -fragmentación de los radicales alcoxilo procede bajo control termodinámico, la regioselectividad puede predecirse basándose en la estabilidad del radical carbono después de que el enlace C-C es roto, aunque también influyen efectos polares y estéricos. Se ha reportado que la β -fragmentación generalmente ocurre más rápido que los procesos competitivos como la desproporción o abstracción de hidrógeno, Beckwith ha demostrado su reversibilidad, y bajo ciertas condiciones, la posibilidad de competir para que el proceso de abstracción de hidrógeno se lleve a cabo más rápido. El uso del radical alcoxilo en síntesis orgánica depende en gran medida de la disponibilidad y del precursor de radicales adecuado. De hecho, la formación del radical y su evolución en la transformación química a través de un proceso de radicales en cadena se basa en un equilibrio: si la estabilidad de la molécula tiene que ser lo suficientemente alta para ser manipulada, un enlace debe tener energía de disociación suficientemente baja para la homólisis selectiva en un tiempo apropiado en la escala cinética.

Uno de los métodos más atractivos para la generación de radicales alcoxilo es la formación directa del radical a partir de un alcohol. Este enfoque permite el acceso directo a las especies buscadas, evitando la síntesis tediosa de un precursor. Para este propósito, se ha desarrollado una gama de reactivos. Sin embargo, esta estrategia no ha suministrado una solución universal para el problema de la generación de radicales alcoxilo. En consecuencia, un número de métodos alternativos se han desarrollado y demostrado su eficacia en la química de radicales alcoxilo. Esquema 7.



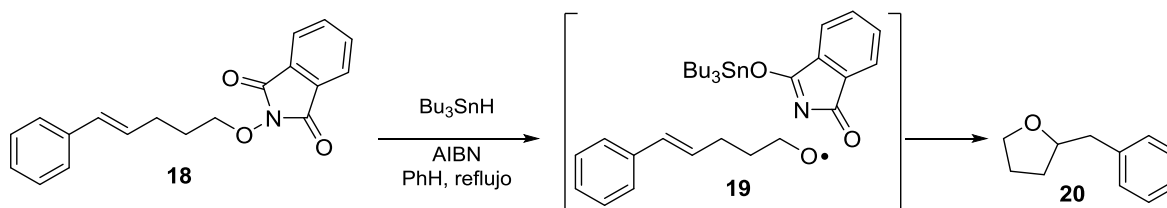
Esquema 7. Precusores de radicales alcoxilo.

La homólisis de un enlace oxígeno-heteroátomo puede llevarse a cabo fácilmente tanto bajo condiciones térmicas como fotoquímicas. La fotólisis puede ser una opción atractiva debido a las condiciones para romper homolíticamente el enlace oxígeno-heteroátomo, son

generalmente condiciones suaves y proceden utilizando la luz natural. Sin embargo, en algunos casos esta foto sensibilidad hace a los precursores de radicales altamente inestables.

***N*-alcoxifalimidias.**

Además de la fotólisis, la homólisis de un enlace oxígeno-nitrógeno puede lograrse bajo condiciones térmicas. Las *N*-alcoxifalimidias han sido propuestas por Kim²⁴ como un excelente método para generar radicales alcoxilo y llevar a cabo reacciones de ciclación. Calentar una solución de *N*-alcoxifalimida **18** en presencia del radical tributilestanilo da la ruptura homolítica del enlace nitrógeno-oxígeno, produciendo un radical alcoxilo **19**. El radical oxígeno **19** sufre una reacción de ciclación radicalaria reductiva para producir un tetrahidrofurano sustituido **20**. Esquema 8.



Esquema 8. Generación de radical alcoxilo y subsecuente ciclación 5-*exo* trig.

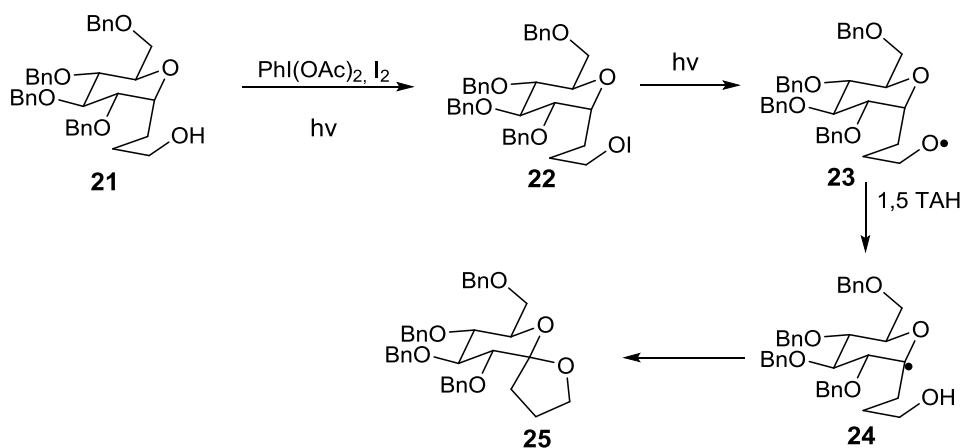
Las *N*-alcoxifalimidias difieren de otros precursores de radicales alcoxilo en que son estables a la irradiación ambiente y UV ($\lambda > 300$ nm).²⁵ Además, una gama de *N*-alcoxifalimidias son estables y tolerantes a una variedad de condiciones de reacción.

Este precursor de radicales alcoxilo resulta atractivo para los químicos sintéticos, ya que puede ser instalado fácilmente, es estable y se puede mantener a través de un número de etapas sintéticas. Sin embargo, hasta la fecha, el método más utilizado para la generación de radicales alcoxilo a partir de las *N*-alcoxifalimidias es por reacción con una cantidad

estequiométrica de hidruro de tributilestaño y un iniciador de radicales (por ejemplo, AIBN). Mientras este es un método eficiente para generar radicales alcoxilo, los compuestos orgánicos de estaño exhiben altos niveles de toxicidad y la eliminación de subproductos a partir de mezclas de reacción resulta tediosa. Así, una alternativa es el *tris* (trimetilsilil) silano que puede ser usado en lugar del hidruro de tributilestaño, además, el enlace Si-H es más fuerte que la unión Sn-H y el radical alcoxilo es generado a un ritmo mucho más lento.

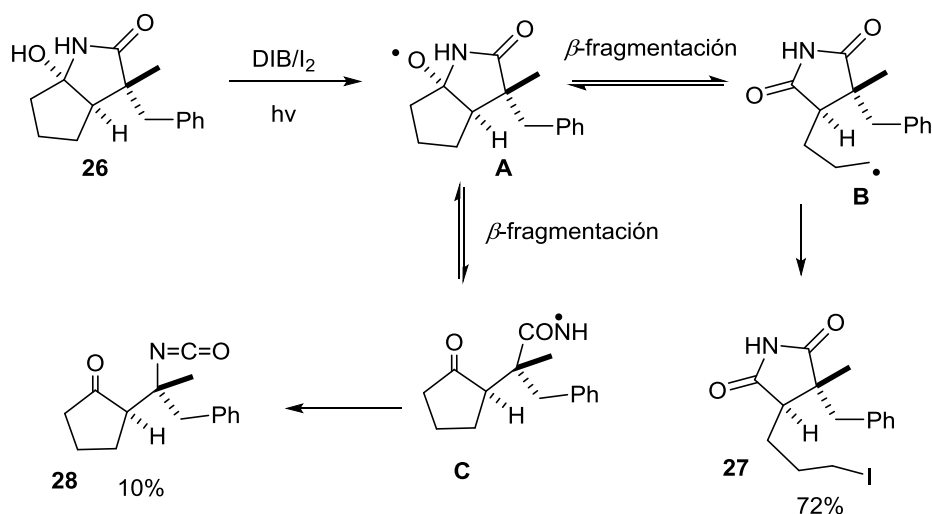
Diacetoxiidobenceno / iodo (DIB / I₂).

La generación de un radical alcoxilo directamente de un alcohol también se puede conseguir utilizando oxidantes fuertes, tales como DIB/I₂²⁶ y radiación con luz visible. Por ejemplo, Suárez²⁷ ha formado espiroacetales utilizando DIB/I₂. Esquema 9. El tratamiento del monosacárido **21** con DIB/I₂ conduce a la formación in situ de un hipoiodito **22**. La homólisis del enlace oxígeno-iodo proporciona un radical alcoxilo **23**, el cual, después de una reacción de 1,5-TAH produce un radical carbono **24**. Este radical alquilo **24** es probable que primero se oxide a un ion oxocarbenio y luego se someta a una ciclación para formar el espiroacetal **25**.



Esquema 9. Formación de espiroacetales utilizando DIB/I₂.

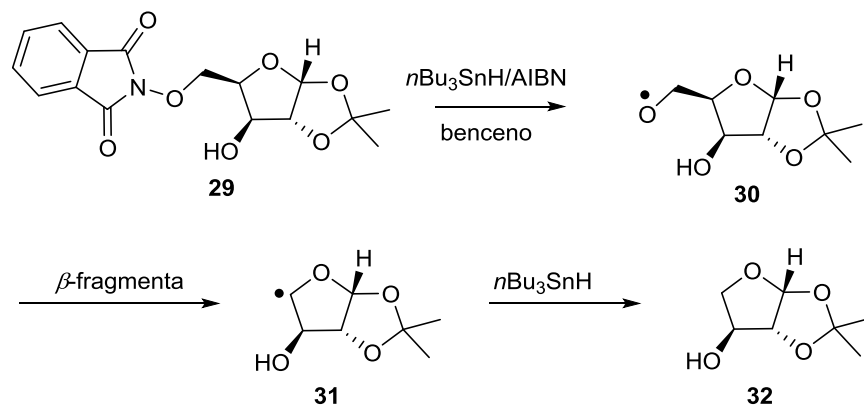
La metodología de Suárez se utiliza para una variedad de sustratos que da acceso a la síntesis de productos naturales. Por ejemplo, la β -fragmentación de carbinol amidas bicíclicas del tipo **26** es un método suave y sencillo para la preparación de succinimidias 2-(3-iodopropanil) sustituidas **27**. El proceso se produce a través de un radical alcoxilo inicial **A**, que se somete a dos tipos de β -fragmentación para generar los radicales **B** y **C**. Mientras que el radical **B** es capturado por un radical iodo del medio para dar **27** en un rendimiento del 72%, el *N*-radical **C** sufre un reordenamiento para dar el isocianato **28** en un rendimiento del 10%. No se observa ningún rompimiento del enlace C₁-C₅, la imida de cinco miembros más estable se obtiene en todos los casos como el producto principal, junto con algo de isocianato. Esquema 10.



Esquema 10. β -fragmentación asistida por DIB/I₂.

Por otro lado, Sartillo²⁸ en nuestro grupo de trabajo en el año 2007 observó que los alcoholes primarios de la *D*-xilofuranosa y *D*-ribofuranosa sufrían una β -fragmentación cuando eran sometidos a condiciones de radicales libres. Se determinó que la presencia del grupo hidroxilo en C3 era el responsable de que la molécula se β -fragmentará antes de llevar a

cabo una transferencia de hidrógeno. Esquema 11. Los radicales alcoxilo fueron generados de la 5-*O*-ftalimido-1,2-*O*-isopropiliden-*R*-*D*-xilofuranosa **29** en presencia de hidruro de tributil estaño, el radical alcoxilo **30** generado se β -fragmenta formando el radical carbono **31** que atrapa un radical hidrógeno para formar la 1,2-*O*-isopropiliden-*L*-treosa **32**.

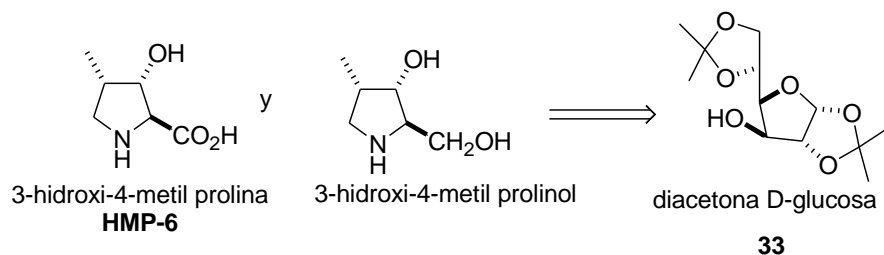


Esquema 11. β -fragmentación del radical alcoxilo derivado de la xilofuranosa.

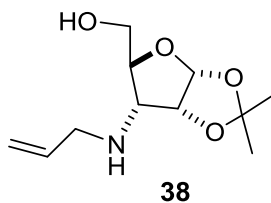
Con los antecedentes mencionados nos propusimos los siguientes objetivos.

OBJETIVOS

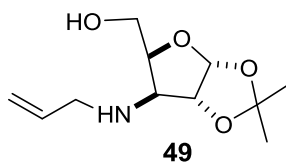
1. Proponer una nueva ruta sintética para obtener 3-hidroxi-4-metil prolina y 3-hidroxi-4-metil-2-prolinoles basándonos en la química de radicales libres.



- 2.- Sintetizar el 3-desoxi-3-alilamino-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-ribofuranosa **38**



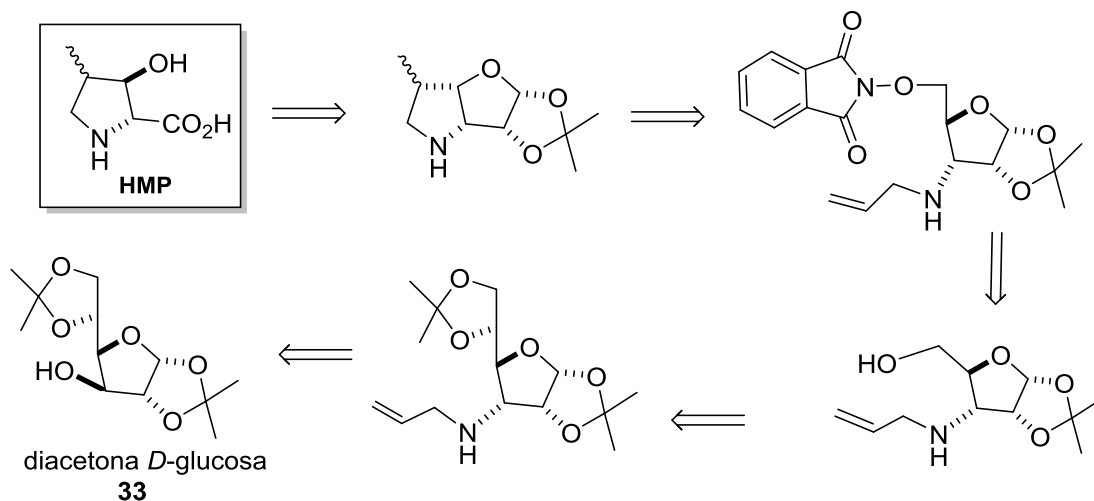
- 3.- Sintetizar el 3-desoxi-3-alilamino-1,2-*O*-isopropiliden-*D*-xilofuranosa **49**



- 4.- Establecer las condiciones óptimas para generar los radicales alcoxilo.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

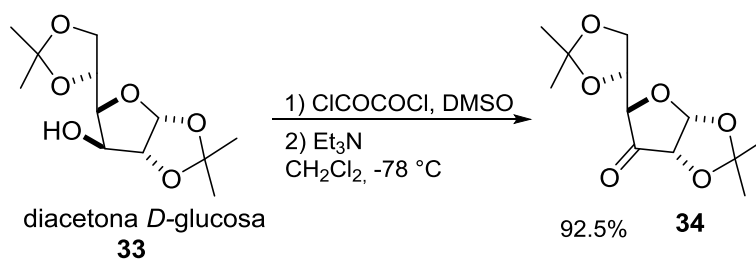
Con la finalidad de establecer una nueva ruta sintética para obtener los derivados hidroxilados de la prolina, en primera instancia nos planteamos el siguiente plan retrosintético. Esquema 12



Esquema 12. Retrosíntesis del **HMP**.

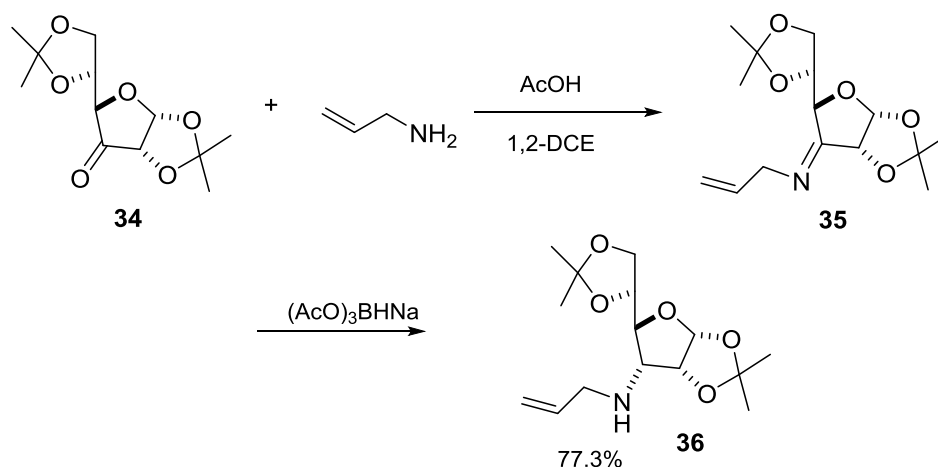
Este trabajo se inició con la síntesis de la amina **36**, la cual llevamos a cabo una reacción de oxidación del alcohol secundario en el C3 de la diacetona *D*-glucosa **33**, siguiendo el método de Swern el cuál se utiliza dimetilsulfoxido (DMSO) y el cloruro de oxalilo a baja temperatura, con la liberación de dióxido y monóxido de carbono, así como el ácido clorhídrico el cual se neutralizó adicionando trietilamina, obteniendo como producto la cetona

34. Esquema 13.



Esquema 13. Obtención de la cetona **34**.

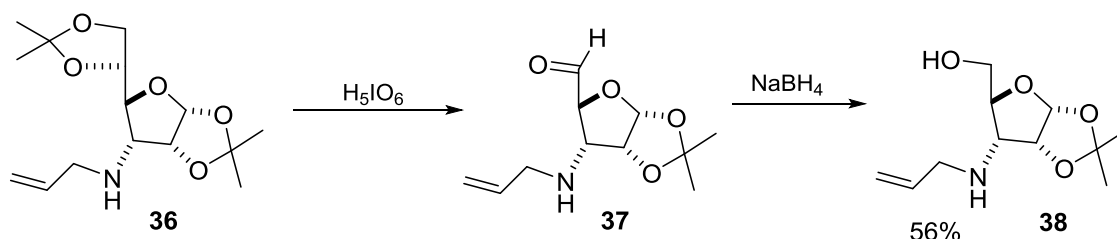
Después, proseguimos a preparar la imina **35** a partir de la cetona **34** con alil amina y ácido acético, utilizando como disolvente 1,2-dicloro etano a temperatura ambiente, la imina **35** se redujo con triacetoxiborohidruro de sodio (que se preparó una hora antes de someterlo a reacción utilizando boro hidruro de sodio y ácido acético en acetato de etilo a 0 °C y después se dejó en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente), de esta manera se obtuvo la (*R*)-alilamina **36** como un solo diastereoisómero, la estereoselección es dirigida por la presencia del grupo isopropilideno de C1-C2. Esquema 14.



Esquema 14. Obtención de amina **36**.

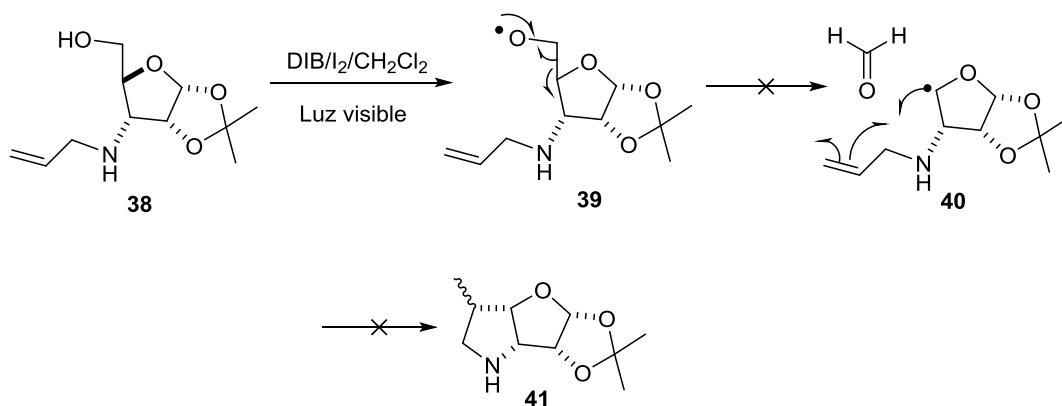
A la (*R*)-alilamina **36** se puso a reaccionar con ácido periódico (H_5IO_6) diluido en acetato de etilo seco, para llevar a cabo las reacciones secuenciales desprotección de los carbonos C5 y C6 para obtener el diol que sufre una ruptura oxidativa para obtener el aldehído **37**. La reacción se siguió por CCF en un tiempo de 2 horas, al término de este tiempo la reacción se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio hasta obtener un pH=7, se filtró el producto para retirarle las sales formadas. Al final se evaporó el disolvente para obtener el aldehído **37**. El producto obtenido se diluyó en 15 mL de etanol y se hizo reaccionar con (NaBH_4) durante 2:30 horas para obtener el alilamino alcohol **38**. Esquema 15.

El alilamino alcohol obtenido se purificó utilizando una columna de gel de sílice (fase estacionaria) suspendida en el disolvente (fase móvil), usando como disolvente hexano: acetato de etilo (6:1).



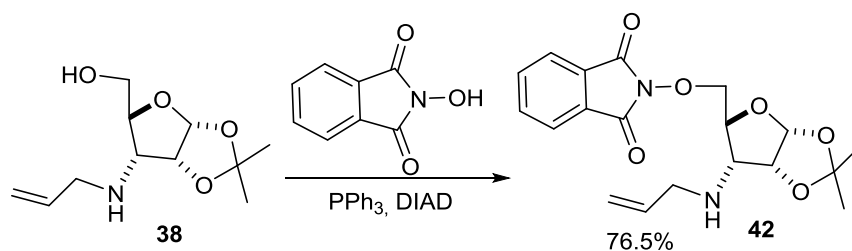
Esquema 15. Obtención del alilamino alcohol **38**.

El principal objetivo era generar el radical alcoxilo **39** para lo cual se decidió utilizar un método para generar radicales libres a partir de alcoholes directamente, para lo cual se sometió **38** a una reacción de radicales libres utilizando DIB/I₂ en diclorometano seco irradiando la mezcla con una lámpara de luz visible durante un periodo de dos horas, la reacción se monitoreo por CCF donde se observó que la materia prima se había consumido en su totalidad obteniendo el producto **39** el cual esperábamos que sufriera una β -fragmentación favorecida por la presencia del grupo NH en C3, generando un radical carbono en C-4 **40**, inmediatamente el radical carbono se adicionaría al doble enlace dando como resultado **41** el precursor de nuestro objetivo **HMP-6**. Sin embargo, lo que recuperamos fue la materia prima **38**, al parecer no se llevó a cabo la β -fragmentación. Esquema 16.



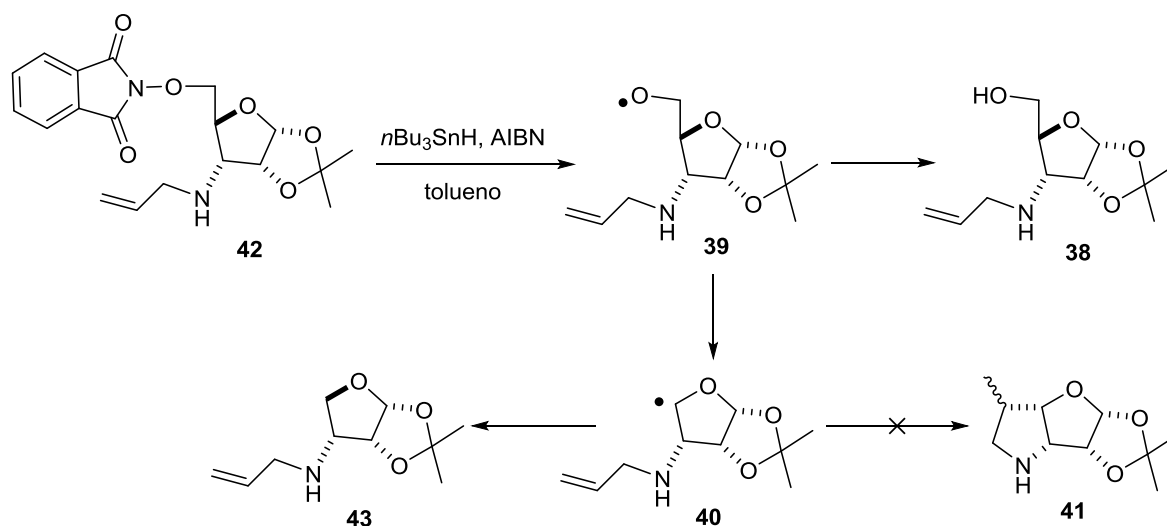
Esquema 16. Aplicación de método DIB/I₂ de radicales.

Debido a que la reacción que utilizamos para generar los radicales libres no nos había dado el resultado que deseábamos (obtener el precursor **41**) y habíamos recuperado la materia prima **38** y no sabíamos si en realidad los radicales alcoxilo se habían generado o no, decidimos aplicar el método de la *N*-alcoxiftalimida para generar radicales libres alcoxilo. Para ello formamos la 5-*O*-ftalimido-**42** llevando a cabo una reacción de Mitsunobu, usando trifenil fosfina, *N*-hidroxiftalamida y DIAD en THF seco a cero grados centígrados, para llevar a cabo la sustitución nucleofílica. La reacción duró 12 horas y se siguió por cromatografía en capa fina, hasta observar la formación de **42**. Esquema 17.



Esquema 17. Obtención del 5-*O*-ftalimido-**42**.

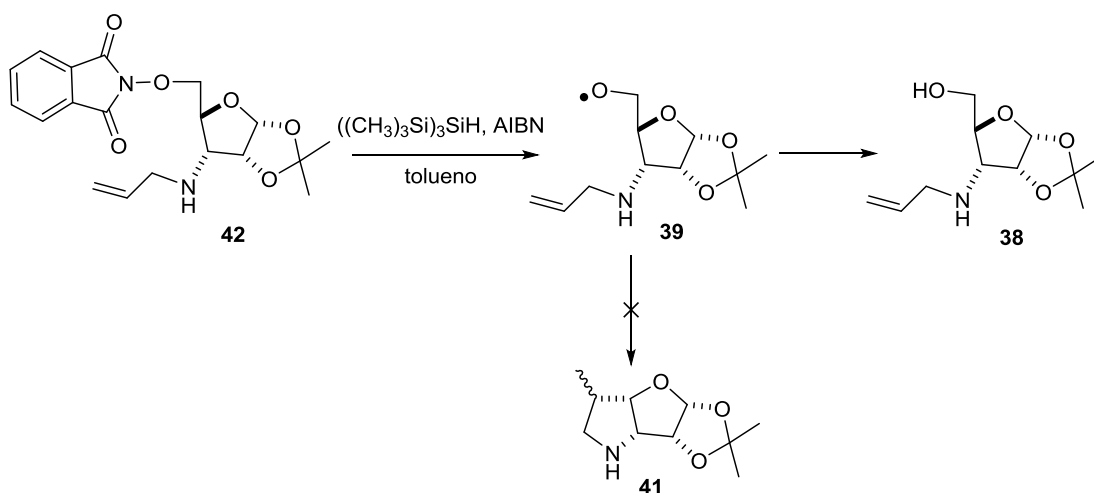
El producto **42** se sometió a condiciones térmicas para generar radicales libres con hidruro de tributil estaño y AIBN como iniciador, se utilizó como disolvente tolueno y se calentó a reflujo durante dos horas, esperando que se formara el radical alcoxilo **39** seguido de la β -fragmentación para generar el radical carbono en C4, **40** y la adición al doble enlace que daría el precursor **41**. Sin embargo, por segunda ocasión no se obtuvo el precursor **41** sino que recuperamos parte del alilamino alcohol **38** de partida, y una pequeña cantidad del producto de β -fragmentación reducido **43** lo que indicaba que esta vez sí se generó el radical alcoxilo **39** pero inmediatamente reaccionó con el hidruro de tributil estaño formando el enlace O-H a una velocidad mayor que la β -fragmentación. Esquema 18.



Esquema 18. Formación de radicales utilizando $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN/tolueno.

Pensando en que los resultados obtenidos se debían a la alta reactividad del hidruro de tributilestaño decidimos cambiarlo por una fuente de radicales hidrógeno más suave por *tris* (trimetilsilil) silano, AIBN como iniciador de radicales, en tolueno a reflujo. Nuevamente esperando que la β -fragmentación se llevara a cabo después de formar el radical alcoxilo **39** y una vez formado el radical carbono **40** se adicionará al doble enlace para formar el precursor

41, lo que por tercera ocasión no sucedió, volvimos a recuperar el alilamino alcohol **38**, pero en esta ocasión no obtuvimos nada del compuesto **43**. Ahora nuestra justificación a los resultados fue que probablemente esto sucedió porque el grupo amino en C3 se encuentra *trans* al radical alcoxilo por lo que no puede estabilizarlo²⁸ y como consecuencia retardar la reacción con el hidruro de tributil estaño o tris (trimetilsilil) silano y favorecer así la β -fragmentación. Esquema 19.

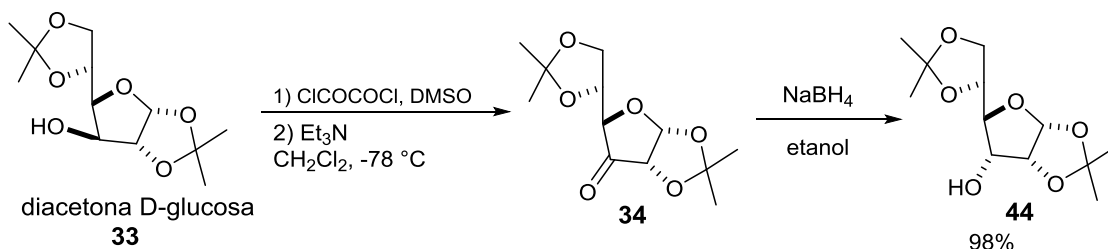


Esquema 19. Formación de radicales utilizando $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_3\text{SiH}$ /AIBN/tolueno.

Síntesis de la (*S*)-alilamina.

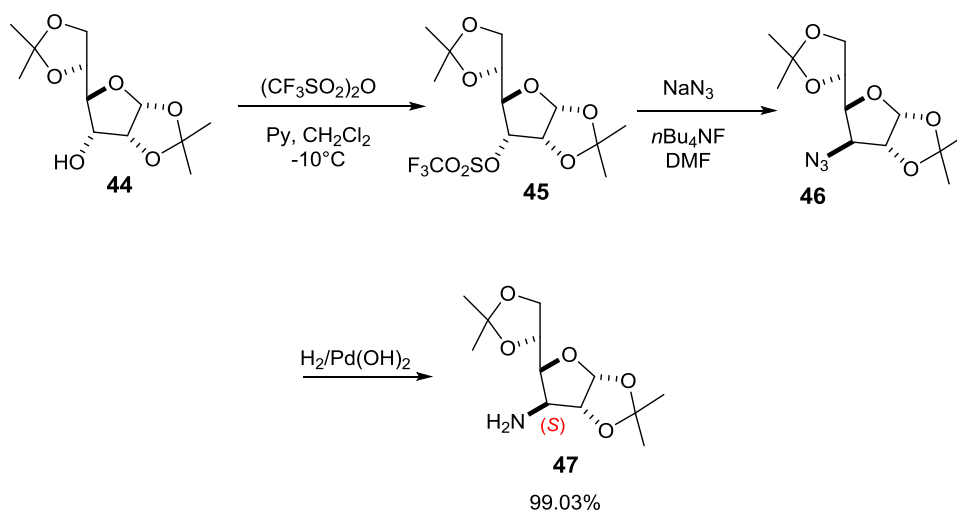
Debido a los resultados obtenidos decidimos cambiar la estereoquímica (*R*) del alilamino **38** en C3 y obtener el (*S*)-alilamino-**49**, con la finalidad de tener al grupo amino en posición *cis* al grupo hidroxilo que daría origen al radical alcoxilo **51**, para que de esta manera la β -fragmentación se vea favorecida formando el radical carbono **52** y la adición del radical al doble enlace se llevara a cabo formando el anillo de pirrolidina **53**. Para ello lo primero que hicimos fue llevar a cabo la inversión del grupo hidroxilo en C3 de la diacetona *D*-glucosa **33** por lo que nuevamente se obtuvo la cetona **34** por una oxidación de Swern de **33**.

Posteriormente **34** se sometió a una reducción con borohidruro de sodio a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, la reacción dio en rendimientos casi cuantitativos del alcohol (98 %) **44**. Esquema 20.



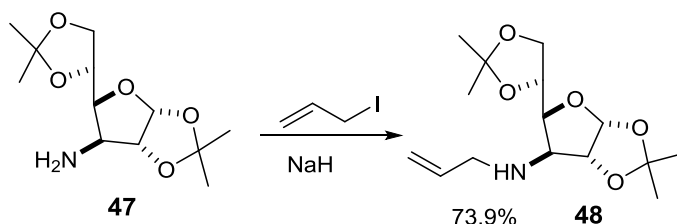
Esquema 20. Inversión de configuración del grupo hidroxilo en C3 de **33**.

El grupo hidroxilo en C3 de **44** se transformó en un buen grupo saliente haciéndolo reaccionar con anhídrido trifílico ($(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ o Tf_2O) dando como producto **45**, para después someterlo a una reacción de sustitución nucleofílica con azida de sodio (NaN_3) y fluoruro de tetrabutilamonio ($n\text{Bu}_4\text{NF}$) en dimetilformamida (DMF) a reflujo, la reacción se siguió por CCF y después de 7 horas ya no se observó materia prima y obtuvimos la azida **46**, misma que se sometió a una reducción con hidrógeno molecular e hidróxido de paladio y así obtener la amina **47** con el grupo amino en C3 con la configuración correcta (*S*). Esquema 21.



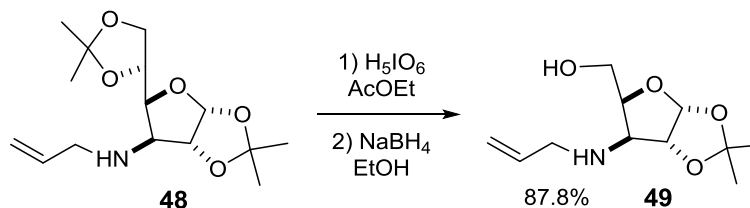
Esquema 21. Obtención de la amina **47**.

La amina **47** se monoaliló haciéndola reaccionar con yoduro de alilo e hidruro de sodio (NaH) diluido en THF seco obteniendo el compuesto **48**. Esquema 22.



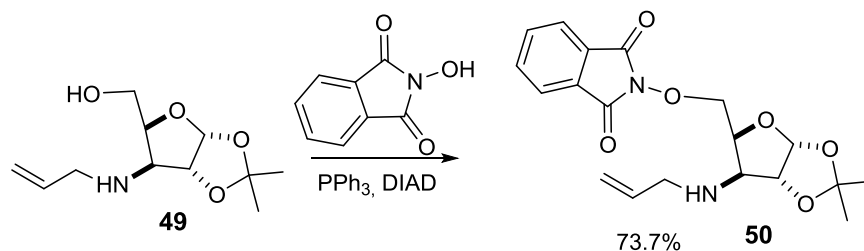
Esquema 22. Alilación de amina **47**.

Con la amina **48** en mano, seguimos la metodología que se formuló anteriormente por lo que sometimos a **48** a una secuencia de reacciones de desprotección, ruptura oxidativa y reducción para obtener el alilamino alcohol **49**. Esquema 23.



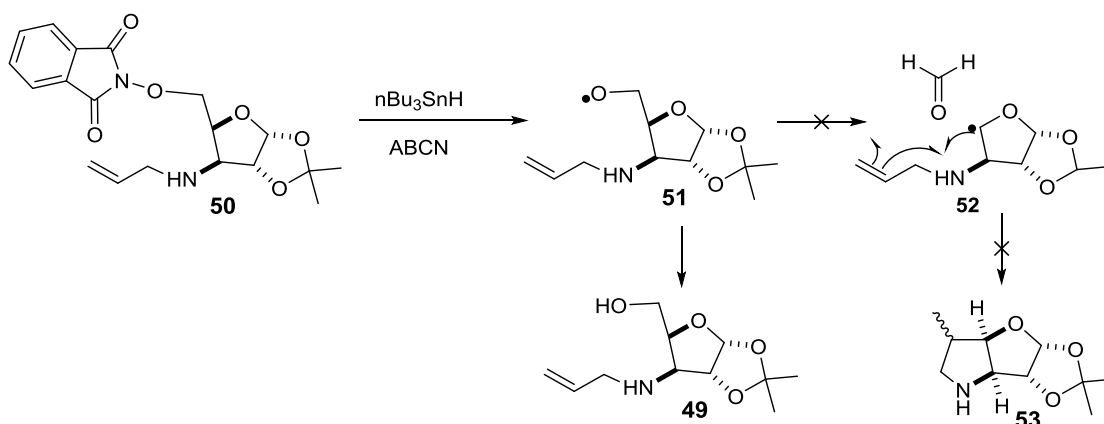
Esquema 23 Obtención del alilamino alcohol **49**.

Posteriormente nos dimos a la tarea de obtener el generador de radicales alcóxido el 5-*O*-ftalimido **50** al hacer reaccionar el alilamino alcohol **49** con *N*-hidroxiftalimida como nucleófilo en una reacción de Mitsunobu. Esquema 24.



Esquema 24. Obtención del 5-*O*-ftalimido-**50**.

La 5-*O*-ftalimido-**50** se sometió a condiciones térmicas para generar los radicales libres alcoxilo utilizando el hidruro de tributilestaño, (AIBN) y tolueno como disolvente a reflujo, en esta ocasión esperábamos que estando el grupo amino N-H *cis* al radical alcoxilo **51** se lograría la estabilidad necesaria para sufrir la β -fragmentación generando el radical carbono **52** y en consecuencia la adición al doble enlace para dar nuestro precursor **53**, sin embargo, esto no sucedió, nuevamente volvimos a recuperar el alcohol **49**. Esquema 25.



Esquema 25. Generación de radical alcoxilo **51** con $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN.

Dados los resultados, pensamos que probablemente deberíamos aumentar la cantidad de disolvente para favorecer la reacción intramolecular y evitar las reacciones intermoleculares y aumentando el tiempo en que se adicionó el hidruro de tributilestaño y AIBN, pero después de hacer varias pruebas siempre llegamos siempre al producto **49**, al parecer es el grupo amino N-H el que no logra la interacción lo suficientemente grande del radical alcoxilo **51** para estabilizarlo y de lugar a la β -fragmentación, la captura de un hidrógeno es mucho más rápida que la β -fragmentación.

CONCLUSIONES.

En el presente trabajo se logró la obtención de las alil-aminas **35** y **48**, los amino alcoholes **38** y **49** así como las 5-*O*-ftalimido-alil-aminas **42** y **50** en buenos rendimientos. Los métodos para generar los radicales alcoxilo **39** y **51** tuvieron éxito, ya que se generaron a partir de la 5-*O*-ftalimido-alil-aminas **42** y **50**, una prueba de ello es la recuperación de los alcoholes **38**, **49** y del producto de β -fragmentación reducido **43**.

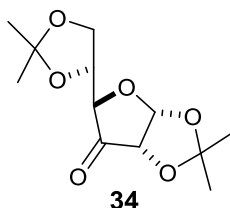
A pesar de que se pudieron generar los radicales alcoxilo **39** y **51** no se logró la adición al doble enlace del alilo, esto pudo deberse a que la velocidad de reacción para atrapar un H del tributil estaño o tris trimetilsililsilano es mucho mayor que la β -fragmentación.

Si bien la β -fragmentación se ha observado cuando existe un grupo hidroxilo libre en C3 el cual genera un puente de hidrógeno intramolecular, en este caso la presencia del grupo amino parece no proveer los requerimientos necesarios para llevar a cabo la β -fragmentación.

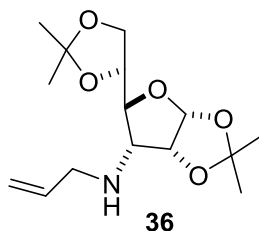
PARTE EXPERIMENTAL

Las reacciones se llevaron a cabo al interior de campanas de extracción en atmosfera de argón y aquellas cuyas condiciones requirieron el uso de disolventes anhidros para su realización se efectuaron utilizando disolventes previamente tratados según procedimientos estándar²⁹. Además de varios tipos de cromatografía para el seguimiento de cada reacción con la ayuda de reveladores como iodo, molibdato de amonio, *p*-anisaldehído, ninhidrina y luz UV para evidenciar la formación de los correspondientes productos; cromatografía en capa fina para el seguimiento del curso de la reacción y cromatografía en columna y placa preparativa para el aislamiento de los productos deseados, con el uso de mezcla de disolventes, generalmente acetato de etilo : hexano en distintas proporciones, como fase móvil.

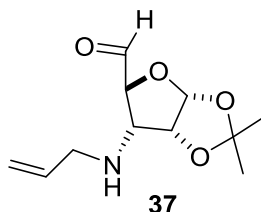
Los productos se caracterizaron por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) tanto de ¹H y ¹³C. Los equipos que se utilizaron fueron espectrómetros VARIAN de 300/400 MHz. Los espectros obtenidos contenían tetrametilsilano (TMS) el cual es usado como referencia interna, también se utilizaron cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolventes para preparar las muestras. Los desplazamientos químicos se reportan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hz. Las señales se abrevian como: simple (s), doble (d) triple (t), cuádruple (c) y múltiple (m).

Oxidación de Swern para obtener la cetona 34.

En un matraz de 250 mL provisto de un agitador magnético se pesaron 5.5 g (0.021 mol) de diacetona *D*-glucosa **33** diluida en 200 mL de CH₂Cl₂ grado reactivo, se agitó durante 5 minutos esperando que **33** se disolviera en su totalidad. Posteriormente se colocó el matraz en una parrilla de agitación y en un baño de hielo seco para bajar la temperatura a -78 °C. Se adicionaron 5.5 mL (0.063 mol) de cloruro de oxalilo (COCl)₂ y después 9.0 mL (0.126 mol) de dimetil sulfóxido (DMSO). Se dejó en agitación durante 2 horas. Después se añadieron 21.9 mL (0.158 mol) de trietilamina (Et₃N) y la reacción continuó por otras 2 horas. Una vez detenida la reacción se evaporó el disolvente y se filtró el clorhidrato de trietilamina utilizando un embudo de filtro poroso y acetato de etilo. Se purificó por columna cromatográfica obteniendo un sólido blanco 5.09 g (92.5% de rendimiento) con *mp* de 69 °C. RMN de ¹H (300 MHz) δ (ppm): 6.14 (d, 1H, *J* = 4.2Hz), 4.39 (d, 1H, *J* = 3.15Hz), 4.36 (s, 2H), 4.03(d, 2H, *J* = 8.1Hz), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.33 (s, 6H). RMN de ¹³C (75 MHz) 208.1 ppm.

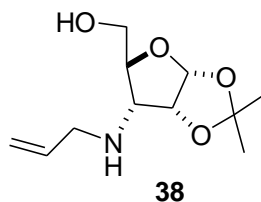
Síntesis de la (R)-alilamina 36.

En un matraz de 100 mL se colocaron 5 g (0.019 mol) de la cetona **34** y se le adicionaron 30 mL de 1,2-dicloro etano grado reactivo. Después se adicionó 1.45 mL (0.019 mol) de alilamina, la reacción se mantuvo en agitación y se le añadió 1.1 mL (0.019 mol) de ácido acético por goteo, seguido de la adición de 4.9 g (0.023 mol) de triacetoxiborohidruro de sodio como agente reductor. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Al terminar la reacción se midió el pH y se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio hasta obtener un pH=7; después se hicieron extracciones con diclorometano, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó el disolvente obteniendo un jarabe color café 4.2 g (73.7% de rendimiento) no se purificó, se utilizó la (R)-alilamina cruda. Su espectro RMN de ^1H (400 MHz) δ (ppm): 5.86 (m, 1H), 5.77 (d, 1H, $J = 3.6\text{Hz}$), 5.2 (dq, 1H, $J = 17.4, 2.6, 2\text{Hz}$), 5.09 (dq, 1H, $J = 10, 2.4, 2\text{Hz}$), 4.33 (td, 1H, $J = 7, 6.8, 3.6\text{Hz}$), 4.16 (t, 1H, $J = 8, 7.6\text{Hz}$), 3.98 (t, 1H, $J = 7.2, 6.4\text{Hz}$), 3.8 (dd, 1H, $J = 9.6, 3.6\text{Hz}$), 3.4 (dtd, 1H, $J = 6, 5.6, 1.6\text{Hz}$), 3.23 (dtd, 1H, $J = 14.4, 6.4, 1.2\text{Hz}$), 3.04 (dd, 1H, $J = 9.2, 4.4\text{Hz}$), 1.52 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). RMN de ^{13}C (100 MHz) 137.1, 116.1, 112.0, 109.5, 104.3, 78.9, 78.0, 75.8, 65.2, 61.3, 50.8, 26.7, 26.4, 26.2, 25.3.

Desprotección-ruptura oxidativa para obtener 37.

En un matraz de bola de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 4.2 g (0.014 mol) de alilamina **35** y se le adicionaron 20 mL de acetato de etilo seco para diluir la materia prima, se disminuyó la temperatura a 0 °C en un baño de hielo.

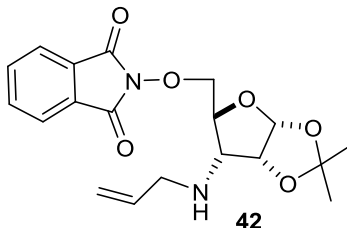
Se adicionaron 6.39 g (0.028 mol) de ácido periódico, se mantuvo en el baño de hielo otros 15 minutos después se retiró el baño de hielo para que la reacción alcanzará la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 2 horas. Se filtraron las sales formadas usando un embudo de filtro poroso y se lavó con más acetato de etilo. Se evaporó todo el disolvente bajo presión reducida y el producto fue un jarabe ligeramente amarillo 2.4 g (74.2% de rendimiento). El espectro RMN de ^1H del compuesto crudo muestra una señal en 9.67 ppm lo que nos indica la presencia del hidrógeno del alhído.

Obtención de 3-desoxi-3-alilamino-1,2-O-isopropiliden-D-ribofuranosa 38.

En un matraz de bola de 100 mL provisto de un agitador magnético se colocaron 2.3 g (0.010 mol) del alhído **37** y 30 mL de etanol grado reactivo, la reacción se sometió a una agitación vigorosa a temperatura ambiente. Se adicionó a la mezcla de reacción 0.382 g

(0.010 mol) de borohidruro de sodio. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se adicionaron 5 mL de agua destilada, se evaporó el etanol, se hicieron 3 extracciones con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se removió en un rotavapor para dar un jarabe. El producto se purificó por columna y obtenemos un jarabe ligeramente café 1.3 g (56% de rendimiento). RMN de ^1H (300 MHz) δ (ppm): 5.87 (m, 1H), 5.8 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 5.23 (d, 1H, $J = 17.4$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.63 (t, 1H, $J = 4.2, 4.2$ Hz), 3.84 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.05 (dd, 2H, $J = 4.5, 9.6$ Hz), 1.53 (s, 3H), 1.36 (s, 3H). RMN de ^{13}C (75 MHz) δ (ppm) 136.4, 116.6, 112.1, 104.7, 104.5, 81.2, 78.9, 63.6, 62.2, 61.5, 50.6, 50.2, 26.4, 26.3.

Reacción de Mitsunobu para la obtención de 5-O-ftalimido-42.



En un matraz de bola de 100 mL provisto de una barra magnética se colocaron 1.3 g (5.2 mmol) del alcohol **38** y se disolvieron con 30 mL de THF seco. El matraz se colocó en un baño de hielo para disminuir la temperatura a 0 °C y después se le adicionaron 1.109 g (6.7 mmol) de *N*-hidroxiftalimida y 1.6 g (6.1 mmol) de trifenilfosfina, se mantuvo en agitación durante 5 minutos y después se añadió 1.86 mL (9.41 mmol) de DIAD. Se retiró el baño de hielo después de la adición y se dejó en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Cuando la CCF ya no mostró materia prima se retiró de la agitación, se evaporó el disolvente y después se adiciono hexano frio para que precipitara un sólido cristalino que es

el óxido de trifenilfosfina como un subproducto el cual se eliminó por decantación. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo un jarabe incoloro 1.5 g (76.5% de rendimiento). RMN de ^1H (300 MHz) δ (ppm): 7.8 (m, 2H), 7.7 (m, 2H), 5.9 (m, 1H), 5.7 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.24 (dq, 1H, $J = 25, 3.3, 1.8$ Hz), 5.13 (dq, 1H, $J = 8.85, 2.7, 1.5$ Hz). RMN de ^{13}C (75 MHz): 163.3, 136.8, 134.3, 128.9, 123.4, 116.3, 112.1, 104.8, 79.3, 75.9, 60.1, 50.8, 26.7, 26.5.

Método DIB/I₂ para generar los radicales libres.

En un matraz de bola de 50 mL provisto de una barra magnética se adicionaron 0.1 g (0.44 mmol) de aminoalcohol **38**, también 0.14 g (0.44 mmol) de DIB y 0.11g (0.44 mmol) de iodo, diluido en dicloro metano grado reactivo, al matraz se le adaptó un refrigerante y la mezcla se sometió a irradiación de luz visible de 150 watts. La reacción se siguió por cromatografía en capa fina durante 3 horas hasta que ya no hubo materia prima. A la reacción se le adicionaron 20 mL de solución de bisulfito de sodio, y se hicieron tres extracciones con DCM, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó en el rotavapor, recuperando el alilamino alcohol **38**.

Método de *n*Bu₃SnH/AIBN tolueno para generar radicales libres en el 5-*O*-ftalimido **42.**

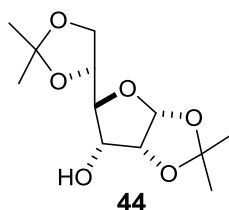
En un matraz de dos bocas de 250 mL provisto con una barra magnética se adicionaron 100 mL de tolueno desgasificado con argón y 0.1 g (0.27 mmol) de 5-*O*-ftalimido **42**, se le adaptó un refrigerante y un embudo de adición y se sometió a calentamiento hasta que comenzara el reflujo. Se preparó una solución de 30 mL de tolueno, 0.129 mL (0.480 mmol) de *n*Bu₃SnH y 0.0848 g (0.34 mmol) de AIBN se colocaron en el embudo de adición y se comenzó la adición por goteo a la reacción durante 60 min, posteriormente la reacción se

mantuvo en agitación con calentamiento por un periodo de 4 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando como fase estacionaria una mezcla de gel de sílice y (10% en peso) de carbonato de potasio (K_2CO_3) para eliminar los residuos de estaño. Se recuperó el alilamino alcohol **38** y una pequeña cantidad del producto de β -fragmentación reducido **43**.

Método de $((CH_3)_3Si)_3SiH/AIBN$ tolueno para generar radicales libres en el 5-O-ftalimido **42**.

En un matraz de dos bocas de 250 mL provisto con una barra magnética se agregó 0.1 g (0.2670 mmol) de 5-O-ftalimido **42** y se disolvió con 100 mL de tolueno desgasificado con argón, después se adaptó un refrigerante y se colocó a calentamiento hasta que comenzara el reflujo, se preparó una solución de 30 mL de tolueno con 0.0522 g (0.213 mmol) de AIBN y 0.164 mL (0.5340 mmol) de tris (trimetilsilil) silano y se comenzó la adición por goteo durante 60 min. La reacción se siguió por cromatografía de capa fina y durante 4 h hasta que ya no hubo materia prima. Se evaporó todo el disolvente y se purificó el crudo de reacción utilizando una columna con gel de sílice y 10% de carbonato de potasio (K_2CO_3), se llevó a cabo un espectro de RMN 1H y observamos que el producto obtenido fue **38**.

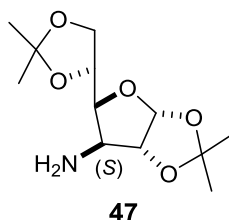
Inversión del grupo hidroxilo en C3 para obtener el alcohol **44**.



En un matraz de bola de 250 mL provisto con una barra magnética se colocaron 5.6 g (0.021 mol) de cetona **34** y se disolvieron en 30 mL de etanol, se disminuyó la temperatura

a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después adicionamos 1.64 g (0.0433 mol) de boro hidruro de sodio, la reacción se mantuvo en agitación durante 2 horas. La reacción se siguió por CCF y cuando ya no había materia prima, se dejó que la mezcla de reacción alcanzará la temperatura ambiente y se le adicionaron 5 mL de agua destilada y se evaporó el etanol para después hacer tres extracciones con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se evaporó en el rotavapor y se purificó por cromatografía en columna obteniendo un jarabe incoloro 5.5 g (98% de rendimiento). RMN de ^1H (300 MHz) δ (ppm): 5.7 (d, 1H, $J = 4.8$ Hz), 4.6 (t, 1H, $J = 7.1, 4.8$ Hz), 4.3 (q, 1H, $J = 7.1, 4.8, 3.3$ Hz), 4.0 (m, H), 3.8 (m, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 6H).

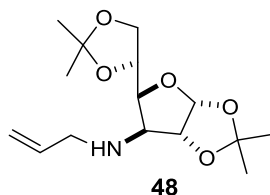
Síntesis de la (S)-amina 47.



En un matraz de 100 mL provisto con una barra magnética se adicionaron 3.5 g (13 mmol) del alcohol **44** y 25 mL de DCM seco se puso en agitación y se bajó la temperatura a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionaron 2.2 mL (13.4 mmol) de piridina y 2.64 mL (16.1 mmol) de anhídrido triflico Tf_2O . La reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se filtraron las sales obtenidas con un embudo de filtro poroso, se evaporó todo el disolvente y el producto obtenido **45** se sometió a reacción sin purificar, se disolvió en 20 mL de DMF y se le adicionó 2.74 g (39 mmol) de azida de sodio y 4.4 mL (1.045g, 4 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio en solución 1M en THF. La reacción se sometió a reflujo durante 6 horas y se siguió por CCF, se observó la formación

de un nuevo producto. Al terminar la reacción se hicieron extracciones con una mezcla hexano:acetato de etilo 1:1 y se purificó utilizando una columna de gel de sílice. En un vaso de precipitados de 50 mL se adicionó el producto obtenido **46** 3 g (10 mmol) y se disolvieron en 8 mL de etanol y se adicionó Pd(OH)₂ al 10% y sometieron a hidrogenar durante 12 h a temperatura ambiente. Al término de la reacción se filtró sobre celita, el filtrado se evaporó obteniendo un jarabe ligeramente de color café y negro 2.7 g (99.03% de rendimiento) la (S) amina **47** no se purificó.

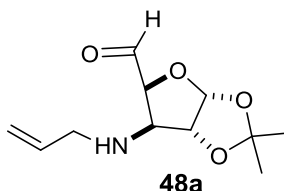
Alilación de la (S)-amina **47**.



En un matraz de 100 mL provisto con una barra magnética se colocaron 2.7 g (10 mmol) de **47** y se disolvieron con 20 mL de THF seco, la mezcla de reacción se sometió a una agitación vigorosa y se adicionaron 0.49 g (2 mmol) de hidruro de sodio y 1.33 mL (14.5 mol) de yoduro de alilo. La reacción se mantuvo en agitación durante 12 horas a temperatura ambiente. Una vez consumida la materia prima se adicionaron 10 mL de solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo tres veces, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo un jarabe de color café 2.3g (73.9% de rendimiento) **48**. RMN de ¹H (300 MHz) δ (ppm): 5.9 (m, 1H), 5.8 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz), 5.25 (dd, 1H, *J* = 17.4, 1.8 Hz), 5.13 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.5 Hz), 4.5 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz), 4.2 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.34 (m, 4H), 1.5 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

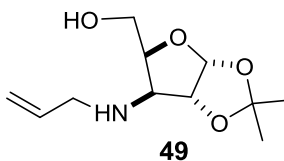
RMN de ^{13}C (75 MHz): 136.2, 116.1, 11.3, 109.3, 104.9, 83.4, 81.0, 72.7, 68.0, 63.1, 50.1, 26.8, 26.7, 26.1, 25.2.

Desprotección-ruptura oxidativa para obtener 48a.



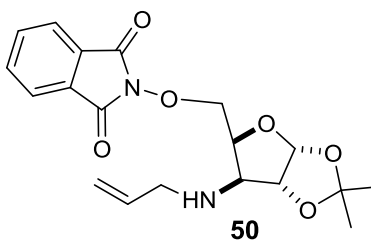
En un matraz de 100 mL provisto con una barra magnética se colocaron 2.3 g (7.68×10^{-3} mol) de alilamina **48** y se adicionaron 20 mL de acetato de etilo seco; se disminuyó la temperatura a 0 °C colocando el matraz de reacción en un baño de hielo. La reacción se sometió a una agitación vigorosa y se le adicionaron 3.5 g (15.3 mmol) de ácido periódico, se mantuvo en el baño de hielo por otros 10 minutos, y después se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 2 h. Se filtraron las sales formadas usando un embudo de filtro poroso y se lavó con más acetato de etilo. Se evaporó todo el disolvente bajo presión reducida y el producto fue un jarabe amarillo 1.7 g (97.5% de rendimiento) **48a**. RMN ^1H se observa una señal simple a 9.72 ppm indicando la presencia del hidrógeno del aldehído.

Obtención de 3-desoxi-3-alilamino-1,2-O-isopropiliden-D-xilofuranosa 49.



En un matraz de 100 mL provisto con una barra magnética se colocaron 1.7 g (7.480×10^{-3} mol) **48a** sin purificar se disolvieron en 15 mL de etanol y se le adicionaron 0.282 g (7.480×10^{-3} mol) de borohidruro de sodio, la reacción se sometió a una agitación vigorosa a temperatura ambiente durante 2 horas. Al término de ese tiempo se le adicionaron 5 mL de agua destilada, se evaporó el etanol y se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El crudo se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo un jarabe de color café 1.5 g (87.8% de rendimiento puro) **51**. RMN de ^1H (300 MHz) δ (ppm): 5.9 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 5.83 (m, 1H), 5.2 (dq, 1H, $J = 17.2, 4.8, 1.5$ Hz), 5.1 (dq, 1H, $J = 8.9, 1.5, 1.2$ Hz), 4.5 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 4.2 (c, 1H, $J = 8.5, 3.9$ Hz), 3.96 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 3.4 (m, 1H), 3.3 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 3.2 (m, 1H), 2.7 (s, 1H), 1.5 (s, 3H), 1.33 (s, 3H). RMN de ^{13}C (75 MHz): 135.9, 117.1, 11.8, 104.9, 8.08, 78.7, 64.7, 61.6, 50.4, 26.9, 26.4.

Reacción de Mitsunobu para la obtención del 5-O-ftalimido **50**.



En un matraz de bola de 100 mL provisto de una barra magnética se colocaron 1.5 g (0.0065 mol) del aminoalcohol **49** y se disolvieron con 30 mL de THF seco. El matraz se colocó en un baño de hielo para disminuir la temperatura a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después se le adicionaron 1.38 g (8.4 mmol) de *N*-hidroxiftalimida y 2.74 g (10.46 mmol) de trifenilfosfina, se mantuvo en agitación durante 5 minutos y después se añadieron 2.33 mL (11.76 mmol) de DIAD. Se retiró el baño de hielo después de la adición y se dejó en agitación durante 12 horas a

temperatura ambiente. Cuando la CCF ya no mostró materia prima se retiró de la agitación y se evaporó el disolvente y después se adiciono éter etílico esperando la precipitación del óxido de la trifenilfosfina como subproducto el cual se quitó por decantación.

El producto crudo se purificó por cromatografía en columna obteniendo un sólido amarillo 1.8 g (73.77 % de rendimiento puro). RMN de ^1H (300 MHz) δ (ppm): 7.8 (m, 4H), 5.9 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 5.8 (m, 1H), 5.23 (d, 1H, $J = 17.25$ Hz), 5.11 (d, 1H, $J = 10.2$ Hz), 4.6 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H, $J = 15, 5.7$ Hz), 3.41 (d, 1H, $J = 4.2$ Hz), 3.27 (dd, 1H, $J = 6.3, 13.95$ Hz), 1.56 (s, 1H), 1.25 (s, 1H). RMN de ^{13}C (75 MHz): 163.2, 135.5, 134.9, 134.5, 133.8, 128.8, 123.5, 122.9, 116.9, 111.8, 104.8, 82.7, 75.8, 63.5, 49.9, 26.7, 26.3.

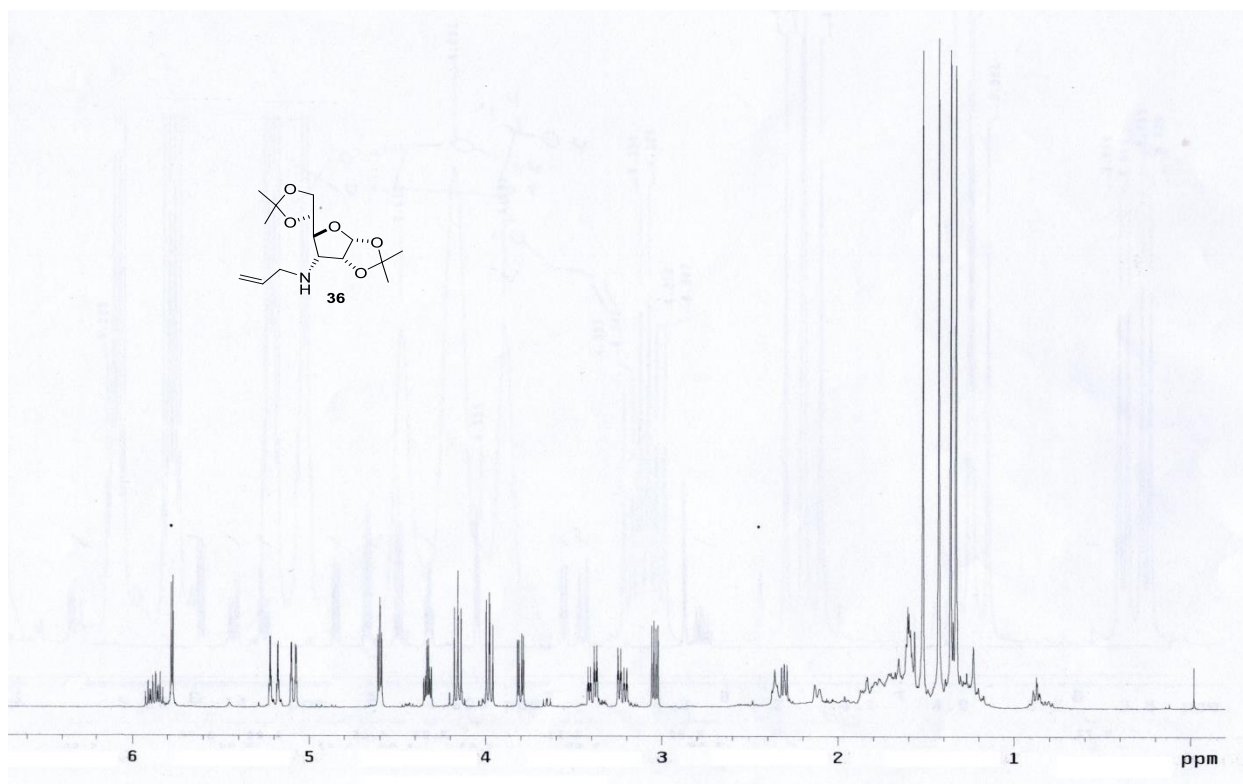
Método de $n\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ tolueno para generar radicales libres en el 5-*O*-ftalimido **50.**

En un matraz de dos bocas de 250 mL provisto con una barra magnética se adicionaron 100 mL de tolueno desgaseado y 0.1 g (0.27 mmol) de 5-*O*-ftalimido **50** y se le adaptó un refrigerante y un embudo de adición y se sometió a calentamiento hasta que comenzara el reflujo. Se preparó una solución de 30 mL de tolueno, con 0.129 mL (0.480 mmol) de $n\text{Bu}_3\text{SnH}$ y 0.0848 g (0.34 mmol) de AIBN, se colocaron en el embudo de adición y se comenzó la adición por goteo a la reacción durante 60 min, posteriormente la reacción se mantuvo en agitación con calentamiento por un periodo de 4 h. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto crudo se purificó por columna cromatográfica utilizando como fase estacionaria una mezcla de gel de sílice y (10% en peso) de carbonato de potasio (K_2CO_3) para eliminar los residuos de estaño. Y se recuperó el alcohol **49**.

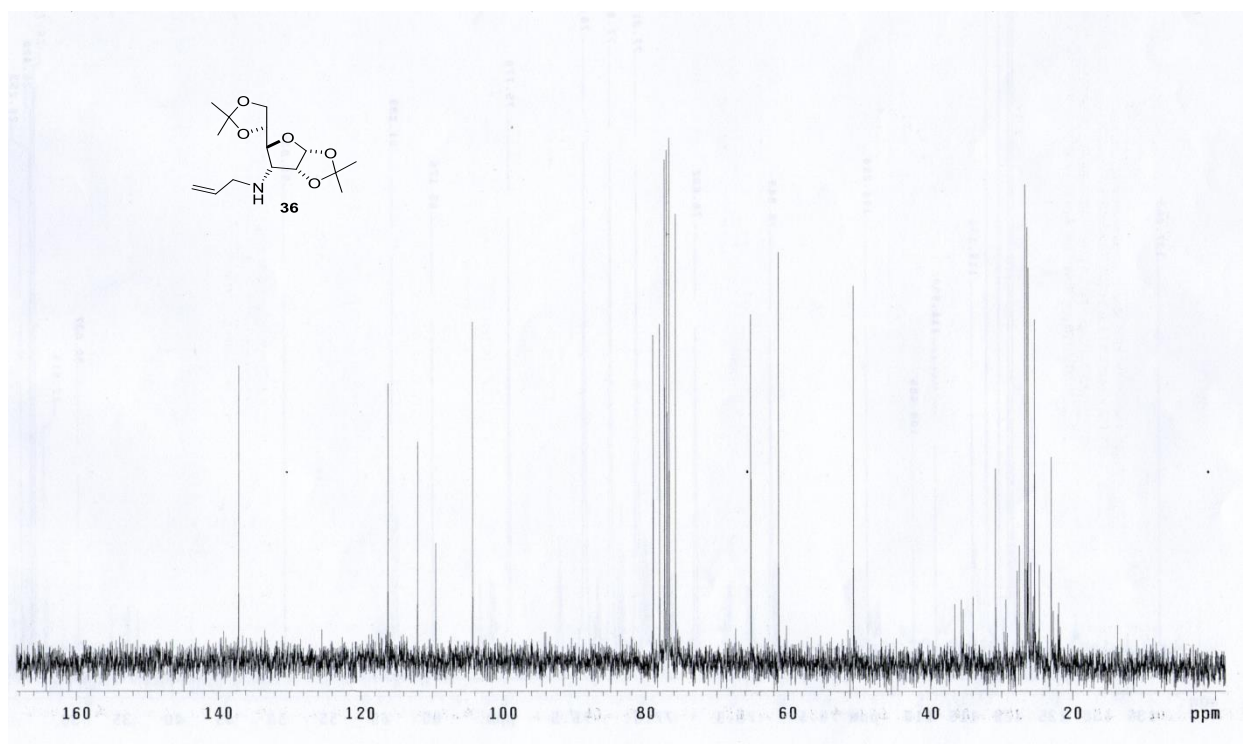
Método de $((\text{CH}_3)_3\text{Si})_3\text{SiH/AIBN}$ tolueno para generar radicales libres de la 5-*O*-ftalimido **50.**

En un matraz de dos bocas de 250 mL provisto con una barra magnética se agregó 0.1 g (0.2670 mmol) de 5-*O*-ftalimido **50** y se disolvió con 100 mL de tolueno desgasificado con argón, después se adaptó un refrigerante y se colocó a calentamiento a reflujo, se preparó una solución de 30 mL de tolueno con 0.0522 g (0.2136 mmol) de AIBN y 0.164 mL (0.5340mmol) de tris (trimetilsilil) silano y se comenzó la adición por goteo. La reacción se siguió por cromatografía de capa fina y durante 4 h hasta que ya no hubo materia prima. Se evaporó todo el disolvente y se purificó el crudo de reacción utilizando una columna con gel de sílice y 10% de carbonato de potasio (K_2CO_3), el producto obtenido se llevó a cabo un espectro de RMN de ^1H y se observó que habíamos obtenido el producto **49**.

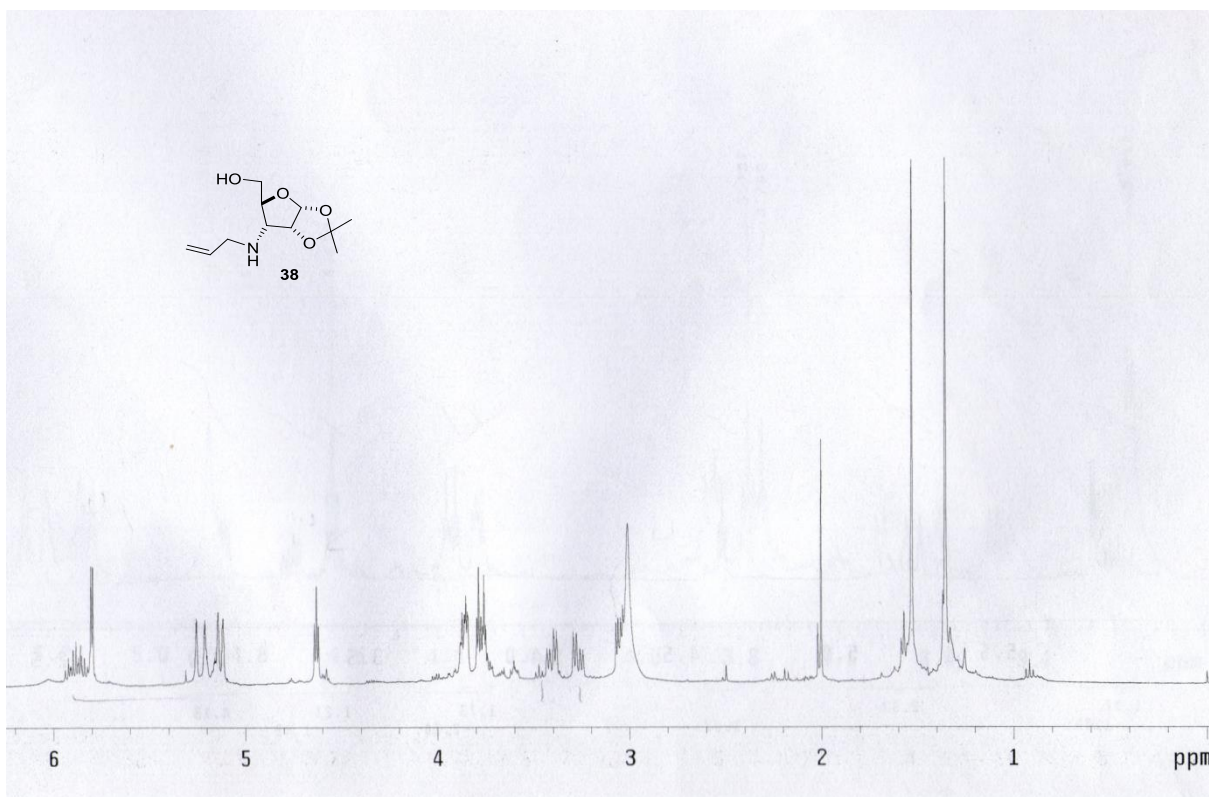
**ESPECTROS
DE
RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
DE
HIDRÓGENO Y CARBONO-13**



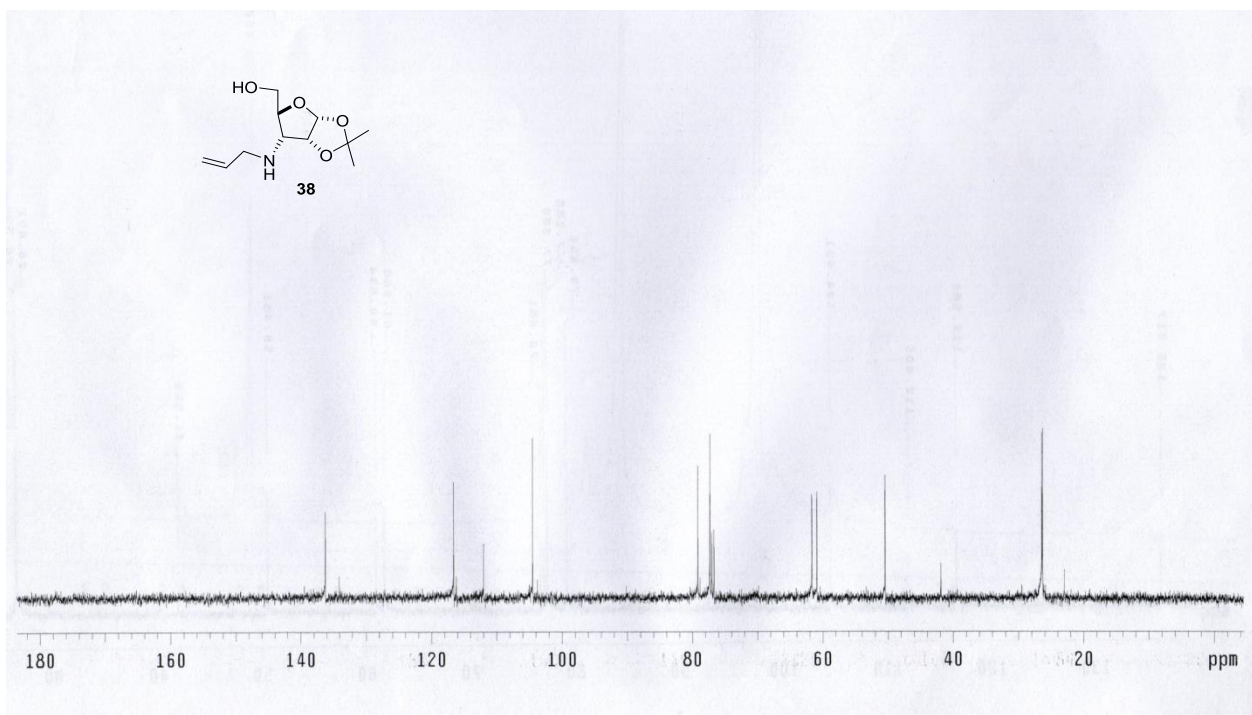
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (*R*)-alilamina. **36**



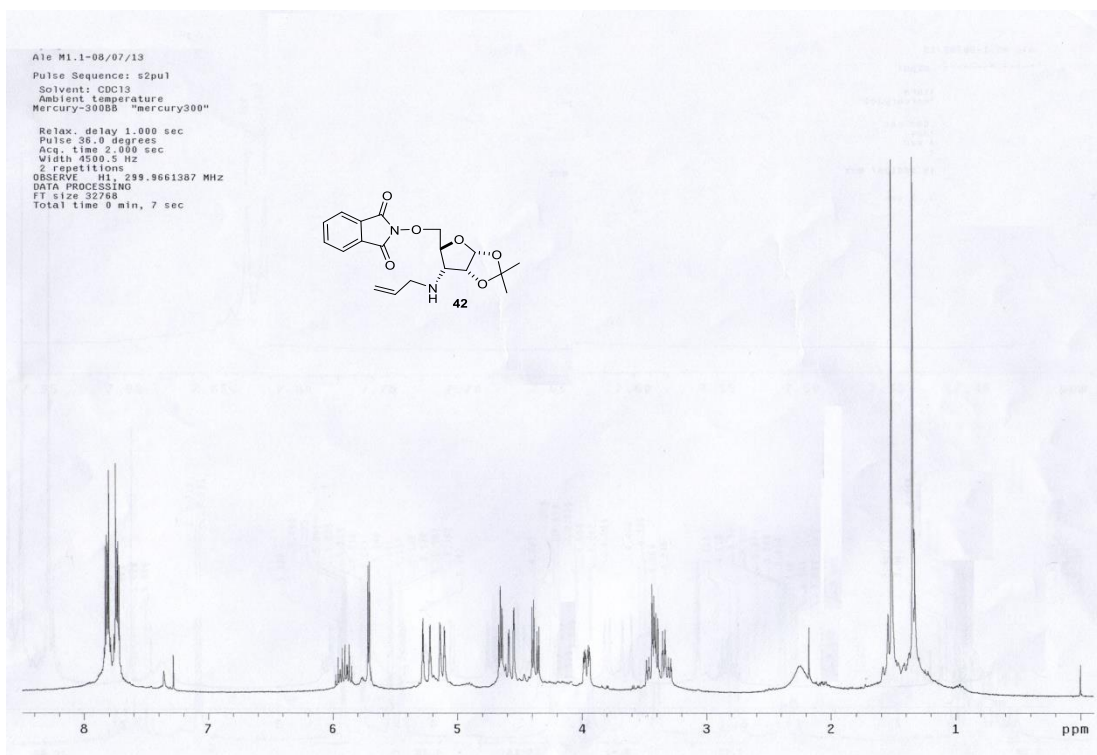
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de (*R*)-alilamina. **36**



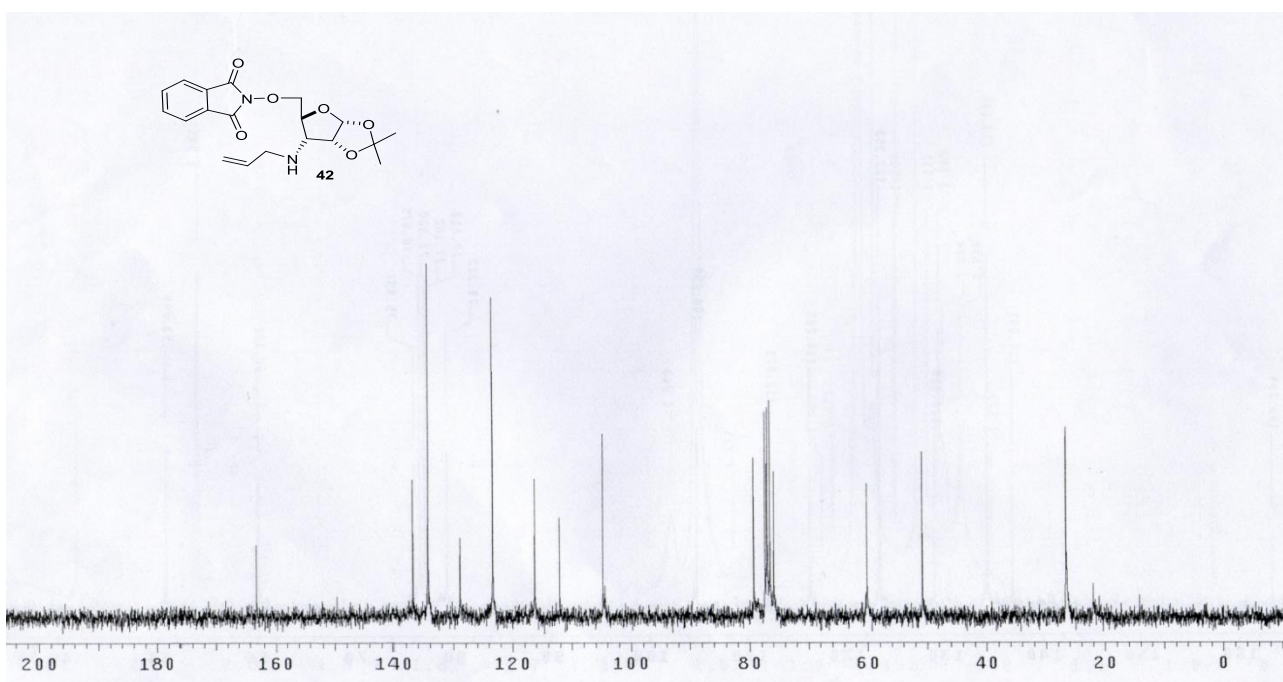
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de alilaminoalcohol. **38**



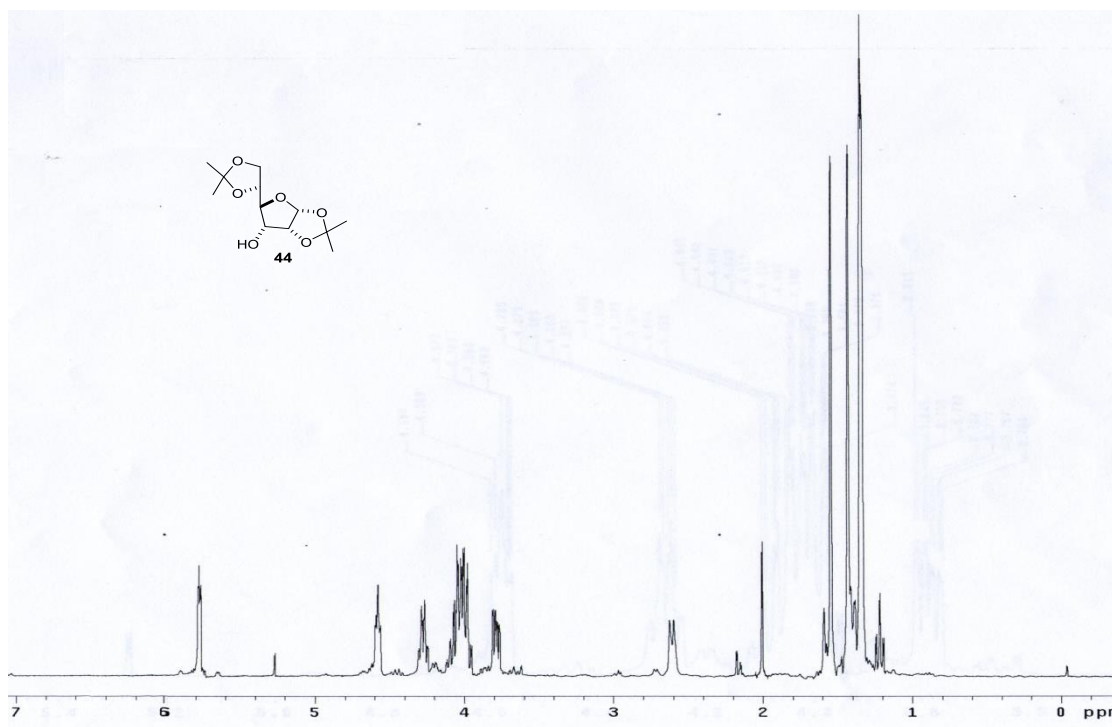
Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de alilaminoalcohol. **38**



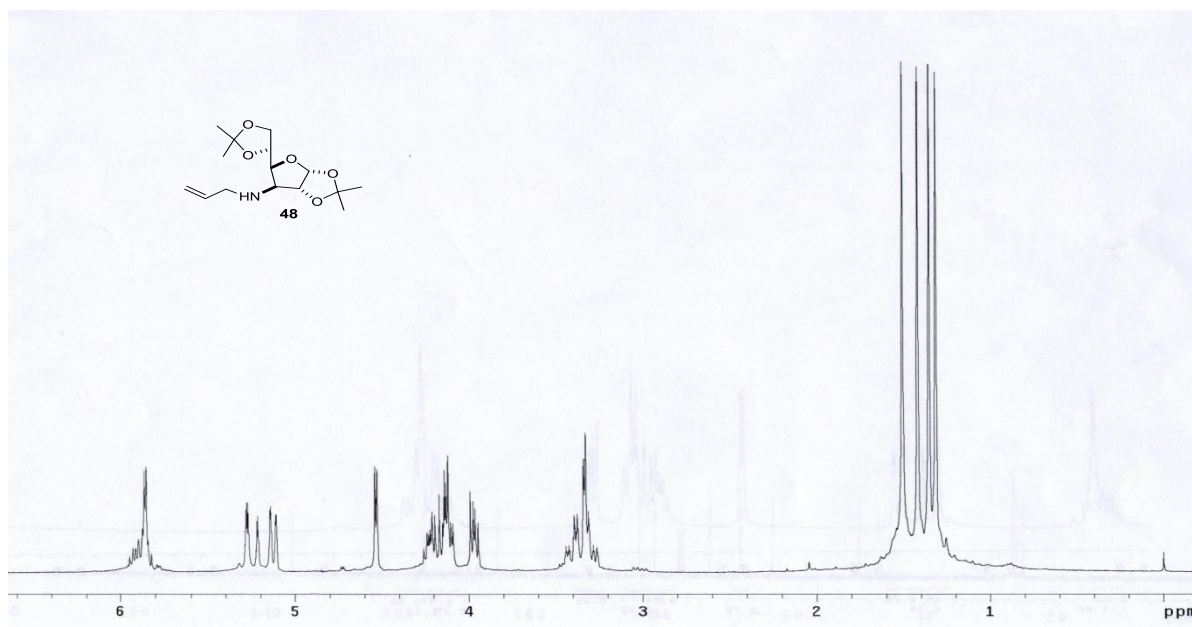
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 5-*O*-ftalimido. **42**



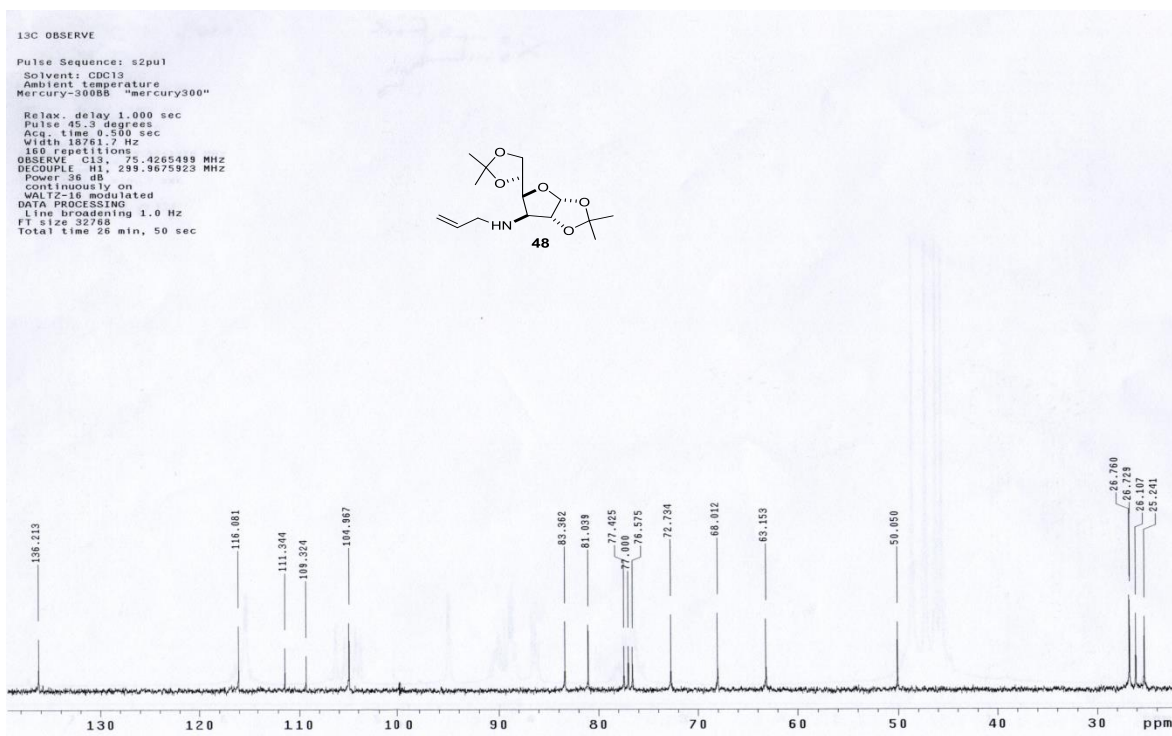
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de 5-*O*-ftalimido. **42**



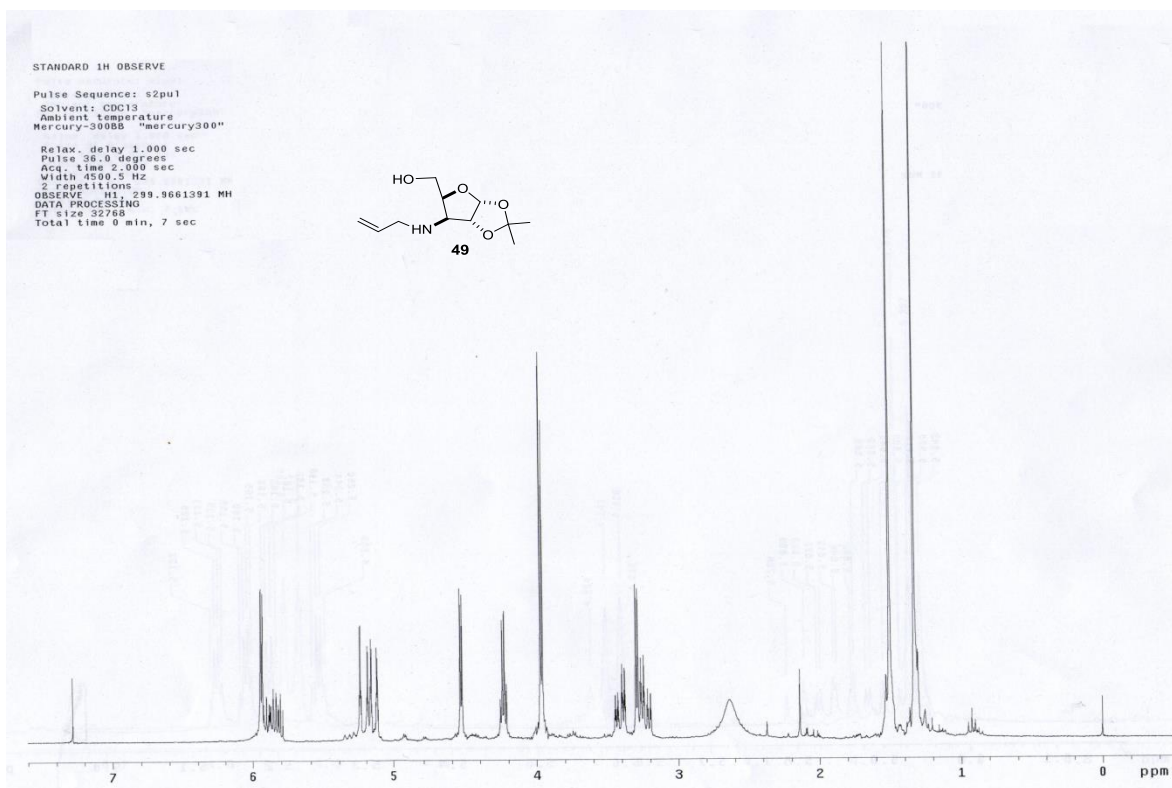
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de alcohol. **44**



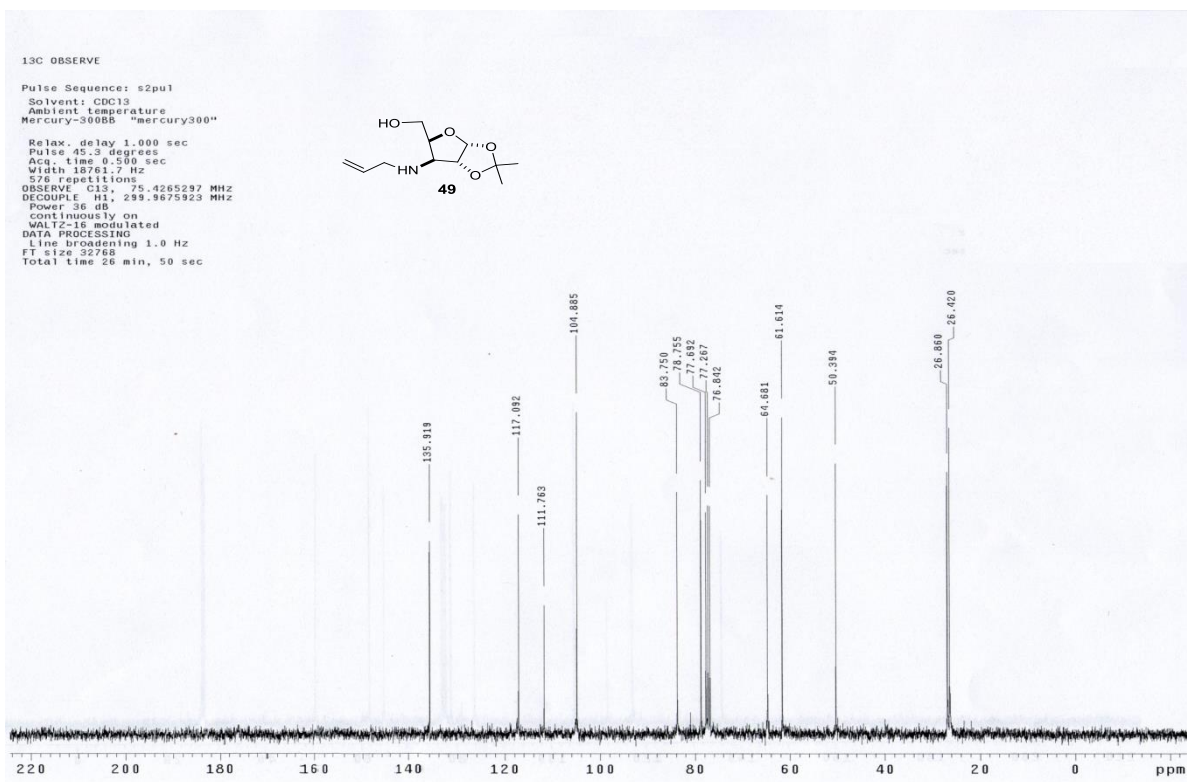
Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de (*S*)-alilamina. **48**



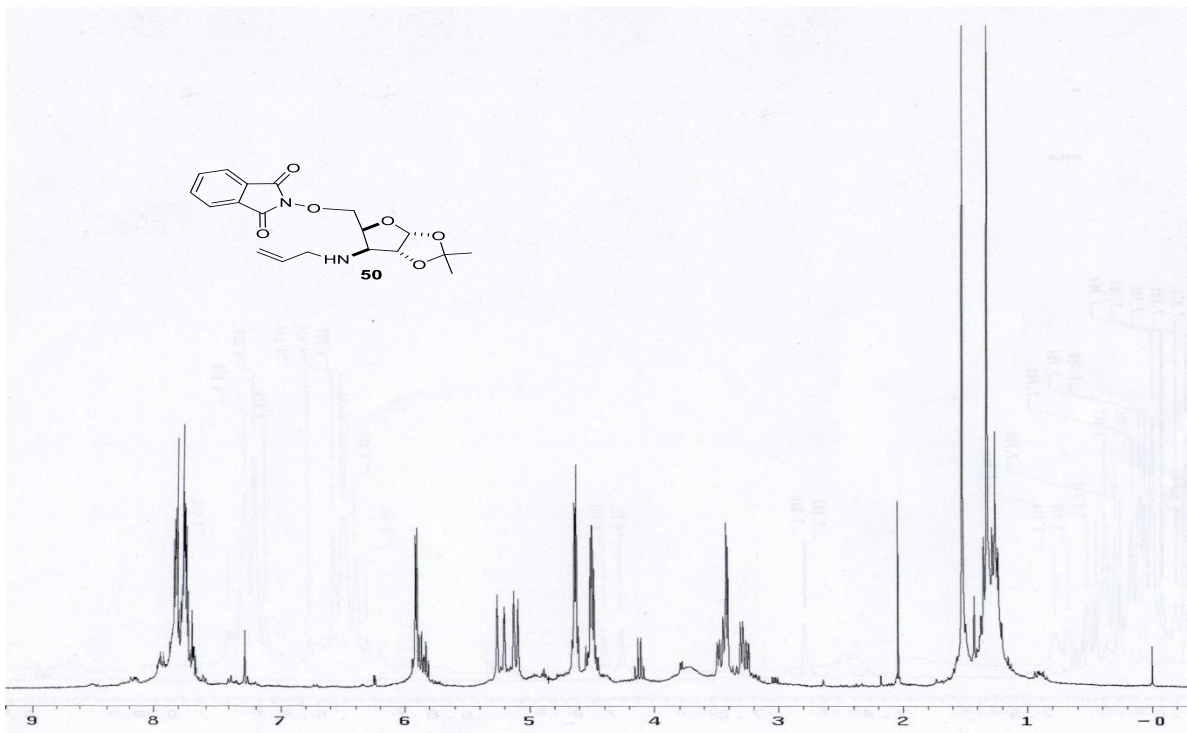
Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de (S)-alilamina. **48**



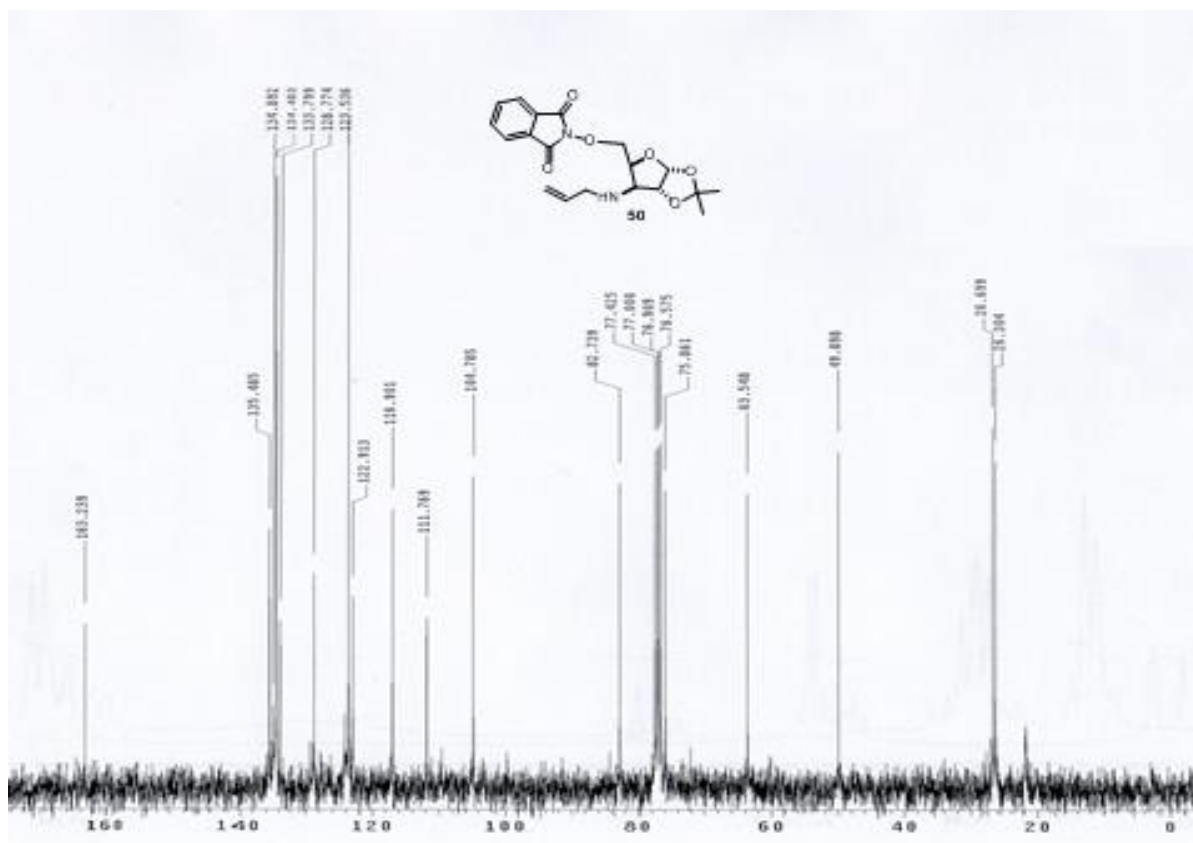
Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de alilaminoalcohol. **49**



Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de alilaminoalcohol. **49**



Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de 5-O-ftalimido. **50**



Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de 5-O-ftalimido-50

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Rudd, M. T.; McCauley, J. A.; Butcher, J. W.; Romano, J. J.; McIntyre, C. J.; Nguyen, K. T.; Gilbert, K. F.; Bush, K.J.; Holloway, M. K.; Swestock, J.; Wan, B. L.; Carroll, S. S.; DiMuzio J. M, Graham D. J, Ludmerer S. W, Stahlhut M. W, Fandozzi C. M, Trainor N, Olsen, D. B.; Vacca, J. P.; Liverton, N. *J. ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, 2(3), 207-12.
- ² Gardiner, R. A.; Rinehart, K. L.; Snyder, J. J.; Broquist, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5639–5640.
- ³ Hohenschutz, L. D.; Bell, E. A.; Jewess, P. J.; Leworthy, D. P.; Pryce, R. J.; Arnold, E.; Clardy, J. *Phytochemistry* **1981**, 20, 811–814.
- ⁴ Kakinuma, K.; Otake, N.; Yonehara, H. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 13, 2509–2512.
- ⁵ (a) Benz, V. F.; Knusel, F.; Nuesch, J.; Treichler, H.; Voser, W.; Nyfeler, R.; Keller-Schierlein, W. *Helv. Chim. Acta* **1974**, 57, 2459. (b) Traber, V. R.; Keller-Juslen, C.; Loosli, H.-R.; Kuhn, M.; Wartburg, A. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 1252.
- ⁶ Okino, T.; Qi, S.; Matsuda, H.; Murakami, M.; Yamaguchi, K. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 158.
- ⁷ (a) Ko, C. Y.; Johnson, L. D.; Priest, R. E. *Biochim. Biophys. Acta. (BBA) Estructura de proteínas.* **1979**, 581, 252; Para ver las revisiones de las hidroxiprolinas: (b) Auger, A. B.; Witkop, B. *Chem. Rev.* **1966**, 66, 47; (c) Adams, E.; Frank, L. *Annu. Rev. Biochem.* **1980**, 49, 1005; (d) Mauger, A. B. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 1205; (e) El-Ashry, E.-S. H.; Nemr, A. E. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 2265.
- ⁸ (a) Hoerrmann, W. Get. Offen., DE **1986**, 619, 3538 [*Chem. Abstr.* **1986**, 105, 120768]; (b) Lubec, G. (Merckle G.m.b.H), EP **1989**, 307, 390 [*Chem. Abstr.* **1990**, 112, 215194].
- ⁹ Tschesche, R.; Samuel, T.D.; Uhlendorf, J.; Fehlhaber, H.W. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 3106-3114.
- ¹⁰ Sheeban, J. C.; Mannia, D.; Nakamura, S.; Stock, J. A.; Maeda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 462-470.

- ¹¹ a) Fleet, G.W. J.; Son, J. C. *Tetrahedron* **1998**, *44*, 2637-2647. b) Fleet, G.W. J.; Witty, D. R. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 119-136. c) Sardina, F. J.; Rapoport, H. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1825-1872.
- ¹² a) Ohfuné, Y.; Nishio, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4133-4136. b) Mulzer, J.; Meier, A.; Buschmann, J.; Luger, P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 566-572.
- ¹³ N. Langlois, F. Rakotonradany *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2437-2448.
- ¹⁴ Evans, D. A.; Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7151-7157.
- ¹⁵ Kalamkar, N. B.; Kasture, V. M.; Dhavale, D. D. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 6745-6747.
- ¹⁶ Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, *22*, 757.
- ¹⁷ Barton, D. H. R. *Pure Appl. Chem.* **1968**, *16*, 1.
- ¹⁸ Mihailovic, M. L.; Cekovic, Z. *Synthesis* **1970**, 209.
- ¹⁹ Surzur, J.-M.; Bertrand, M.P.; Nougier, R. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 4197.
- ²⁰ a) Johns, A.; Murphy, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 837. b) Hartung, J.; Gallou, F. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6706.
- ²¹ a) Cekovic, Z.; Green, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3000. b) Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M.; Smith, L. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 1159. c) Cekovic, Z.; Ilijev, D. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1441.
- ²² Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4076.
- ²³ a) Kochi, J. Free Radicals. In Free Radicals; Kochi, J. Ed.; Wiley: New York, 1973; Vol. 2, Chapter 24. b) Beckwith, A. L. J.; Ingold, K. U. In Rearrangements in Ground and Excited States; de Mayo, P. Ed.; Academic: New York, 1980.
- ²⁴ Kim, S.; Lee, T. A.; Song, Y. *Synlett* **1998**, 471.
- ²⁵ Lucarini, M.; Ferroni, F.; Pedulli, G. F.; Gardi, S.; Lazzari, D.; Schlingloff, G.; Sala, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5331.

- ²⁶ Togo, H.; Muraki, T.; Hoshina, Y.; Yamaguchi, K., Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1997**, 787.
- ²⁷ Martin, A.; Salazar, J. A.; Suarez, E. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3999.
- ²⁸ Hernandez-Garcia, L.; Quintero, L.; Sanchez, M.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8196-8201.
- ²⁹ Perrin, D; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals* 3rd Ed. Pergamon Press, 1989.