



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla  
Licenciatura en Ciencias Químicas

Facultad de Ciencias Químicas e  
Instituto de ciencias

“Síntesis formal de la 8,9-didesoxineodisiherbaina (**MSVIII-19**)”

Tesis presentada para obtener el título de Licenciatura en Ciencias Químicas

Presenta: **Aarón Colomoxcatl Cruz**

Directores:

Dra. Rosa Luisa Meza León

Dr. Fernando Sartillo Piscil

Febrero del 2016

El presente trabajo se realizó en el laboratorio de síntesis orgánica del centro de investigación de la facultad de ciencias químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección del Dr. Fernando Sartillo Piscil y la Dra. Leticia Quintero Cortés, bajo la supervisión de la Dra. Alma Sánchez Eleuterio y la Dra. Virginia Maricela Mastranzo Corona, contando con el apoyo económico de CONACYT.

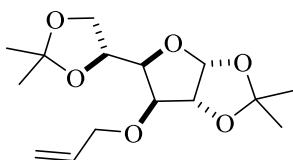
Número de beca: 22334

Proyecto: 179074

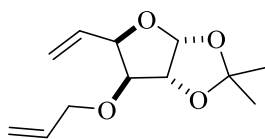
## **ÍNDICE**

<i>Índice de compuestos</i> .....	4
<i>Abreviaturas</i> .....	5
<i>INTRODUCCIÓN</i> .....	6
<i>ANTECEDENTES</i> .....	8
<i>OBJETIVOS</i> .....	18
<i>Objetivo general</i> .....	18
<i>Objetivos particulares</i> .....	18
<i>DISCUSIÓN DE RESULTADOS</i> .....	20
<i>CONCLUSIÓN</i> .....	36
<i>SECCIÓN EXPERIMENTAL</i> .....	37
<i>ESPECTROS</i> .....	57
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	64

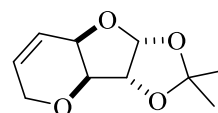
*Índice de compuestos*



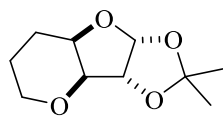
**67**



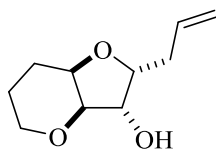
**66**



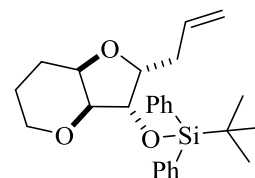
**71**



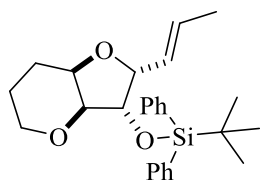
**65**



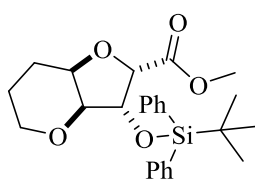
**64**



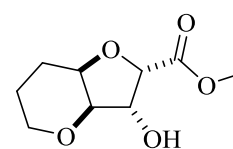
**74**



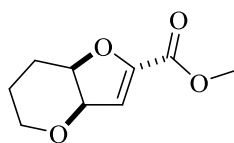
**75**



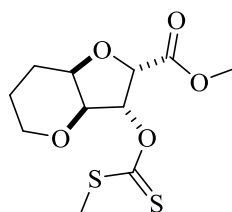
**79**



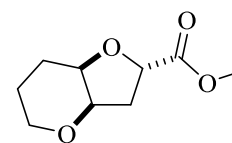
**63**



**81**



**82**



**62**

## *Abreviaturas*

ABCN	<i>1,1-Azo-bis-ciclohexilcarbonitrilo</i>
CDCl <sub>3</sub>	<i>Cloroformo deuterado</i>
<i>J</i>	<i>Constante de acoplamiento</i>
CCF	<i>Cromatografía de capa fina</i>
DAG	<i>Diacetona-D-glucosa</i>
TBAF	<i>Fluoruro de tetrabutil amonio</i>
Hz	<i>Hertz</i>
mL	<i>Mililitros</i>
NMO	<i>4-N-metilmorfolina</i>
ppm	<i>Partes por millón</i>
RMN	<i>Resonancia Magnética Nuclear</i>
RMN <sup>13</sup> C	<i>Resonancia Magnética Nuclear de carbono</i>
RMN <sup>1</sup> H	<i>Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno</i>
THF	<i>Tetrahidrofurano</i>
<i>ter</i> -BuOK	<i>ter-butóxido de potasio</i>
<i>ter</i> -BuOH	<i>ter-butanol</i>

## *INTRODUCCIÓN*

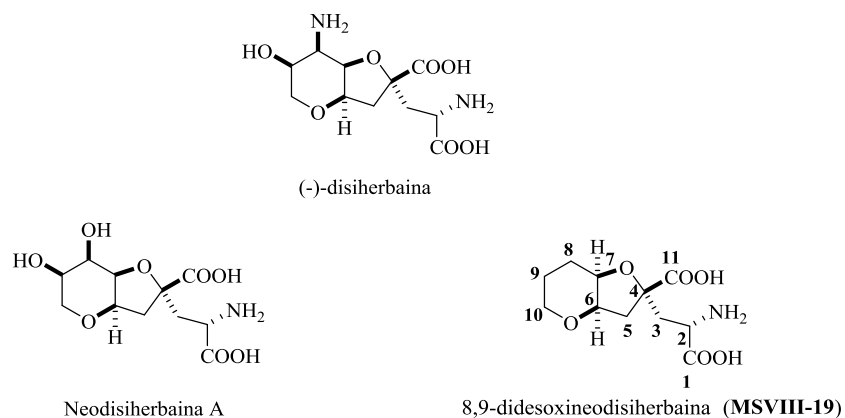
Los compuestos heterocíclicos son compuestos orgánicos en los que uno o más átomos del anillo han sido remplazados por un átomo diferente de carbono (heteroátomo); usualmente nitrógeno, oxígeno o azufre. Estos compuestos tienen un rango extenso de aplicaciones pero son particularmente interesantes en la química medicinal debido a que muchos de ellos poseen actividad biológica y se emplean en la síntesis de principios activos para la preparación de fármacos. Estos compuestos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza son producidos por un gran número de organismos tales como plantas, hongos, bacterias, anfibios, insectos, aves y mamíferos.

La búsqueda de compuestos orgánicos con actividad biológica en organismos marinos se realiza principalmente en corales, estrellas y esponjas; y se les considera como una fuente valiosa de compuestos bioactivos; por ejemplo, muchos tipos importantes de los metabolitos secundarios neurotóxicos; tales como la (-)-disiherbaina, provienen de organismos marinos.<sup>1</sup>

La (-)-disiherbaina y su análogo, la Neodisiherbaina A, son aminoácidos que se aislaron de la esponja marina *Dysidea herbácea*, por Sakai y colaboradores.<sup>1</sup> Ambos compuestos poseen una potente actividad convulsiva y son potentes neurotoxinas que parecen funcionar como agonistas de los receptores ionotrópicos de glutamato.<sup>2</sup> Los receptores de glutamato juegan un papel central en el sistema nervioso central de los mamíferos, no sólo como transmisores excitatorios sino también en funciones cerebrales complejas tales como el aprendizaje y la memoria.

La estructura molecular de la (-)-disiherbaina consiste en un bicyclo fusionado *cis*-pirano-furano que contiene al ácido glutámico como subestructura. La Neodisiherbaina A difiere de la (-)-disiherbaina en el grupo funcional en C8. Los estudios químicos posteriores que se requirieron para descubrir la relación estructura-actividad de la (-)-disiherbaina, condujeron a la síntesis del análogo **MSVIII-19**, que carece de grupos funcionales en C8 y C9, y que ayudó a entender que la interacción entre los grupos funcionales C8 y C9 y el sitio activo es el que confiere selectividad y especificidad a las toxinas marinas (**Figura 1**).

**Figura 1**  $\alpha$ -Aminoácidos con un importante interés biológico



La (-)-disiherbaina puede convertirse en un compuesto que conduce al desarrollo de agonistas o antagonistas selectivos y poderosos de receptores de glutamato; sin embargo, su abastecimiento de fuentes naturales es limitado, por lo tanto se hizo necesario llevar a cabo la síntesis total de la (-)-disiherbaina y de sus análogos para realizar otros estudios fisiológicos.

## *ANTECEDENTES*

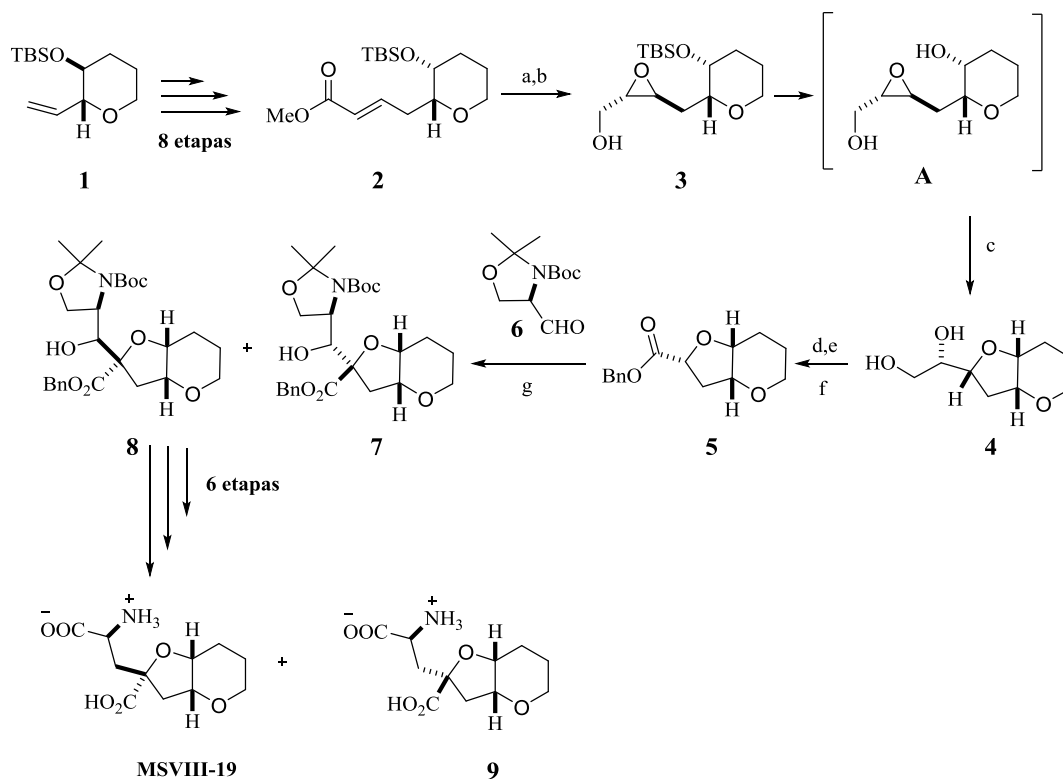
Debido a su actividad biológica diferentes grupos de investigación se han dado a la tarea de sintetizar mediante varios protocolos sintéticos la (-)-disiherbaina y la Neodisiherbaina A, así como también su análogo sintético la 8,9-didesoxineodisiherbaina (**MSVIII-19**).

En el año de 1999, el grupo de investigación de Tachibana<sup>3</sup> reportó la primera síntesis total de la 8,9-didesoxineodisiherbaina, sin embargo, esta metodología empleada no fue diastereoselectiva y la obtención del producto natural involucra más de 15 etapas.

En este protocolo sintético la construcción de biciclo *cis*-pirano-furano **4** se realizó a través de una reacción de ciclación *5-exo-tet* selectiva del epóxido **A**, el cual se preparó al someter el compuesto **2** a una reducción y a una reacción de epoxidación asimétrica de Sharpless, empleando como auxiliar quiral el (+)-dietil tartrato. La desprotección del alcohol **3** generó **A**, el cual experimentó la reacción de ciclación *5-exo-tet* promovida por SiO<sub>2</sub>, formando de esta manera el biciclo fusionado **4**. Otra de las reacciones claves fue, la incorporación de la funcionalidad aminoácida que se obtiene mediante una condensación del enolato del derivado **5** y el aldehído **6**, generando los aminoalcoholes protegidos **7** y **8**. Una serie de etapas subsecuentes condujeron a la síntesis de la 8,9-didesoxineodisiherbaina (**MSVIII-19**) y de su diastereoisómero **9** (**Esquema 1**).



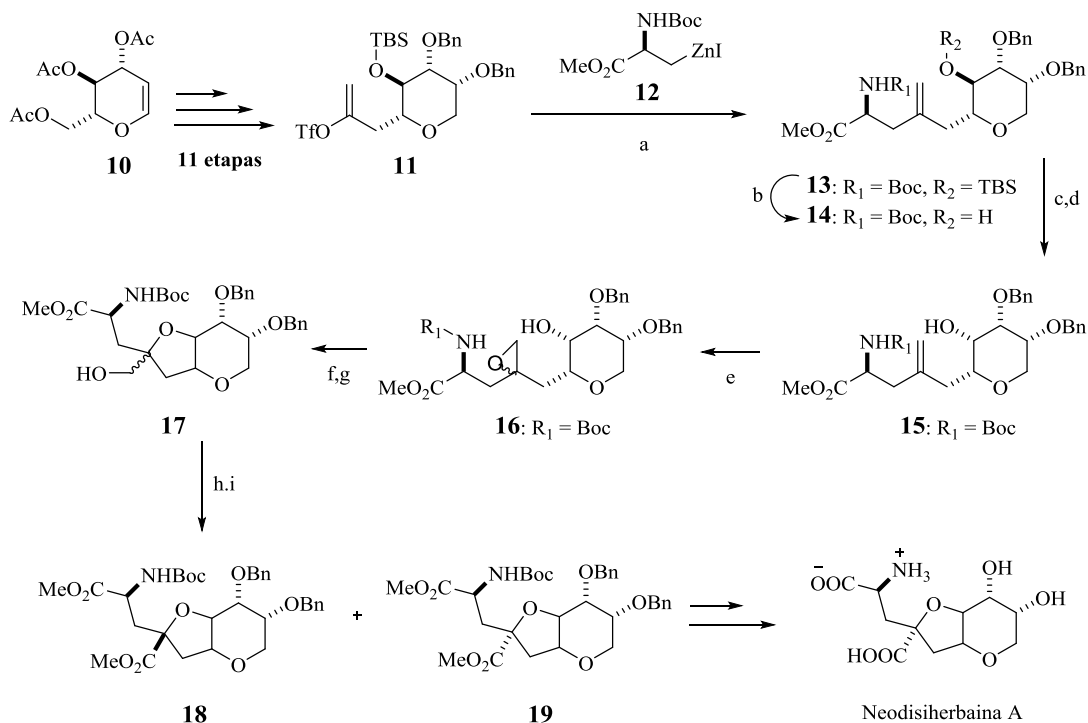
**Esquema 1: Metodología sintética de Tachibana para la obtención de la MSVIII-19**



a) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; b) *t*-BuOOH, Ti(O-*i*-Pr)<sub>4</sub>, (+)-diethyl tartrato, malla molecular de 4A, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -20 °C, 80%; c) *n*-Bu<sub>4</sub>NF, THF, 85%; d) NaIO<sub>4</sub>, THF-H<sub>2</sub>O; e) NaClO<sub>2</sub>, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 2-metil-2-buteno, *t*-BuOH, 75% (2 etapas); f) *i*-PrNHC(OBn)=*Ni*-Pr, PhCH<sub>3</sub>, 94%; g) LDA, THF, -78 °C.

En el año 2001 el grupo de investigación de Sakai aisló, caracterizó y sintetizó la Neodisiherbaina A. Este grupo de trabajo concibió que la Neodisiherbaina A<sup>4</sup> podría sintetizarse mediante una reacción de acoplamiento cruzado del organozinc **12** y el triflato de vinilo **11**, el cual se preparó en 11 etapas a partir de **10**. La construcción del sistema bicíclico *cis*-pirano-furano se llevó a cabo vía una reacción de ciclación *5-exo-tet* de la mezcla inseparable de los epóxidos diastereoisómeros **16** dando el compuesto bicíclico **17**. Una serie de etapas subsecuentes condujeron la obtención de la Neodisiherbaina A (Esquema 2).

**Esquema 2: Metodología sintética de Sakai para la obtención de la (-)-Neodisiherbaina A**

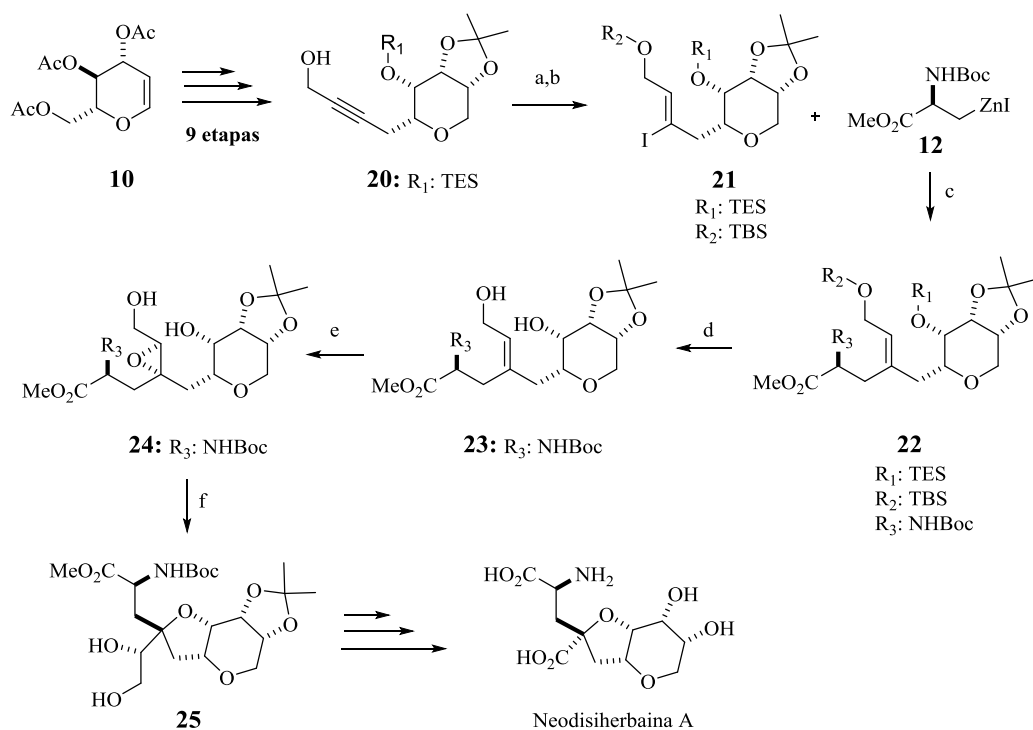


a) PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, THF - DMA, 60 °C, 52%; b) *n*-Bu<sub>4</sub>NF, THF, ta. 83%; c) peryodiano de Dess-Martin, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta.; d) NaBH<sub>4</sub>, THF-MeOH, -78 °C, 84%; e) *m*CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - pH 7.0 buffer de fosfato, ta. 88%; f) CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta.; g) 1 NaOH, THF, ta. 46%; h) TPAP, NMO, malla molecular 4 A, CH<sub>3</sub>CN, ta.; i) TMSCHN<sub>2</sub>, MeOH, ta. **18**: 43% **19**: 24%

En el año de 2006 el grupo de Takahashi<sup>5</sup> llevó a cabo la variante estereoselectiva de la síntesis de la Neodisiherbaina A propuesta por Sakai. Al igual que Sakai, Takahashi llevó a cabo la incorporación del fragmento aminoácido a través de una reacción de acoplamiento cruzado del compuesto organozinc **12** y un yodoalqueno (en este caso el (*Z*)-yodoalqueno **21**) generando el compuesto **22** que es un precursor sintético del alcohol alílico **23**. Takahashi concibió el compuesto **23** como el intermediario sintético clave para su propuesta sintética diastereoselectiva, ya que posee el esqueleto carbonado completo de la Neodisiherbaina A y eventualmente permitiría construir el bicyclo *cis*-pirano-furano con la correcta estereoquímica en C4. Se llevó a cabo la epoxidación catalítica asimétrica de Katsiki-Sharpless utilizando *L*-tartrato de diisopropilo como auxiliar quiral, obteniendo el

epóxido **24** con una casi completa diastereoselectividad (> 98%). La reacción de ciclación *5-exo-tet* del epóxido **24** se llevó a cabo empleando *p*-toluensulfonato de piridinio (TPPS, por sus siglas en inglés), obteniendo así el diol vecinal **25** y eventualmente la Neodisiherbaina A (**Esquema 3**).

**Esquema 3: Metodología sintética de Takahashi para la obtención de la Neodisiherbaina A**

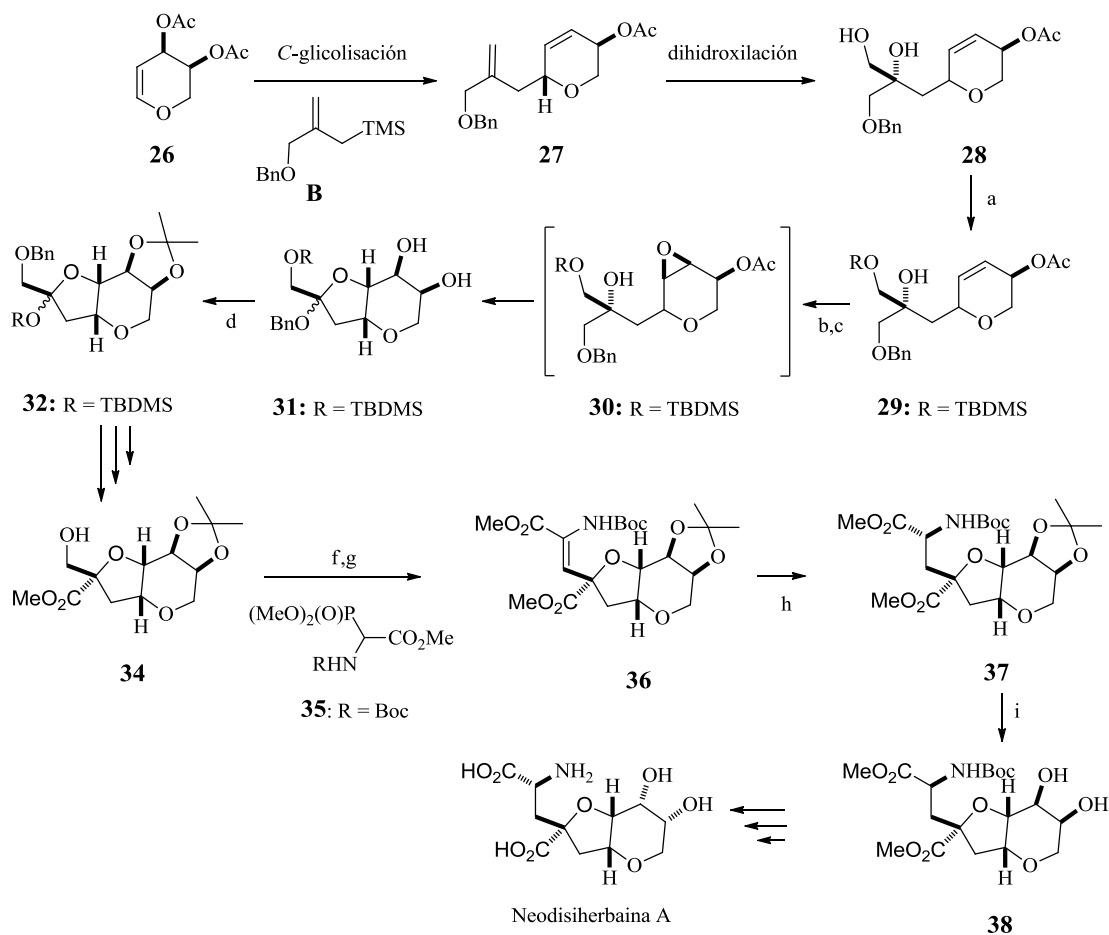


a) Red-Al, Et<sub>2</sub>O, I<sub>2</sub>; b) *t*-Bu(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiCl, Imidazol, DMF, 76%; c) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PbH-HMPA-DMA, 80%; d) TBAF, AcOH, THF; e) (+)-*L*-tartrato de diisopropilo, Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Tamiz molecular de 4A, -35 °C; f) PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Sasaki y colaboradores,<sup>6</sup> desarrollaron la síntesis total de la Neodisiherbaina A mediante la *C*-glicosilación estereoselectiva del compuesto **26** con el alilsilano **B**. Este grupo de investigación concibió que el compuesto **36** serviría no sólo en la síntesis de la Neodisiherbaina sino también en la síntesis de la **MSVIII-19** (**Esquema 4**) y otros cinco análogos.

La construcción del bicyclo *cis*-pirano-furano **31** se llevó a cabo a través de una reacción de apertura del anillo oxiránico intramolecular promovida por SiO<sub>2</sub> sobre el epóxido **30**. La hidrogenación catalítica asimétrica del enamido éster **36** se presenta como otras de las reacciones claves en esta síntesis, ya que permitió reducir el número de reacciones para insertar el grupo amino en C2. El enamido éster **36** se preparó mediante la oxidación del alcohol **34** seguida de la olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons empleando la fosfina **35** (Esquema 4).

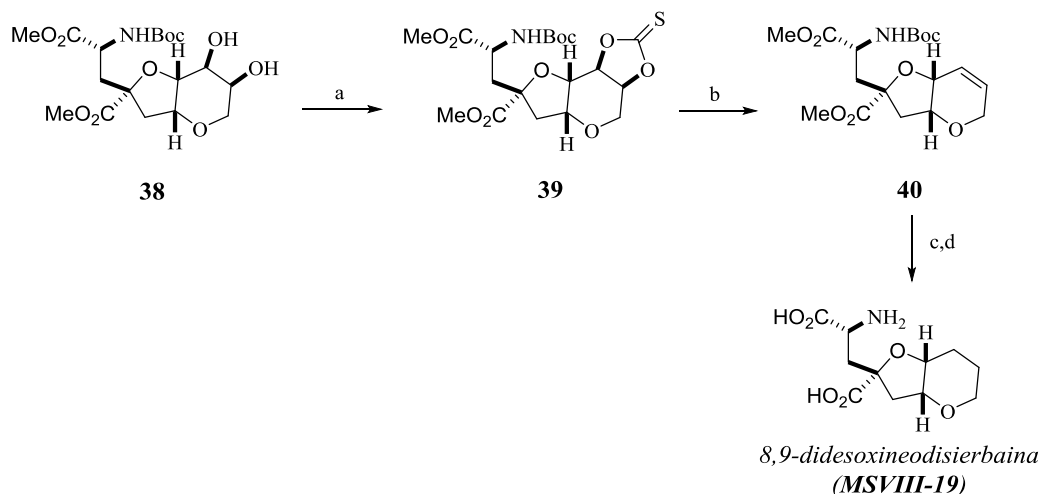
**Esquema 4: Metodología sintética de Sasaki para la obtención de la Neodisiherbaina A**



a) TBDMSTf, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 85%; b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, ta, 95%; c) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pH 7 fosfato buffer 0 °C a ta, 89%; d) Me<sub>2</sub>(COMe)<sub>2</sub>, CSA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0 °C 85%; e) H<sub>2</sub>, Pd/C, hexano, ta, (31a 75%), (31b 20%); f) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C a ta.; g) Tetrametilguanidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 81%; h) H<sub>2</sub>[Rh(I)(COD)(S,S)-Et-DuPHOS]<sup>+</sup>OTf; i) DDQ, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 55 °C, 80%.

Para sintetizar la 8,9-didesoxineodisierbaina se llevó a cabo una desoxigenación reductiva del tiocarbonato **39** para la formación del alqueno **40**. Finalmente la hidrogenación del doble enlace produjo la **MSVIII-19** (Esquema 5).

**Esquema 5:** Metodología sintética de Sasaki para la obtención de la **MSVIII-19**

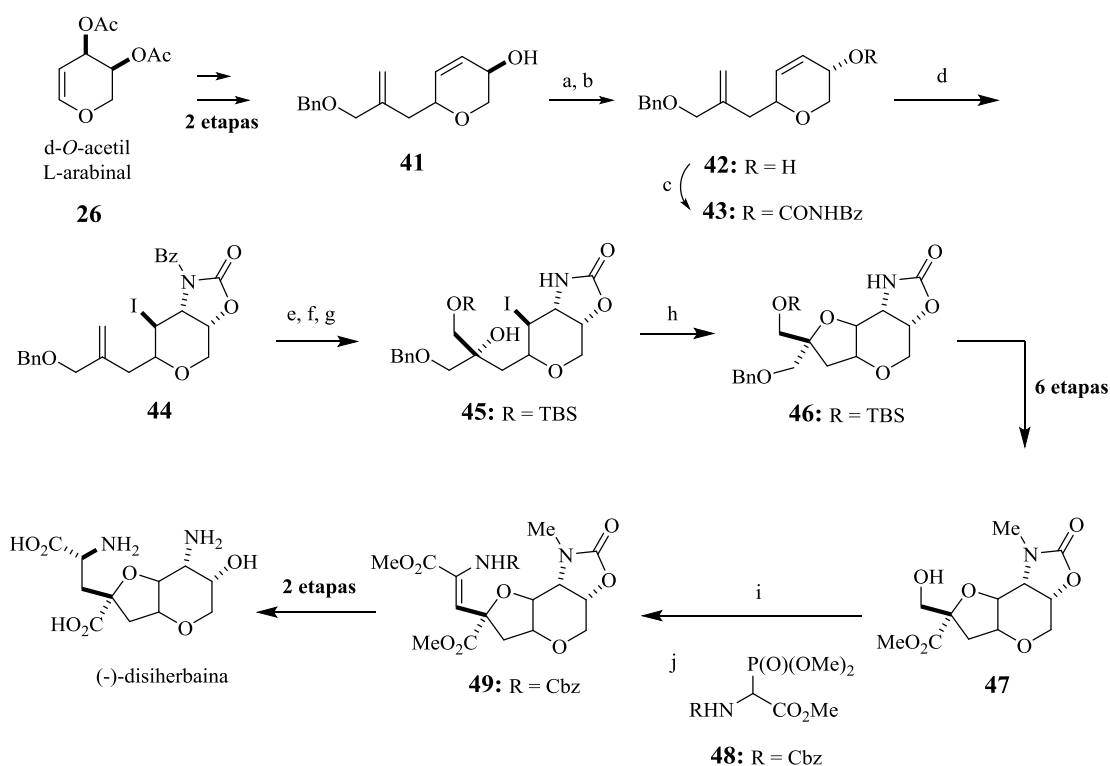


a) (imidazol)<sub>2</sub>CS, DMAP, tolueno, 70 °C, 80%; b) 1,3-dimetil-2-fenil-1,3,2-diazofosfolidina, THF, 40 °C 73%; c) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>/C, Hexano/MeOH, ta, 94%; d) HCl 6 M, 65 °C, 85%

Aplicando la misma estrategia que consiste de la C-glicosilación de la di-O-acetil-L-arabina **26** y de la hidrogenación catalítica de un amido éster, Sasaki y colaboradores<sup>7</sup> también desarrollaron la síntesis de la (-)-disierbaina, que a diferencia de la Neodisierbaina A posee un grupo amino en C-8. Para introducir este grupo funcional se llevó a cabo la yodoaminociclación del alcohol alílico **42** que condujo a la formación de la oxazolidinona **44**, la cual posee a los grupos amino e hidroxilo con la correcta estereoquímica. La N-desprotección de **44**, seguida de la dihidroxilación asimétrica de la olefina con OsO<sub>4</sub> y la protección selectiva del alcohol primario resultante con TBS produjo el precursor del biciclo *cis*-pirano-furano **45**, el cual a través de una ciclación intramolecular formó el esqueleto bicíclico **46** en un 70% de rendimiento. El fragmento del

aminoácido se construyó mediante la oxidación del alcohol primario **47**, que posteriormente se sometió a reaccionar con el fosfonato **48** empleando las condiciones de olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons, dando un 73% de rendimiento del compuesto **49**. La hidrogenación catalítica asimétrica de **49** se presenta como una reacción clave en la síntesis de la (-)-disiherbaina (**Esquema 6**).

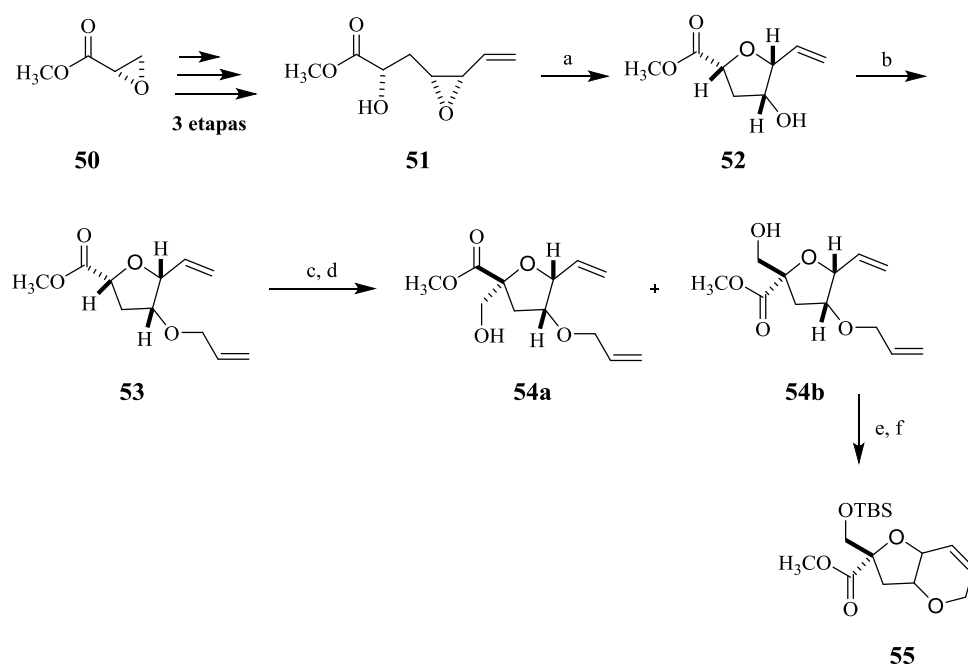
**Esquema 6:** Metodología sintética de Sasaki para la obtención de la (-)-disiherbaina



Recientemente Scott R. Gilbertson y colaboradores<sup>8</sup> reportaron la síntesis enantioselectiva de la (-)-disiherbaina. La síntesis emplea como materia prima al metil glicidato **50** ópticamente puro y comercialmente disponible, el cual se transformó en 3 etapas en el epóxido **51** de forma diastereoselectiva. La construcción del anillo de furano **52**

se realizó a través de la apertura selectiva del epóxido **51** catalizada por paladio según lo reportado por Hiram.<sup>9</sup> Posteriormente, se trató el éster **53** con LDA y formaldehído en exceso para generar el alcohol **54a** (2:1), el cual es clave para formar el fragmento del aminoácido. La construcción del bicyclo *cis*-pirano-furano se realizó a través de una reacción de metátesis de cierre de anillo del dieno **54a** empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación, produciendo el alqueno **55** en buenos rendimientos (**Esquema 7**).

**Esquema 7:** Metodología de Scott R. Gilbertson para la obtención del bicyclo fusionado

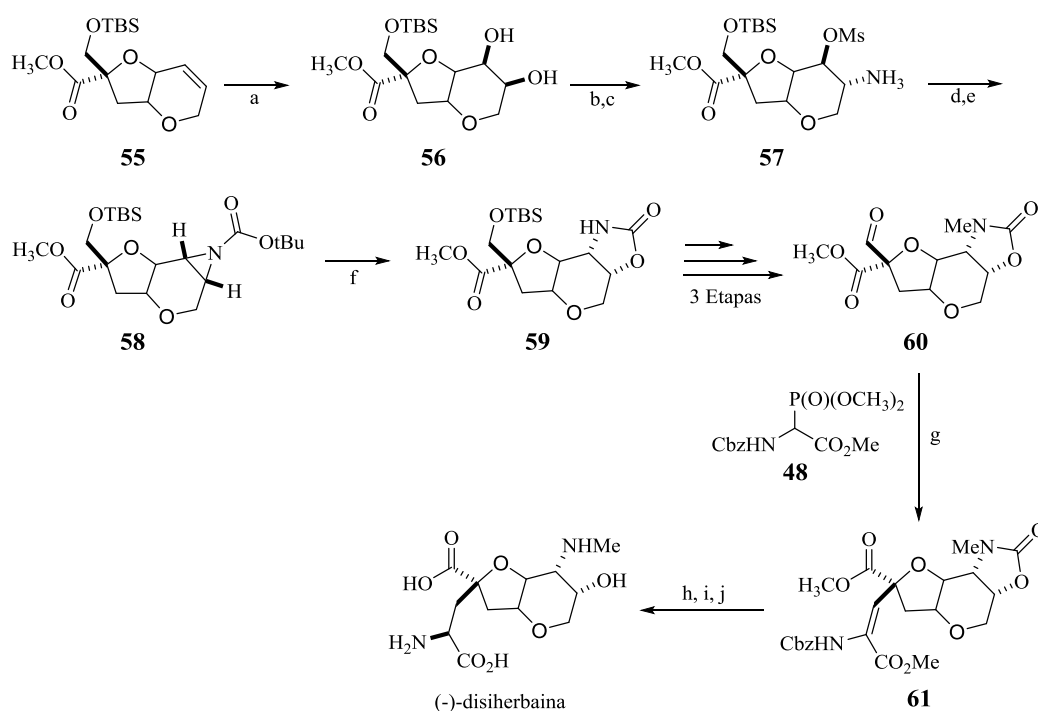


a) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta. 1 h, 71%; b) Ag<sub>2</sub>O, bromuro de alilo, Tolueno, 60 °C, 6 h, 9%; c) LDA, THF, -78 °C; d) H<sub>2</sub>CO(exceso), THF, -78 °C, 30 min.; e) Grubbs II, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo, 4 h, 95%; f) TBSCl, NEt<sub>3</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 85%

La introducción del aminoalcohol al alqueno **55** se llevó a cabo a través de la dihidroxilación del doble enlace, seguida de la mesilación y de la sustitución nucleofílica con el ión azida en C-9, lo que produjo la correspondiente azirina **58**. La reacción del carbamato derivado de **58** con triflato de cobre dio lugar a la formación de la oxazolidinona

y; por lo tanto, a la incorporación de ambos grupos amino e hidroxilo en C-8 y C-9 respectivamente, de forma eficiente, obteniendo el compuesto **59**. El fragmento del aminoácido se construyó empleando la estrategia de Sasaki,<sup>6</sup> que consiste en la hidrogenación catalítica asimétrica de un enamido éster proveniente de la olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons con el fosfato **48** y el aldehído **60** derivado de la oxidación del alcohol primario, proveniente del compuesto **59** (Esquema 8).

**Esquema 8:** Metodología sintética de Gilbertson para la obtención de la (-)-disiherbaina



a) OsO<sub>4</sub>, NMO, Acetona/H<sub>2</sub>O, 90%; b) Et<sub>3</sub>N, MsCl, 0 °C a ta, 70%; c) NaN<sub>3</sub>, DMF, 75 °C, 87%; d) PPh<sub>3</sub>, DIPEA, THF/H<sub>2</sub>O; e) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C a ta, 74%; f) Cu(OTf)<sub>2</sub> 10% mol, THF/DME (20:1) ta, 74%; g) Guanidina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 87%; h) H<sub>2</sub>, EtOH, t.a. 3 d, 91%; i) NaOH 40%, MeOH, 45 °C, 17h; j) H<sup>+</sup> de intercambio iónico, rendimientos cuantitativos

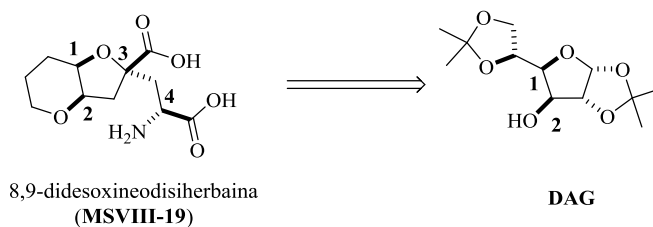


Teniendo en cuenta la importante actividad biológica que presenta la 8,9-didesoxineodisiherbaina (**MSVIII-19**) y su complejidad estructural, en nuestro grupo de investigación se planteó una nueva metodología sintética para la síntesis formal de este producto natural.

## OBJETIVOS

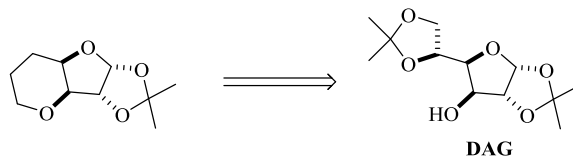
### Objetivo general

Realizar la síntesis formal de la 8,9-didesoxineodisiherbaina (**MSVIII-19**), utilizando como materia prima y fuente de quiralidad a la Diacetona-*D*-glucosa (**DAG**), cuya estructura nos proporcionará 2 de los 4 centros quirales presentes en este producto natural.



### Objetivos particulares

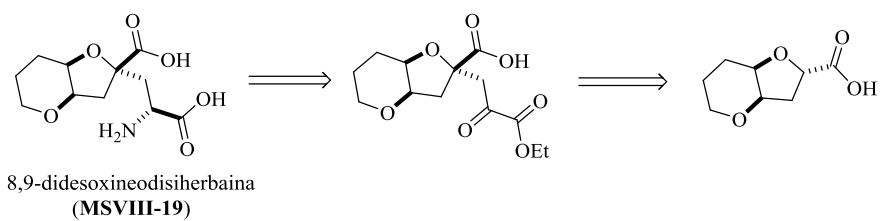
- ❖ Llevar a cabo la síntesis del bicyclo *cis*-pirano-furano en menos de 5 etapas



- ❖ Introducir estereoselectivamente la funcionalidad alílica a través de una sustitución nucleofílica en la posición anomérica utilizando el aliltrimetilsilano como agente nucleofílico.



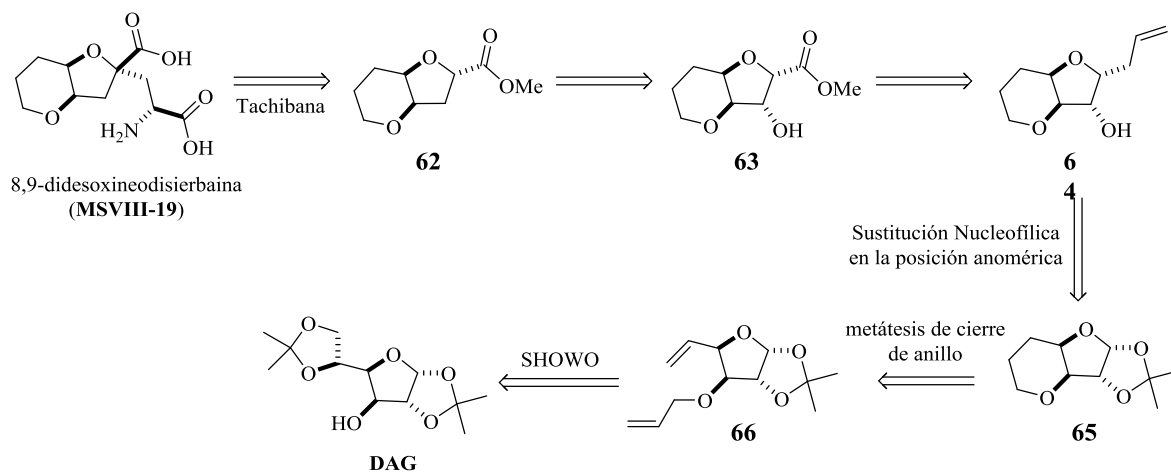
- ❖ Llevar a cabo la formación del centro cuaternario mediante una reacción de alquilación.



## DISCUSIÓN DE RESULTADOS

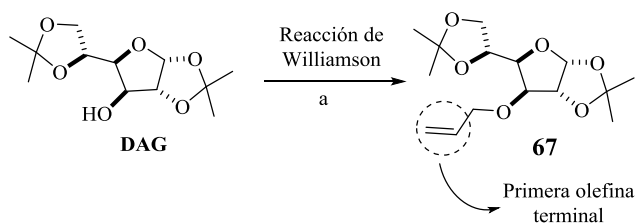
El análisis retrosintético de la 8,9-didesoxineodisierbaina (**MSVIII-19**) se describe en el **Esquema 9**. Nuestro grupo de trabajo concibió que la **MSVIII-19** se podría preparar a partir de la  $\alpha$ -alquilación del éster **62**,<sup>3</sup> mismo que se obtendría de la desoxigenación del alcohol secundario **63**. La introducción de la funcionalidad del éster se llevaría a cabo a través de la sustitución nucleofílica diastereoselectiva en la posición anomérica del derivado de la **DAG**. Finalmente, la reacción de metátesis de cierre de anillo (*Ring Closing Metathesis: RCM*) para la formación del heterociclo de seis miembros se presenta como una reacción clave en esta propuesta sintética porque permitiría la construcción del bicyclo fusionado *cis*-pirano-furano en el menor número de pasos y con la estereoquímica deseada proveniente del carbohidrato.

**Esquema 9:** Plan retrosintético para la síntesis de la 8,9-didesoxineodisierbaina (**MSVIII-19**)



Se partió de la **DAG** como materia prima, sometiéndola primero a una reacción de Williamson empleando como base el hidruro de sodio y como haloalcano el yoduro de alilo para la obtención del compuesto alílico **67** en un 95% de rendimiento (**Esquema 10**).

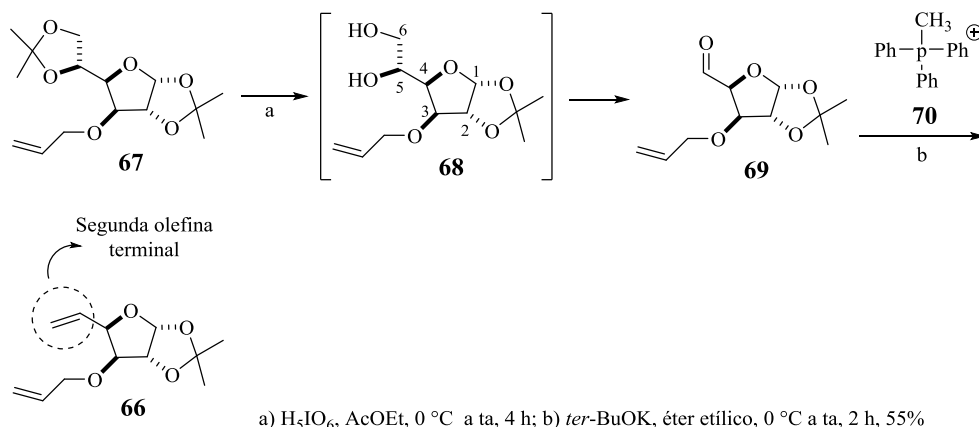
**Esquema 10: Obtención de la primera olefina terminal 67**



a) NaH, Yoduro de alilo, THF, 0-25 °C, 4 h, 95%

Posteriormente, para preparar el dieno **66** se empleó la metodología **SHOWO**<sup>10</sup> (por sus siglas en inglés: **S**equential **H**ydrolysis-**O**xidation-**W**ittig **O**lefination), desarrollada por nuestro grupo de investigación en el año 2003. Esta metodología se caracteriza por el empleo del ácido peryódico que promueve la hidrólisis del cetal en C5 y C6, produciendo el correspondiente diol vecinal **68** en C5 y C6. La ruptura oxidativa del diol vecinal **68** genera el correspondiente aldehído **69**, el cual se sometió a una reacción de olefinación de Wittig con un iluro de fósforo estabilizado **70**, generando un nuevo enlace carbono-carbono y alargando la cadena alquílica, dando como producto el dieno **66** en un rendimiento del 55% (**Esquema 11**).

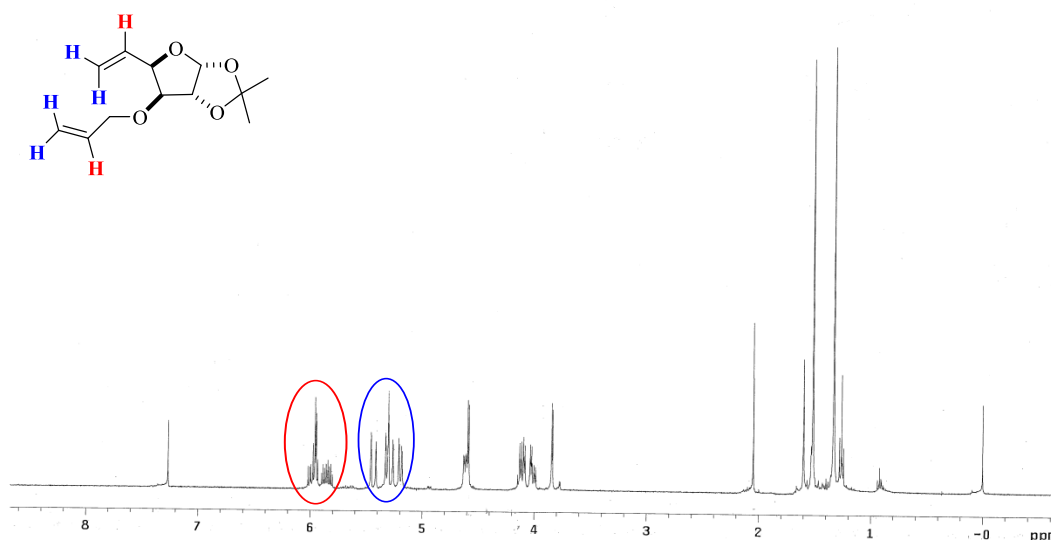
**Esquema 11: Empleo de la metodología SHOWO para la obtención del dieno 66**



a) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, AcOEt, 0 °C a ta, 4 h; b) *ter*-BuOK, éter etílico, 0 °C a ta, 2 h, 55%

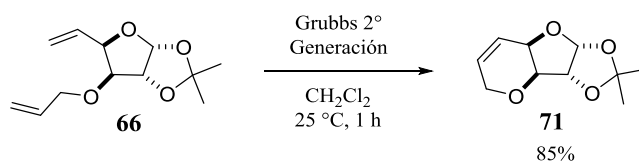
El espectro de RMN  $^1\text{H}$  confirma la obtención del compuesto **66**, mediante la observación de las señales de los hidrógenos vinílicos y alílicos que se encuentran entre 5 y 6 ppm (**Figura 2**).

*Figura 2: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 66*



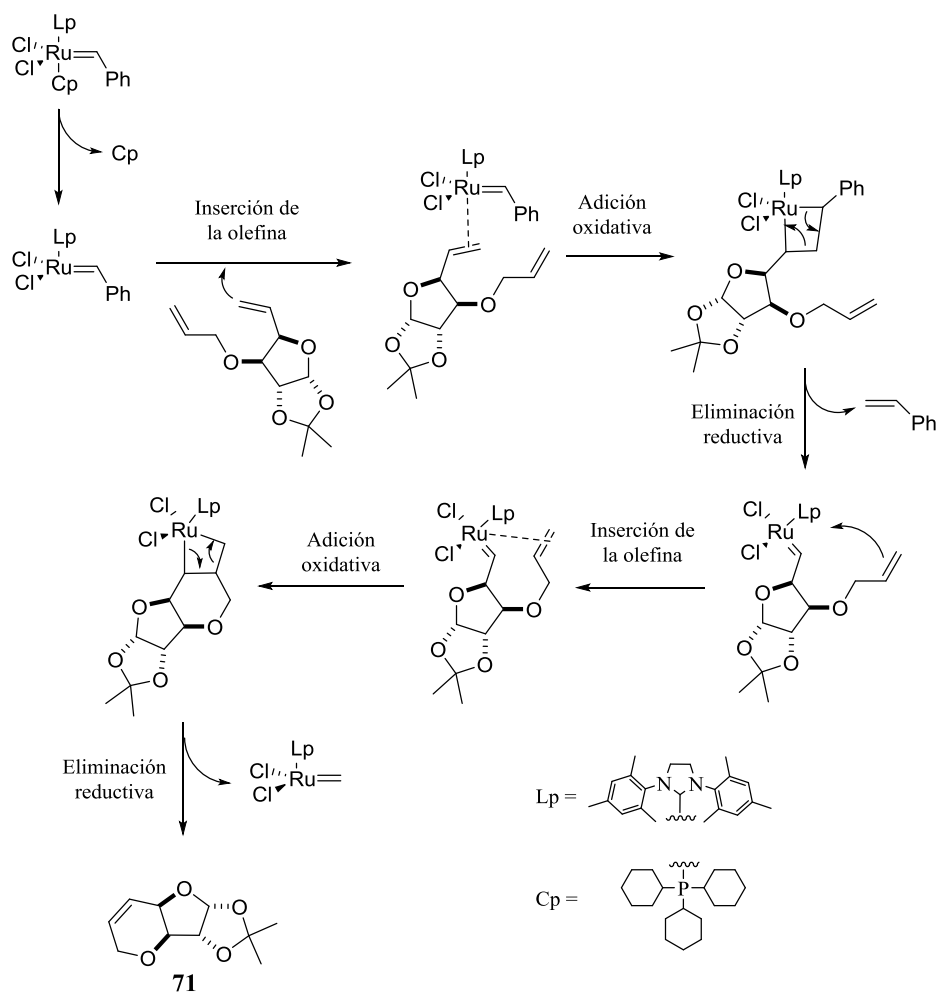
Una vez obtenido el compuesto **66**, nos enfocamos en la construcción del heterociclo de seis miembros. Para lograrlo, el dieno **66** se sometió a una reacción de metátesis de cierre de anillo (Ring Closing Metathesis: RCM) empleando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación en cantidades catalíticas, logrando obtener el dihidropirano **71** en un rendimiento del 85% (**Esquema 12**).

*Esquema 12: Construcción del heterociclo de seis miembros*



La presencia de estas dos olefinas terminales en la molécula **66** hace posible esta reacción. La primera etapa consiste en la descoordinación de un ligando del catalizador para generar una especie activa de 14 electrones, lo que favorece la coordinación de una de las olefinas terminales de la molécula **66** insertándose al centro metálico, seguida de una adición oxidativa aumentando de esta manera el estado de oxidación del metal a 16 electrones formando un metal ciclobutano, que posteriormente por medio de una eliminación reductiva ( $\beta$ -fragmentación), elimina una olefina y de esta manera una de las olefinas del dieno **66** queda introducida al centro metálico del catalizador generando un nuevo intermediario insaturado de 14 electrones catalíticamente activo. La segunda olefina terminal sigue la misma secuencia, permitiendo la construcción del heterociclo de seis miembros y con ello la formación de la olefina cíclica **71** (**Esquema 13**).

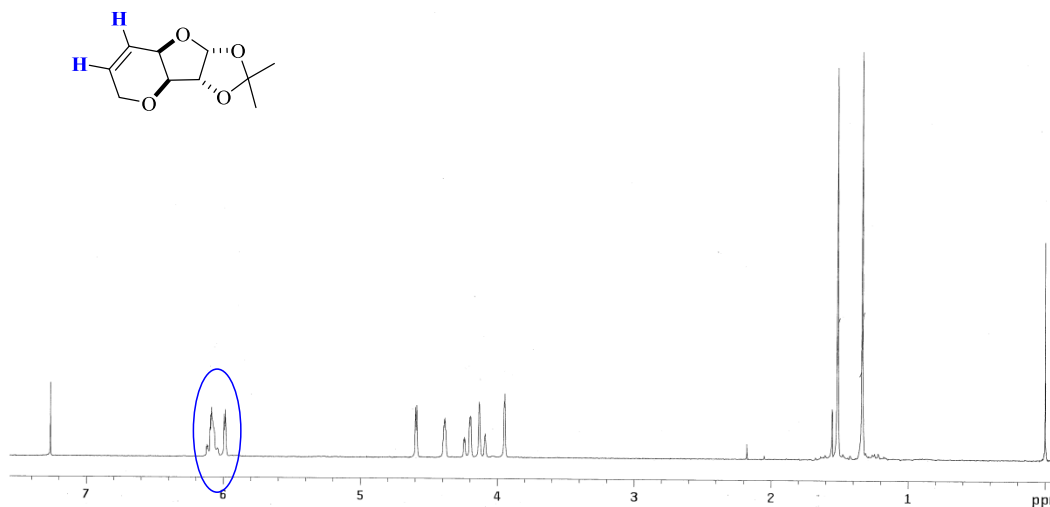
**Esquema 13: Mecanismo para la formación del olefina cíclica 71**



En el espectro de RMN de  $^1H$  se aprecia la pérdida de las múltiples señales características de los hidrógenos vinílicos del compuesto **66**, y sólo se observan las señales de los hidrógenos vinílicos del heterociclo en aproximadamente 6 ppm corroborando la formación de la olefina cíclica **71** (**Figura 3**).



**Figura 3:** Espectro de RMN<sup>1</sup>H del compuesto **71**



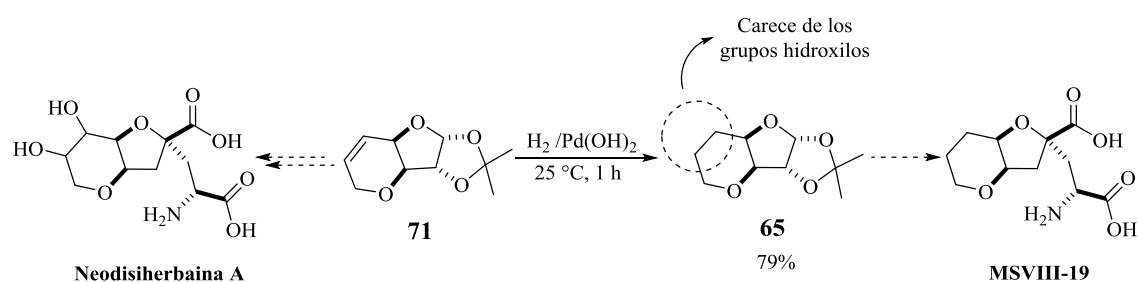
Teniendo en cuenta que en estas condiciones de reacción el heterociclo de seis miembros se obtiene en un 85% de rendimiento, nos dimos a la tarea de optimizar las condiciones de la reacción de metátesis empleando los catalizadores de Hoveyda-Grubbs de primera y segunda generación, obteniéndose el heterociclo **71** en buenos rendimientos en ambos casos (75 y 85%, respectivamente). Sin embargo, emplear el catalizador de segunda generación implica un costo elevado por su precio comercial (**Tabla 1**).

**Tabla 1:** Optimización de la reacción de metátesis

Catalizador	Equiv.	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>2° generación</b>	0.1	Temperatura ambiente	1 h	85%
<b>1° generación</b>	0.03	Reflujo	1 h	75%

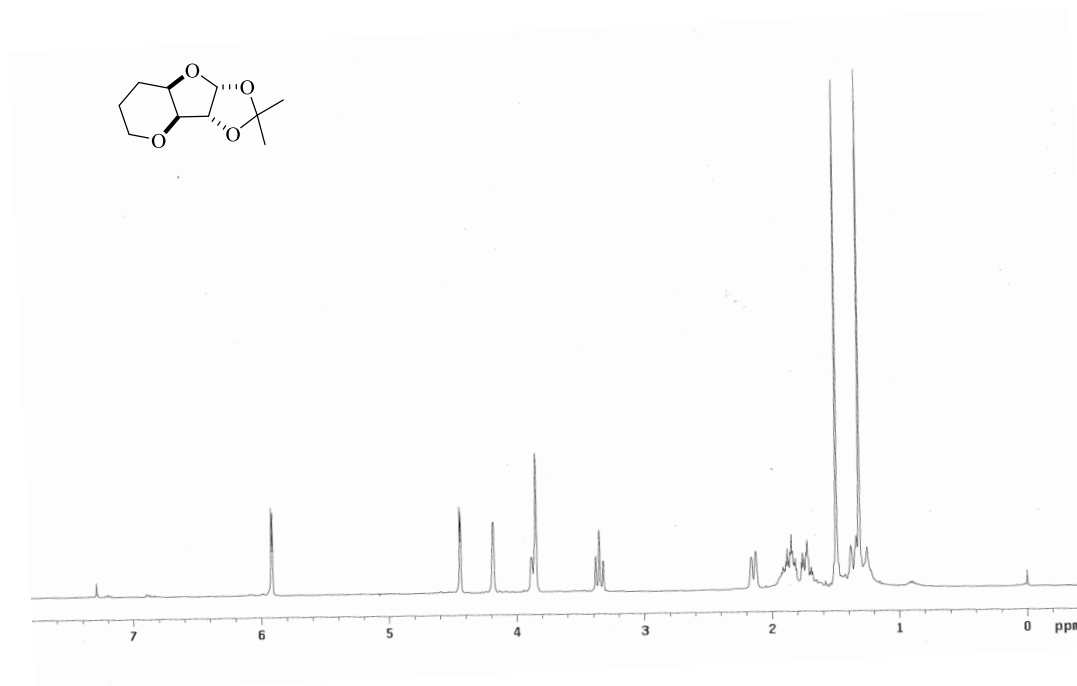
La olefina cíclica **71** se sometió a una reacción de hidrogenación empleando como catalizador el hidróxido de paladio en una atmósfera de hidrógeno molecular a temperatura ambiente, dando como producto el compuesto saturado **65**. A diferencia de la Neodisiherbaina A, su análogo la 8,9-didesoxineodisiherbaina (**MSVIII-19**) carece de los dos grupos hidroxilos en las posiciones 8 y 9 presentes en la molécula (**Esquema 14**).

*Esquema 14: Hidrogenación de la olefina cíclica 71*



En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se observa la pérdida de las señales de los hidrógenos vinílicos de la olefina cíclica **71** que se encontraban aproximadamente en  $6\text{ ppm}$ , corroborando la obtención del compuesto **65** (**Figura 4**).

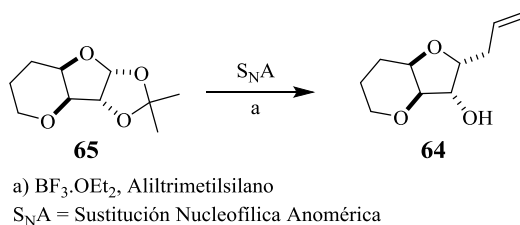
*Figura 4: Espectro de RMN<sup>1</sup>H del compuesto 65*



Cabe mencionar que la formación del heterociclo de seis miembros y la obtención del biciclo fusionado en los menores pasos posibles es uno de los objetivos claves de esta metodología sintética, lo cual se logró en tan solo 4 pasos y en buenos rendimientos.

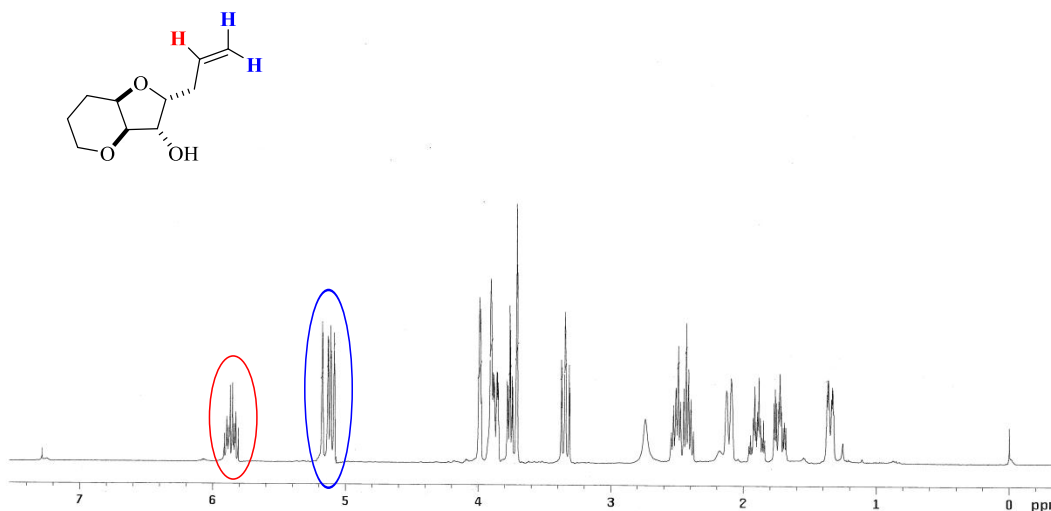
Otro de los objetivos de este plan retrosintético es la incorporación diastereoselectiva del grupo alílico en la posición anomérica de la **DAG**,<sup>11</sup> este objetivo se logró al tratar el compuesto **65** con un ácido de Lewis, empleando como agente nucleofílico el aliltrimetilsilano, obteniendo de esta manera el compuesto alilado **64** en un rendimiento del 90% (**Esquema 15**).

*Esquema 15: Incorporación del grupo alilo*



La aparición de las señales de los hidrógenos vinílicos y alílicos entre 5 y 6 ppm en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  y la pérdida de las señales de los isopropilidenos que se encontraban en 1 a 2 ppm del compuesto **65** confirma la obtención del producto **64** (Figura 5).

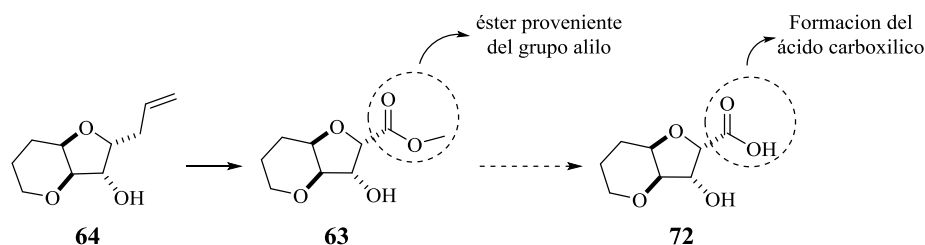
*Figura 5: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 64*



La incorporación del grupo alilo en la posición anomérica de la diacetona-D-glucosa, eventualmente nos permitiría la construcción de un grupo éster, el cual por medio

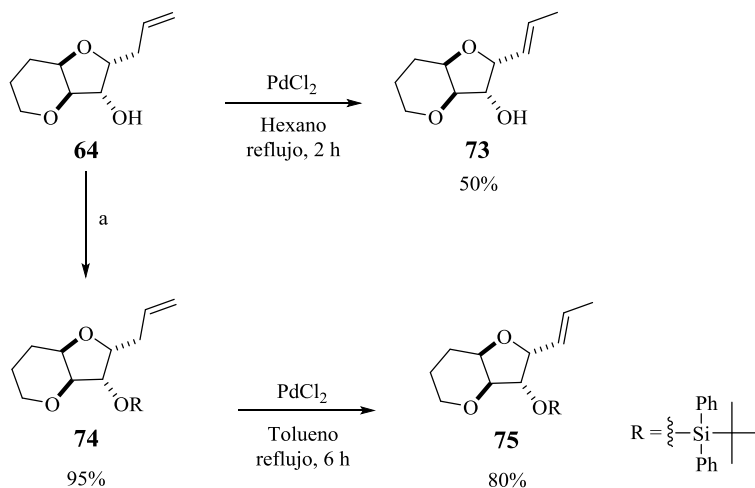
de una hidrólisis accederemos al ácido carboxílico que está presente en la **MSVIII-19** (**Esquema 16**).

**Esquema 16:** Formación del ácido carboxílico



Para lograr este objetivo, el compuesto alílico **64** se sometió a una reacción de isomerización para cambiar el doble enlace a una posición interna, empleando el cloruro de paladio (II)<sup>12-13</sup> como catalizador. Desafortunadamente, observamos que el compuesto alílico **64** al tener el grupo hidroxilo libre en C-2, dio lugar a la formación del compuesto isomerizado **73** en un rendimiento del 50%. Teniendo en cuenta este resultado, decidimos proteger el grupo hidroxilo en C2 empleando *ter*-butildifenilsilano, obteniendo el compuesto **74**, que posteriormente se sometió a una reacción de isomerización empleando el cloruro de paladio (II) en tolueno a reflujo por seis horas. De esta manera se obtuvo el producto isomerizado **75** en un rendimiento del 80% (**Esquema 17**).

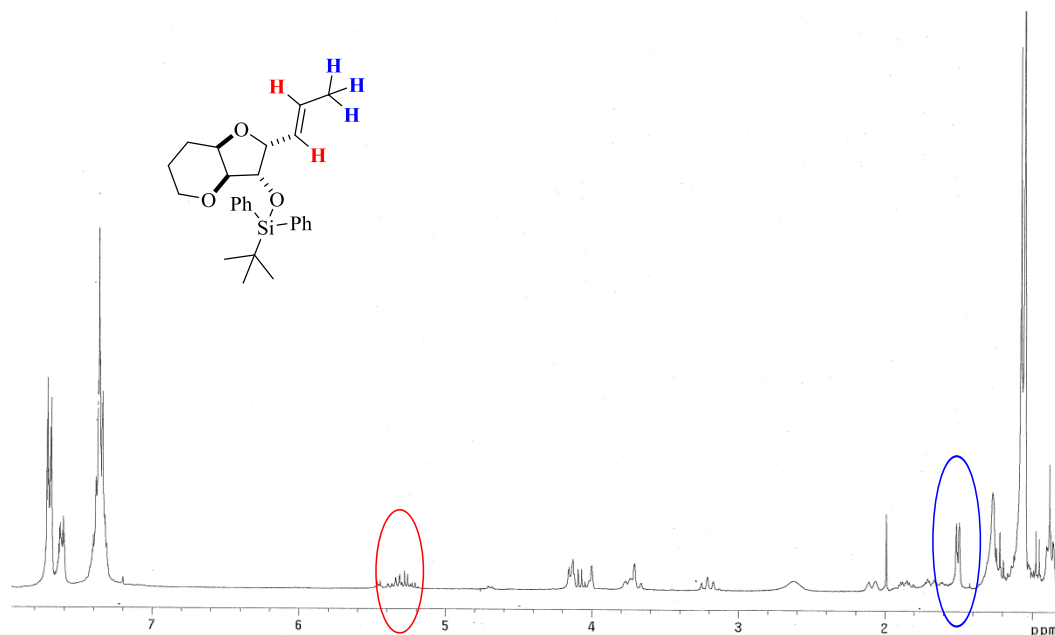
**Esquema 17: Formación del compuesto isomerizado 75**



a) Imidazol, Cloruro de *ter*-butildifenilsilano,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 25 °C, 2 h

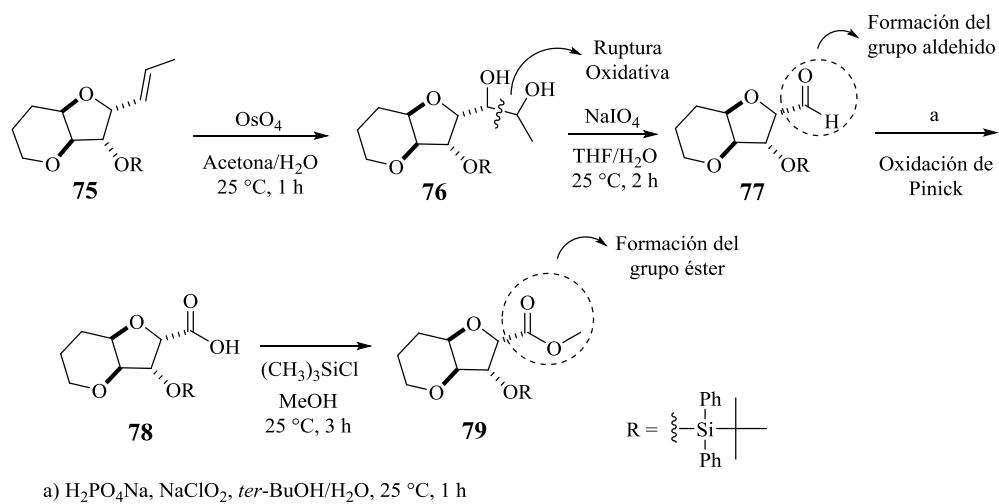
En el espectro de RMN  $^1\text{H}$  se corrobora la obtención del producto isomerizado, ya que se observa la pérdida de las señales que se encontraban en 5 ppm, características de los hidrógenos vinílicos terminales; el aumento de la intensidad de las señales que se encuentran entre 5 y 6 ppm que es característico del hidrógeno alílico; y la aparición de una nueva señal doble del metileno formado entre 1 y 2 ppm, confirman la obtención del compuesto **75** (figura 6).

**Figura 6:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto **75**



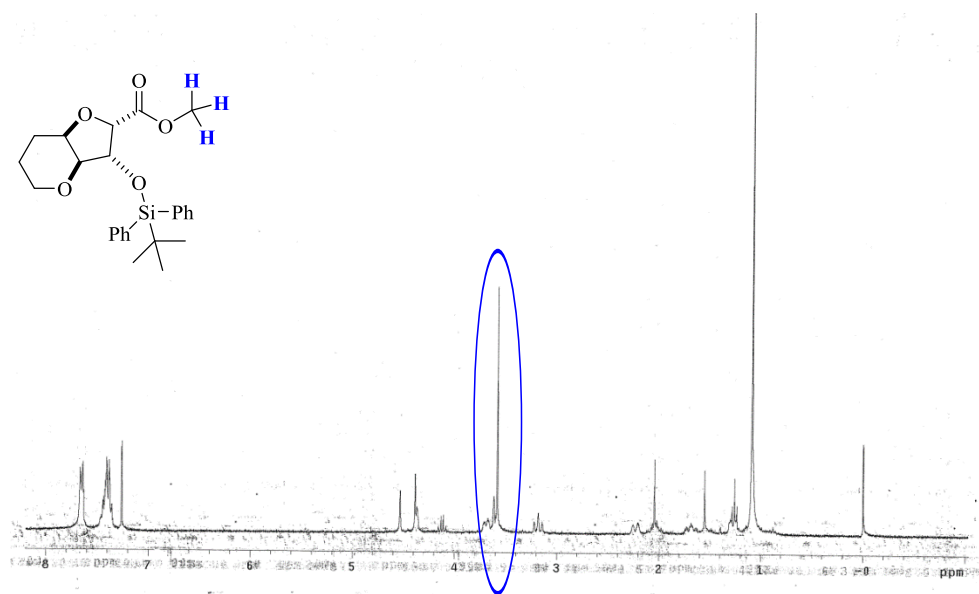
Para la formación del grupo éster, el compuesto isomerizado se sometió a una reacción de dihidroxilación empleando una solución de tetróxido de osmio, para la formación del diol vecinal **76**, la formación de este diol nos permitió realizar una ruptura oxidativa empleando el  $\text{NaIO}_4$ , dando el correspondiente aldehído **77**, el cual se oxidó al ácido carboxílico **78** empleando las condiciones de Pinnick. La esterificación del compuesto **78** empleando cloruro de trimetilsilano en metanol nos condujo a la obtención del compuesto **79** en un rendimiento del 39% (**Esquema 18**).

**Esquema 18: Formación del compuesto esterificado 79**



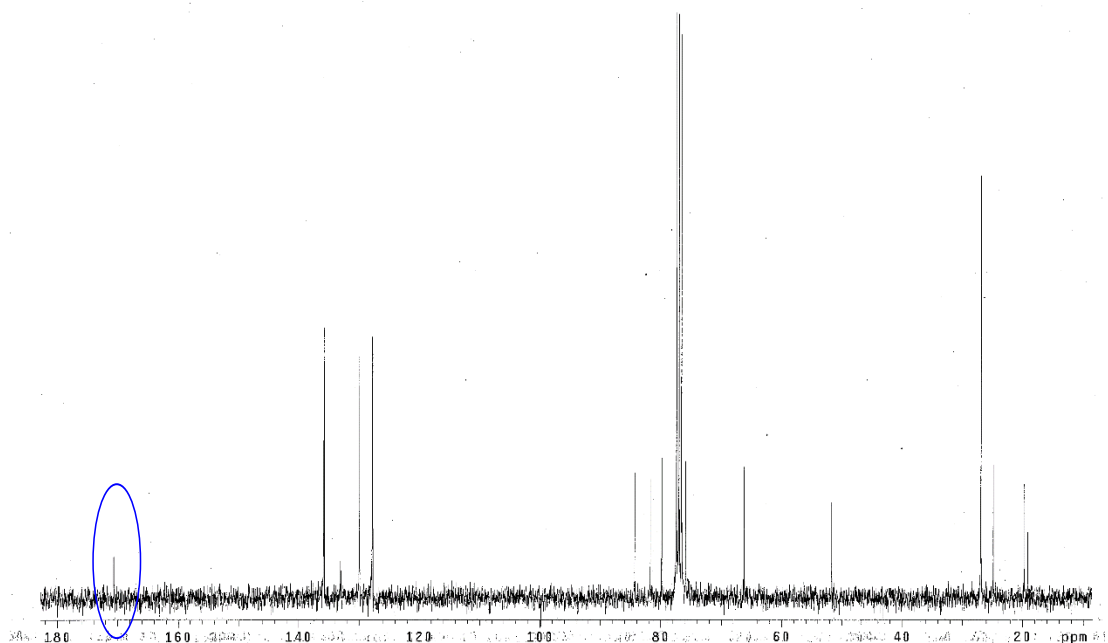
El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto **79** revela la presencia de una señal simple en aproximadamente 3.5 ppm que integra para 3 hidrógenos, propia del fragmento OMe. En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observa la señal del carbonilo de éster en 170 ppm. Ambos datos corroboran la obtención del éster **79** (Figura 7 y 8).

**Figura 7: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del compuesto 79**





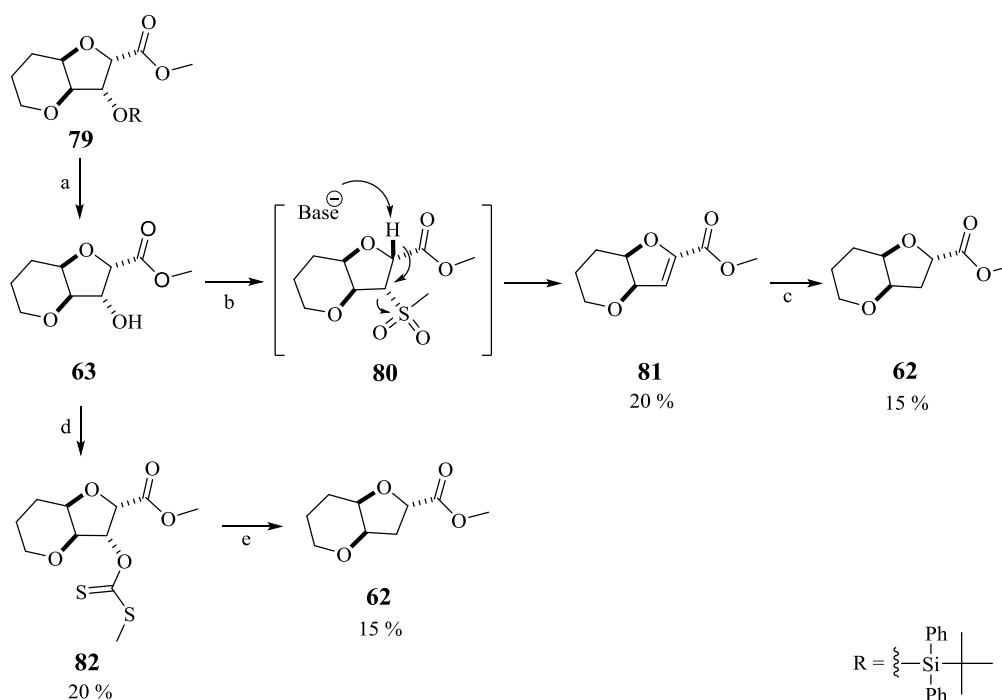
*Figura 8: Espectro de RMN<sup>13</sup>C del compuesto 79*



La desprotección del grupo hidroxilo en C2 se llevó a cabo empleando fluoruro de tetrabutilamonio a temperatura ambiente durante 1.5 horas, produciendo el alcohol secundario **63** en un 90% de rendimiento. La última etapa en esta síntesis formal es la desoxigenación del alcohol secundario **63**. Esta reacción se llevó a cabo través de una reacción de eliminación y la posterior hidrogenación del alqueno resultante. El alcohol **63** se trató con cloruro de mesilo y trietilamina en cloruro de metileno, gracias a que el H en C4, es un hidrógeno ácido, la reacción de eliminación se lleva a cabo *in situ*, formando el alqueno **81** en un 20% de rendimiento. La hidrogenación del alqueno **81** se llevó a cabo empleando hidróxido de paladio como catalizador, obteniendo el compuesto **62** en un 80% de rendimiento.

En vista de estos resultados obtenidos, se decidió llevar a cabo la desoxigenación del alcohol secundario en las condiciones de Barton-McCombie. El compuesto **63** se trató con disulfuro de carbono y yodometano usando el hidróxido de sodio como base para formar el xantato **82**, el cual se trató con ABCN e hidruro de tributilestaño en tolueno a reflujo produciendo el compuesto **62** en un 15% de rendimiento (**Esquema 19**).

**Esquema 19:** Metodología empleada para la formación del compuesto **62**



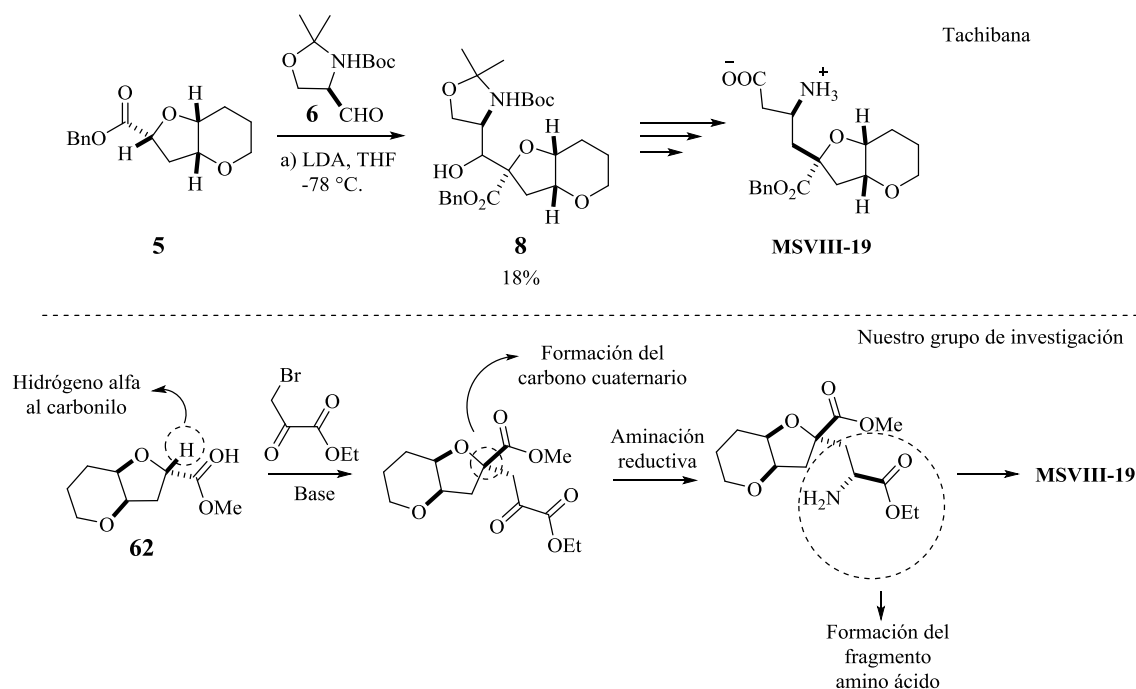
a) TBAF, THF, 25 °C, 1:30 h, 90%; b)  $\text{H}_3\text{CS(O)}_2\text{Cl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0-25 °C, 24 h; c)  $\text{Pd(OH)}_2/\text{H}_2$ , etanol; 25 °C, 1 h; d)  $\text{HN}_3$ ,  $\text{CS}_2$ ,  $\text{H}_3\text{C-I}$ , THF, 0-25 °C, 2 h; e) ABCN,  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , tolueno, reflujo, 1 h.

El compuesto **62** es un análogo del compuesto **5** reportado por el grupo de Tachibana,<sup>3</sup> con la diferencia de que el grupo protector del éster de la molécula de Tachibana es un grupo bencilo mientras que en el compuesto **62** el grupo protector del éster es un metilo. La formación de este precursor hace que este trabajo sea considerado una

síntesis formal, puesto que aunque se parte de materias primas diferentes, se llega a un mismo intermediario sintético.

El grupo de investigación de Tachibana empleó el precursor **5** para incorporar la función aminoácida, por medio de una condensación del enolato del derivado **5** y del aldehído **6**, generando los aminoalcoholes protegidos **7** y **8**, desafortunadamente en este protocolo sintético el diastereoisómero minoritario es el compuesto empleado para la obtención de la **MSVIII-19**. Por nuestra parte, la obtención del producto **62** nos permitiría introducir el grupo  $\alpha$ -ceto éster mediante la extracción de hidrógeno ácido  $\alpha$ -carbonilo del grupo éster y formar el fragmento amino ácido mediante una aminación reductora, terminando nuestro protocolo sintético para la obtención de la 8,9-didesoxineodisiherbaina (**Esquema 20**).

**Esquema 20:** Obtención de la 8,9 – didesoxineodisiherbaina (**MSVIII-19**)



## *CONCLUSIÓN*

Se logró desarrollar una ruta rápida y eficiente para la obtención del bicyclo *cis*-pirano-furano, empleando la metodología SHOWO, seguida de una reacción de ciclación de metátesis, etapa clave para la obtención del bicyclo.

Posteriormente se incorporó el grupo alilo en la posición anomérica de la **DAG**, lo cual nos permitió continuar con la síntesis, obteniendo el compuesto **62**, que es un análogo del precursor anteriormente reportado por el grupo de Tachibana, logrando así la síntesis formal de la 8,9-didesoxineodisiherbaina (**MSVIII-19**).

## *SECCIÓN EXPERIMENTAL*

### *Generalidades:*

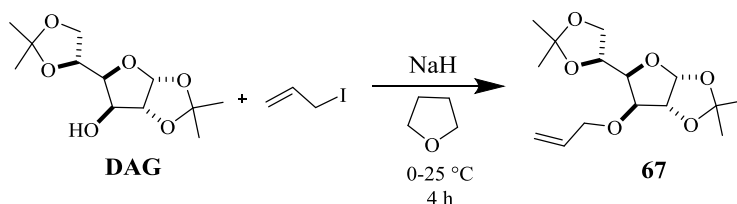
Todas las reacciones se realizaron bajo una campana de extracción, las reacciones que requerían disolvente anhidro, se secaron y se trataron según los procedimientos estándares, cada reacción se siguió por cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatoplasmas comerciales de gel de sílice 60, utilizando una lámpara de luz ultravioleta, una solución de molibdato de amonio y una solución de *p*-anisaldehído como reveladores.

Toda purificación de los productos obtenidos se realizó por cromatografía en columna flash, utilizando gel de sílice Merck 60.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron utilizando un espectrómetro Varian-400 y 300, en  $\text{CDCl}_3$ , empleando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos se expresan en ppm con respecto al TMS. Las constantes de acoplamiento se expresan en *J* y están dadas en Hz. Para la multiplicidad de las señales para un espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , se utilizan las abreviaturas: (s) simple, (d) dobles, (t) triples, (c) cuádruples y (m) múltiples.

Se utilizó un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 241 en la línea D del sodio (589 nm), para la obtención de la rotación óptica de cada producto, cada medición se llevó a cabo en temperatura ambiente y expresando cada concentración en g/100 mL.

### Obtención del 3-O-alilo-1:2,5:6-di-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa



En un matraz redondo de 100 mL se colocan 2.8 g (10.75 mmol) de la **DGA**, se disuelve en 22 mL de THF colocándola en agitación a 0 °C por 10 minutos purgando el sistema con atmósfera de argón. Posteriormente se adicionan 2 equiv (21.51 mmol) de hidruro de sodio y por último se agregan 1.5 equiv (16.13 mmol) de yoduro de alilo, una vez terminada la adición, la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente por cuatro horas siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, se adicionan pequeñas porciones de agua hasta el completo consumo del hidruro de sodio, por último se realizan extracciones con AcOEt/H<sub>2</sub>O. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 15:1 (Hexano/AcOEt).

*Producto: líquido cristalino amarillo oro.*

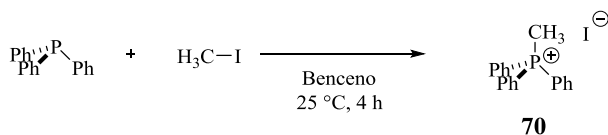
*Rendimiento: 95%*

$[\alpha]_D^{20} = -25.3$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>)

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ : 5.93 – 5.84 (m, 1H), 5.89 (d,  $J = 4$ Hz, 1H), 5.30 (dm,  $J = 17.2$ , 1H), 5.20 (dm,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.55 (d,  $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.31 (dt,  $J = 7.6, 6.0$ Hz, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 4H), 3.99 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 1H), 3.95 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 134.1, 117.3, 117.7, 108.9, 105.2, 82.7, 81.4, 81.1, 72.5, 71.3, 67.3, 26.8, 26.2, 25.4

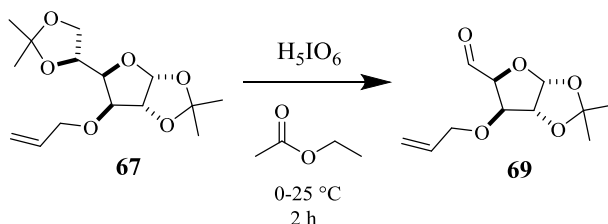
### Obtención de la metiltrifenil fosfina



En un matraz redondo de 250 mL se colocan 10.43 g (39.76 mmol) de trifetil fosfina, la cual se disuelve en 51.68 mL de benceno, colocándola en agitación a temperatura ambiente purgando el sistema bajo atmósfera inerte. Por último se adiciona 1 equiv (39.76 mmol) de yodo metano, dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente por cuatro horas. Una vez transcurrido las cuatro horas, las sales se filtran al vacío, por último se realizan lavados con hexano. Las sales se recolectan y se secan al vacío.

*Producto: sólido cristalino blanco en polvo.*

### Obtención del 3-O-alil-5-carbaldehído-1:2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa

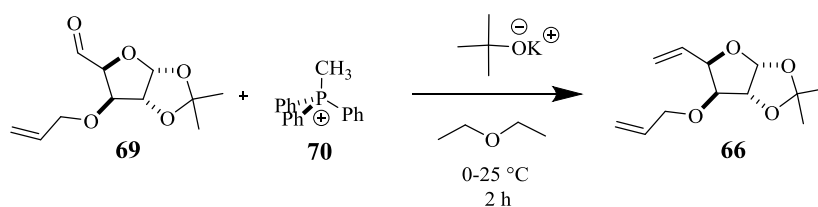


En un matraz de 100 mL se colocan 33.2 g (10.75 mmol) del compuesto **67**, se disuelven en 22 mL de acetato de etilo, colocándolo en agitación a 0 °C por 10 minutos purgando el sistema en una atmósfera de argón, adicionando después y lentamente 1.3 equiv (13.94 mmol) del ácido peryódico, una vez finalizada la adición, la reacción se deja en agitación a

0 °C por 10 min. Posteriormente se coloca en agitación a temperatura ambiente por dos horas siguiéndola por CCF. Una vez consumida la metería prima, la reacción se neutraliza con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta un pH neutro, finalizando con extracciones empleando AcOEt/H<sub>2</sub>O. El crudo de reacción se concentra a presión reducida.

*Producto: líquido viscoso amarillo oro.*

### Obtención del 3-O-alil-5-vinil-1:2-O-isopropiliden- $\alpha$ -D-glucofuranosa



En un matraz de 250 mL se colocan 2 equiv (36.36 mmol) de la sal de fosfonio **70** previamente preparada, esta se disuelve en 80 mL de éter etílico, colocándola en agitación a 0 °C por 10 minutos purgando el sistema en una atmósfera de argón, posteriormente se adicionan 2.5 equiv (45.45 mmol) de la solución 1 M de *ter*-butóxido de potasio, se deja en agitación por 20 minutos más a 0 °C. Por otro lado en un matraz redondo de 50 mL se colocan 4.147 g (18.18 mmol) del aldehído **69** (previamente sintetizado) el cual se disuelve en 11 mL de éter etílico, el sistema se purga con atmósfera de argón, y se adiciona lentamente al iluro de fósforo, una vez finalizada la adición la reacción se deja en agitación a temperatura ambiente por dos horas, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, la reacción se filtra al vacío, realizando lavados con acetato de etilo, las aguas madres se neutralizan con una solución ácida hasta un pH neutro, finalmente se realizan extracciones con AcOEt/H<sub>2</sub>O. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 20:1 (Hexano/AcOEt).



*Producto: líquido viscoso cristalino amarillo oro.*

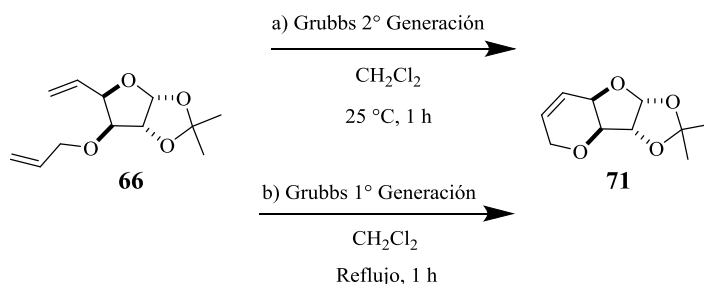
*Rendimiento: 55%*

$[\alpha]_D^{20} = -37.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 6.02 – 5.93 (m, 1H), 5.95 (d,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 1H), 5.89 – 5.80 (m, 1H), 5.43 (dt,  $J = 17.6, 2\text{ Hz}$ , 1H), 5.31 – 5.29 (m, 1H), 5.28 (dc,  $J = 17.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 5.19 (dc,  $J = 10.4, 1.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.61 (dd,  $J = 6.8, 2.4\text{ Hz}$ , 1H), 4.59 (d,  $J = 3.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.10 (dd,  $J = 13.2, 5.6\text{ Hz}$ , 1H), 4.05 (dd,  $J = 13.2, 5.6\text{ Hz}$ , 1H), 3.83 (d,  $J = 2.8\text{ Hz}$ , 1H), 1.51 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 133.9, 132.1, 119.1, 117.5, 111.5, 104.8, 83.3, 82.9, 81.5, 71.2, 26.7, 26.2

**Obtención del 2,2-dimetil-3a, 5, 7a, 8a,-tetrahidro-3bH-1, 3, 4, 8-tetraoxa-ciclopentan[ $\alpha$ ]indeno**



**Procedimiento (a):**

En un matraz de 50 mL se colocan 1.312 g (5.79 mmol) del compuesto **66** junto con 0.1 equiv (0.58 mmol) del catalizador de Grubbs de segunda generación, los cuales se disuelven en 25 mL de diclorometano, purgando el sistema con atmósfera de argón, se coloca en

agitación a temperatura ambiente por una hora, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, el producto se filtra por gravedad empleando un embudo soportado con gel de sílice realizando lavados con AcOEt. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 30:1 (Hexano/AcOEt).

*Producto: líquido viscoso verde ámbar oscuro.*

*Rendimiento: 85%*

***Procedimiento (6):***

En un matraz de 100 mL se colocan 2.259 g (9.98 mmol) del compuesto **66** junto con 0.03 equiv (0.29 mmol) del catalizador de Grubbs de primera generación, los cuales se disuelven en 40 mL de diclorometano, purgando el sistema con atmósfera de argón, posteriormente la reacción se coloca a reflujo por una hora, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, la reacción se filtra por gravedad empleando un embudo soportado con gel de sílice realizando lavados con AcOEt. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 30:1 (Hexano/AcOEt).

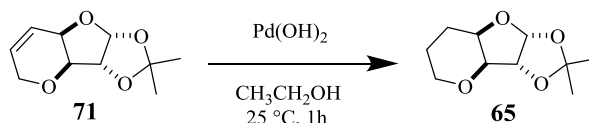
*Producto: líquido viscoso verde ámbar oscuro.*

*Rendimiento: 75%*

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 6.12 – 6.00 (m, 2H), 5.99 (d, *J* = 3.6Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 4Hz, 1H), 4.38 (c, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, *J* = 16.8, 3.6 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 16.2, 1.2 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.33 (s, 3H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 131.9, 121.3, 111.4, 105.1, 84.3, 78.7, 70.8, 64.6, 26.7, 26.1

**Obtención del 2,2-dimetil-3a, 5, 6, 7, 7a, 8a,-hexahidro-3bH-1, 3, 4, 8-tetraoxa-ciclopentan[ $\alpha$ ]indeno**



En un matraz redondo de 50 mL se colocan 1.41 g (7.11 mmol) del compuesto **71** junto con 0.211 g (1.502 mmol) de hidróxido de paladio, los cuales son disueltos en 15 mL de etanol, dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno ( $\text{H}_2$ ) por una hora, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, la reacción se filtra por gravedad realizando lavados con AcOEt. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 30:1 (Hexano/AcOEt).

*Producto: líquido cristalino amarillo.*

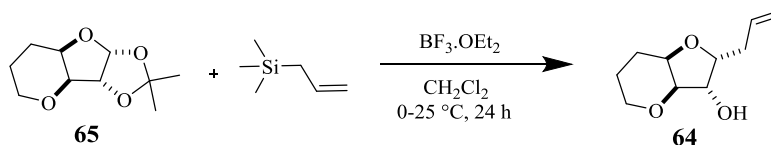
*Rendimiento: 79%*

$[\alpha]_D^{20} = +8.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.91 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.88 -3.85 (m, 2H), 3.32 (t,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 2.14 (d,  $J = 14$  Hz, 1H), 1.84 (ct,  $J = 14.0$ , 3.6 Hz, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 111.1, 105.0, 84.2, 78.7, 73.3, 66.4, 26.5, 26.0, 24.0, 19.8

### Obtención del 2-alil-hexahidro-3-hidroxi-2H-furo[3,2-b]pirano



En un matraz redondo de 100 mL se colocan 1.59 g (7.94 mmol) del compuesto **65**, se disuelve en 48 mL de diclorometano purgando el sistema con atmósfera de argón y se deja en agitación por 10 min a  $0^\circ\text{C}$ . Posteriormente se adicionan lentamente 3 equiv (23.82 mmol) de  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  y por último 4 equiv (0.03176 mol) de aliltrimetilsilano, al finalizar la adición, la reacción se coloca en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Una vez transcurridas 24 horas, se realiza un plaqueo por CCF, para comprobar del consumo completo de la materia prima. La reacción se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio hasta un pH neutro, por último se realizan extracciones con diclorometano. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 2:1 (Hexano/AcOEt).

*Producto: líquido cristalino amarillo oro.*

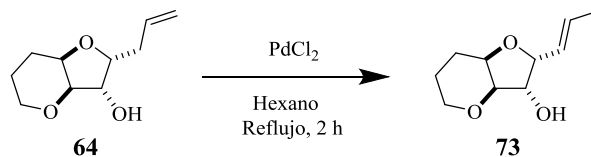
*Rendimiento: 91%*

$[\alpha]_D^{20} = -18.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 5.91- 5.81 (m, 1H), 5.15 (dm,  $J = 17.2$ , 1H), 5.09 (dm,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.99 (dd,  $J = 5.2$ , 2 Hz, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (td,  $J = 7.2$ , 2.8 Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.34 (td,  $J = 12.4$ , 2.0 Hz, 1H), 2.54 – 2.37 (m, 2H), 2.11 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.89 (ct,  $J = 13.2$ , 4.0 Hz, 1H), 1.72. (dddd,  $J = 17.2$ , 12.8, 4.8 3.6 Hz, 1H), 1.36 (ddd,  $J = 13.2$ , 4.8, 2.4 Hz, 1H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 134.5, 117.2, 85.7, 82.6, 80.5, 74.1, 66.4, 38.1, 24.6, 20.2

### Obtención del 2-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-3-hidroxi-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirano



En un matraz de 25 mL se colocan 0.1 g (0.54 mmol) del compuesto **64** junto con 0.015 g (15% en peso) del catalizador del cloruro de paladio, los cuales son disueltos en 10 mL de hexano, purgando el sistema con atmósfera de argón, posteriormente la reacción se coloca a reflujo por dos horas, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, la reacción se filtra por gravedad realizando lavados con AcOEt. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 4:1 (Hexano/AcOEt).

*Producto: líquido cristalino amarillo oro.*

*Rendimiento: 50%*

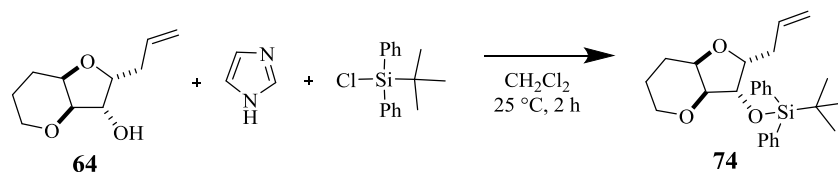
$[\alpha]_D^{20} = +51.5$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Se reporta la caracterización de la mezcla isómerica *cis-trans*

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.80 – 5.61 (m), 4.16 – 4.08 (m), 4.0 (d,  $J = 2.8$  Hz), 3.95 (s), 3.91 – 3.87 (m), 3.74 (d,  $J = 2.0$  Hz), 3.71 (s), 3.35 (td,  $J = 13.2, 1.6$  Hz), 2.11 (d,  $J = 16$  Hz), 1.98 – 1.88 (m), 1.78 – 1.64 (m), 1.71 (d,  $J = 6$  Hz), 1.25 (ddd,  $J = 13.2, 4.8, 2.0$  Hz)

RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 130.3, 129.4, 88.3, 83.1, 82.4, 77.7, 74.5, 66.8, 24.9, 20.6, 18.0

### Obtención del 2-*alil*-3-*il*-oxi-(*ter*-butildifenilsilil)-hexahidro-2*H*-furo[3,2-*b*]pirano



En un matraz redondo de 25 mL se colocan 0.767 g (4.16 mmol) del compuesto **64** junto con 1.5 equiv (6.24 mmol) de imidazol, los cuales son disueltos en 10 mL de diclorometano purgando el sistema con atmósfera de argón, por último se adicionan 2 equiv (8.33 mmol) del *ter*-butildifenilsilano, dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente por dos horas, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, se adicionan pequeñas porciones de agua, hasta la completa disolución de las sales formadas, finalizando con extracciones empleando diclorometano. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 70:1 (Hexano/AcOEt).

*Producto: líquido cristalino amarillo oro.*

*Rendimiento: 95%*

$[\alpha]_D^{20} = -18.1$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

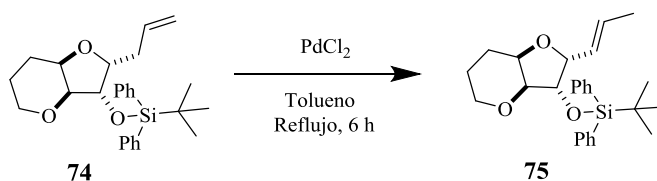
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5.90 -5.80 (m, 1H), 5.15 (dm,  $J = 17.2$ , 1H), 5.09 (dm,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 3.98 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.87 – 3.84 (m, 2H), 3.75 (td,  $J = 7.2, 2.4$  Hz, 1H), 3.59 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.37 (td,  $J = 12.0, 1.6$  Hz, 1H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 2.11 (d,  $J =$

14.4 Hz, 1H), 1.90 (ct,  $J = 13.2, 4.4$  Hz, 1H), 1.72 (dddd,  $J = 17.4, 14.4, 4.8, 3.2$  Hz, 1H), 1.34 (ddd,  $J = 13.2, 4.4, 2.0$  Hz, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 135.0, 116.9, 86.6, 82.8, 80.9, 74.1, 66.5, 38.3, 25.7, 24.7, 20.4, 17.9, -4.6, -4.7

**Obtención del 2-[(*E*)-prop-1-en-1-il]-3-oxi-(*ter*-butildifenilsilil)-hexahidro-2*H*-furo[3,2-**

**b]pirano**



En un matraz de 100 mL se colocan 1.750 g (4.14 mmol) del compuesto **74** junto con 0.787 g (4.44 mmol) del catalizador del cloruro de paladio, los cuales son disueltos en 54 mL de tolueno purgando el sistema con atmósfera de argón, posteriormente la reacción se coloca a reflujo por seis horas, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, la reacción se filtra por gravedad realizando lavados con AcOEt. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 70:1 (Hexano/AcOEt).

*Producto: líquido cristalino amarillo oro.*

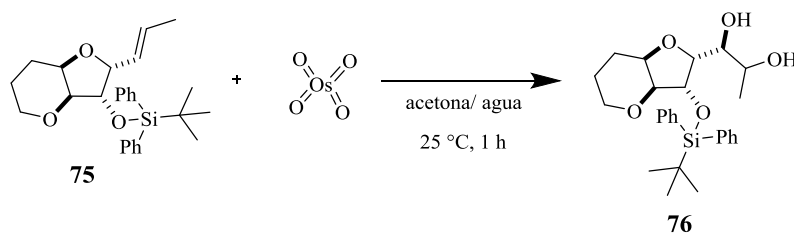
*Rendimiento: 80%*

$[\alpha]_D^{20} = +51.5$  ( $c = 1.0, \text{CHCl}_3$ )

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 5.73 -5.59 (m, 2H), 4.6 ( dd, *J* = 8.08, 2.0 Hz, 1H), 4.02 – 3.98 (m, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 2H), 3.64 (d *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.34 (td, *J* = 14.0, 2.0 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 14.4, 2.0 Hz, 1H), 1.92 (ct, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 1.76 – 1.74 (m, 2H), 1.69 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.34 (ddd, *J* = 13.2, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 0.08 (s, 9H), 0.04 (s, 6H)

**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 130.3, 128.6, 89.0, 83.1, 82.8, 74.2, 66.5, 25.7, 25.7, 24.7, 20.4, 17.7, -4.7, -4.9

**Obtención del 2-(propen-1,2-diol)-3-oxi-(*ter*-butildifenilsilil)-hexahidro-2*H*-furo[3,2-  
b]pirano**

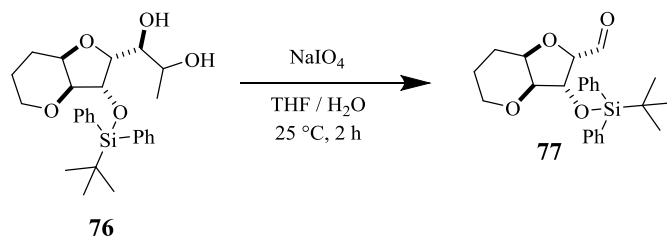


En un matraz redondo de 25 mL se colocan 1.806 g (4.27 mmol) del compuesto **75**, se disuelve en acetona y después se agregan pequeñas porciones de agua hasta su completa disolución, posteriormente se adicionan 2 equiv (8.54 mmol) de la NMO seguida de una adición lenta de 0.04 equiv (0.17 mmol) de la solución 0.1 M del tetroxido de osmio, dejándola en agitación a temperatura ambiente por una hora, siguiéndola por CFF. Una vez consumida la materia prima el disolvente se evapora a vacío. El crudo de reacción se concentra a sequedad.



## Obtención del 2-carbaldehído-3-oxi-(*ter*-butildifenilsilil)-hexahidro-2*H*-furo[3,2-

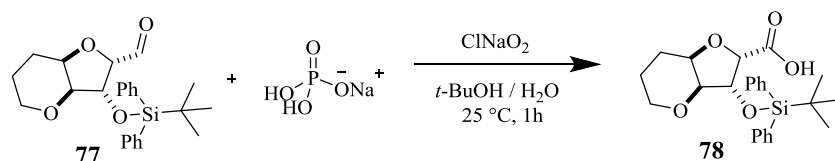
### b]pirano



El diol **76**, 1.949 g (42.73 mmol) se disuelve en THF, agregando posteriormente 1.3 equiv (55.53 mmol) del periodato de sodio, por último se agregan pequeñas porciones de agua hasta la formación de una pequeña masa, dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente por dos horas, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, la reacción se filtra por gravedad realizando lavados con AcOEt, por último el disolvente se seca a vacío. El crudo de reacción se concentra a sequedad.

## Obtención del 2- $\alpha$ -ácido carboxílico-3-oxi-(*ter*-butildifenilsilil)-hexahidro-2*H*-furo[3,2-

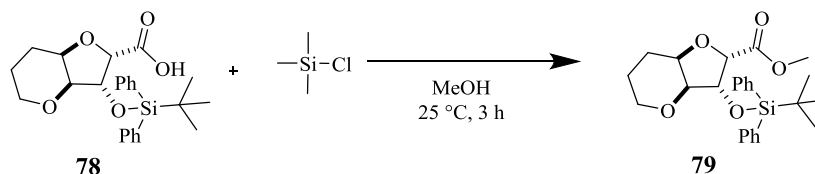
### b]pirano



El aldehído **77**, 1.753 g (42.71 mmol) se coloca en un matraz redondo de 50 mL y se disuelve en una mezcla *t*-butanol/agua, posteriormente se adicionan 8 equiv (34.15 mmol) de fosfato monosódico, finalizando con la adición de 6 equiv (0.02561 mol) de clorito de sodio, dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente por una hora, siguiéndola

por CCF. Una vez consumida la materia prima el disolvente se evapora y por último se realizan extracciones con AcOEt/H<sub>2</sub>O. El crudo de reacción se concentra a sequedad.

**Obtención del 2-metilcarboxil-3-oxi-(*ter*-butildifenilsilil)-hexahidro-2*H*-furo[3,2-  
b]pirano**



El ácido carboxílico **78**, 1.821 g (42.68 mmol) se coloca dentro de un matraz redondo de 25 mL, posteriormente se disuelve en 18 mL de metanol. Por último se adicionan 3 equiv (12.8 mmol) del cloruro de trimetil silicio, dejándola en agitación a temperatura ambiente por tres horas, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, el disolvente solo se evapora al vacío. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 3:1 (Hexano/AcOEt).

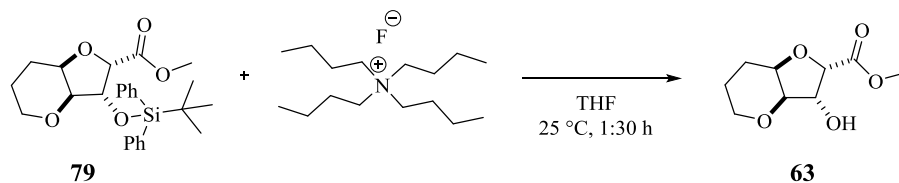
*Producto: líquido cristalino amarillo.*

*Rendimiento: 39%*

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 4.42 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.81 – 3.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.30 (td, *J* = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.07 (ct, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 1.70 (dddd, *J* = 17.4, 14.4, 4.8, 3.2 Hz, 1H), 1.33 (ddd, *J* = 13.2, 4.4, 2.0 Hz, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H)

**RMN <sup>13</sup>C (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 130.3, 128.6, 89.0, 83.1, 82.8, 74.2, 66.5, 25.7, 25.7, 24.7, 20.4, 17.7, -4.7, -4.9

### Obtención del 2-metilcarboxi-3-hidroxi-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirano



En un matraz redondo de 10 mL se colocan 0.600 g (13.61 mmol) del compuesto **79**, el cual se disuelve en 2 mL de THF y posteriormente se adicionan 3 equiv (40.85 mmol) del fluoruro de tetrabutil amonio purgando el sistema con atmósfera de argón, dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente por una hora y treinta minutos, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, el disolvente se evapora al vacío. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 2:1 (Hexano/AcOEt).

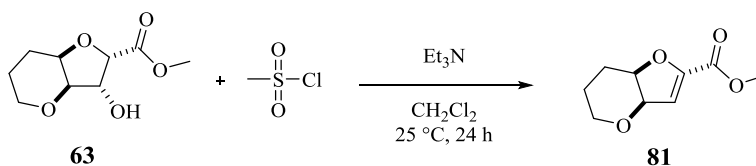
*Producto: líquido cristalino amarillo.*

*Rendimiento: 90%*

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 4.58 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.23 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 3.81 (ddd,  $J = 13.2, 4.0, 1.6$  Hz, 1H) 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 3.32 (td,  $J = 12.8, 2.0$  Hz, 1H), 2.23 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 2.05 (ct,  $J = 13.2, 4.4$  Hz, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 1H), 1.34 (ddd,  $J = 13.2, 4.4, 2.2$  Hz, 1H)

**RMN  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$ : 170.9, 84.1, 80.5, 79.8, 75.7, 66.3, 52.2, 24.6, 19.8

### Obtención del 2-metilcarboxi-3a-6-7-7a-tetrahidro-5H-furo[3,2-b]pirano



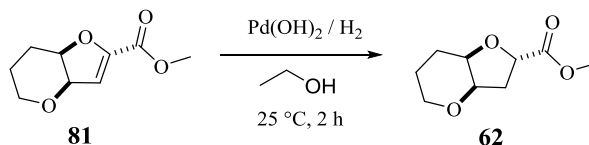
En un matraz redondo de 10 mL se colocan 0.047 g (2.32 mmol) del compuesto **63**, el cual se disuelve en 2 mL de diclorometano purgando el sistema con atmósfera de argón, posteriormente se adicionan 5 equiv (11.62 mmol) de trietilamina y por último se adicionan 3 equiv (6.97 mmol) de cloruro de mesilo, dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente por 24 horas. Una vez transcurrido las 24 horas, la reacción se plaquea por CCF para comprobar el consumo completo de la materia prima. La reacción se neutraliza con una solución ácida hasta un pH neutro, finalizando con extracciones empleando AcOEt/H<sub>2</sub>O. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 2:1 (Hexano/AcOEt).

*Producto: líquido cristalino amarillo.*

*Rendimiento: 20%*

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 6.09 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 5.4, 3 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.41 (ddd, *J* = 11.1, 9.61, 3.6 Hz, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.56 (m, 2H)

### Obtención del 2-metilcarboxi-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirano



En un matraz redondo de 5 mL se colocan 0.008 g (0.043 mmol) del compuesto **81** junto con el cloruro de paladio (10% en su peso), los cuales se disuelven en 2 mL de etanol, dejando la reacción en agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno (H<sub>2</sub>) por dos horas, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, la reacción se filtra por gravedad, realizando lavados con AcOEt. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 4:1 (Hexano/AcOEt).

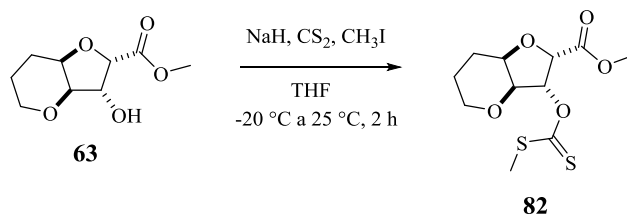
*Producto: líquido cristalino amarillo.*

*Rendimiento: 80%*

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 4.55 (dd, *J* = 7.8, 3.9 Hz, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.83 (ddd, *J* = 13.2, 3.9, 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (td, *J* = 12.9, 1.8 Hz, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.22 (ddd, *J* = 14.4, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 2.02 (qt, *J* = 12.9, 3.9 Hz, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.33 (ddd, *J* = 13.5, 4.8, 2.4 Hz, 1H)

**RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 173.1, 77.5, 75.7, 74.8, 66.3, 51.9, 38.3, 25.3, 19.7

**Obtención del 2-metilcarboxi-3-oxi-[(metiltio)tiocarbonil]-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirano**



En un matraz de 10 mL se colocan 0.06 g (0.29 mmol) del compuesto **63**, el cual se disuelve en THF, se coloca en agitación a -20 °C por 10 min, posteriormente se adicionan 0.017 g (0.44 mmol) de NaH, dejándola en agitación por 10 min más, seguido de la adición de 0.035 mL (0.59 mmol) de CS<sub>2</sub>, por último se adicionan 0.037 mL (0.59 mmol) de MeI, una vez terminada la adición, la reacción se coloca en agitación a temperatura ambiente por dos horas, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, se agregan pequeñas porciones de agua hasta el completo consumo del NaH restante, finalizando con extracciones empleando AcOEt/H<sub>2</sub>O. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 15:1 (Hexano/AcOEt).

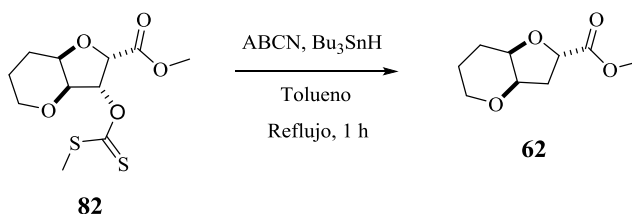
*Producto: líquido cristalino naranja con un olor característico.*

*Rendimiento: 27%*

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ: 6.06 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.2 (dd, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.045 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 3.9 – 3.83 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.4 – 3.3 (td, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.28 – 2.23 (m, 1H), 2.16 – 2.0 (m, 1H), 1.78 – 1.66 (m, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 1H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 214.1, 169.5, 88.5, 84.4, 80.8, 76.0, 66.5, 52.3, 24.5, 19.5, 19.3

### Obtención del 2-metilcarboxi-hexahidro-2H-furo[3,2-b]pirano



En una matraz de 10 mL se colocan 0.015 g (0.05 mmol) del compuesto **82**, junto con 0.01 g (0.04 mmol) del iniciador (ABCN), los cuales se disuelven en tolueno, la reacción se coloca a reflujo purgando el sistema con atmósfera de argón, posteriormente una vez iniciado el reflujo se agrega muy lentamente 0.11 mL (1.02 mmol) de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ , dejando la reacción a reflujo por una hora, siguiéndola por CCF. Una vez consumida la materia prima, el tolueno se evapora, posteriormente el crudo de reacción se disuelve en hexano realizando extracciones con hexano/acetonitrilo. El crudo se concentra y purifica por cromatografía en columna soportada con gel de sílice, empleando un sistema 10:1 (Hexano/ $\text{AcOEt}$ ).

*Producto: líquido cristalino amarillo.*

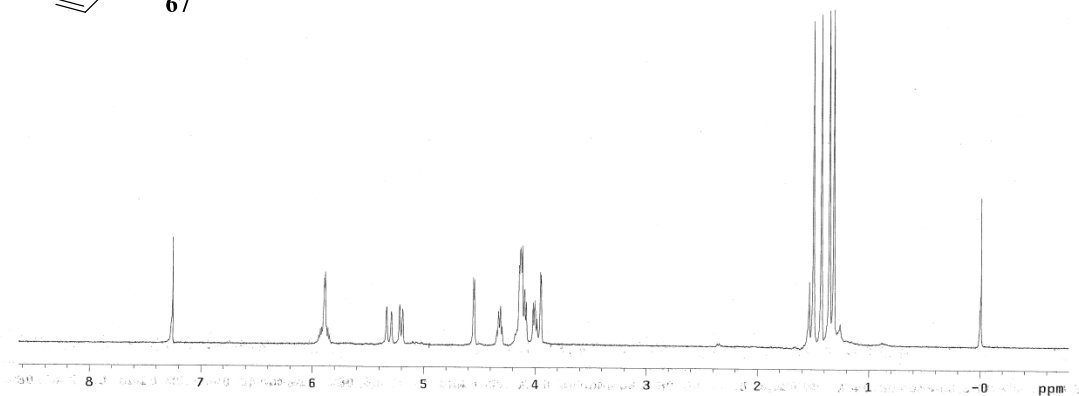
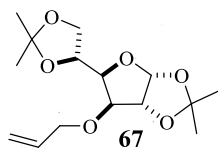
*Rendimiento: 15%*

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.55 (dd,  $J = 7.8, 3.9$  Hz, 1H), 3.9 (s, 2H), 3.83 (ddd,  $J = 13.2, 3.9, 2.1$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (td,  $J = 12.9, 1.8$  Hz, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.22 (ddd,  $J = 14.4, 4.4, 2.4$  Hz, 1H), 2.02 (qt,  $J = 12.9, 3.9$  Hz, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.33 (ddd,  $J = 13.5, 4.8, 2.4$  Hz, 1H).

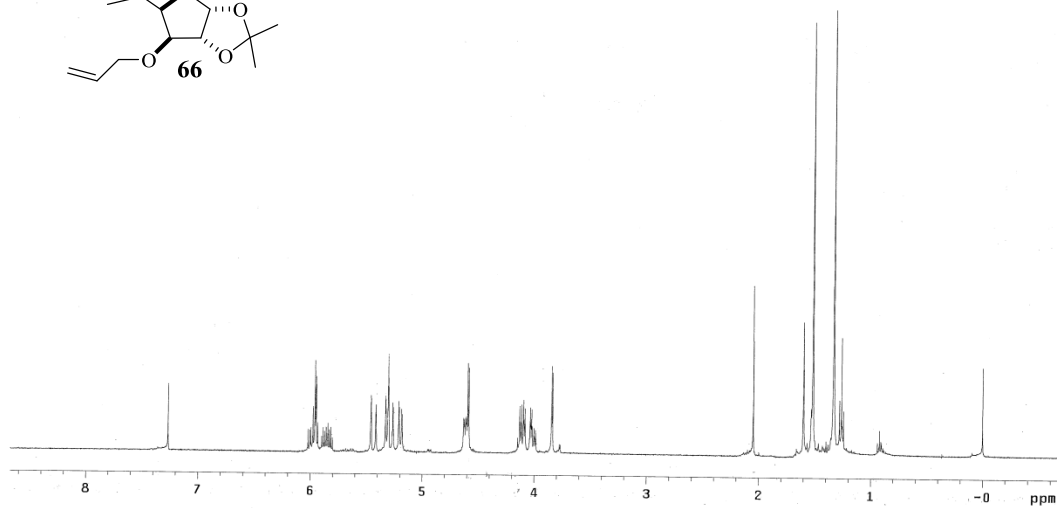
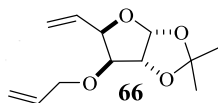
RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 173.1, 77.5, 75.7, 74.8, 66.3, 51.9, 38.3, 25.3, 19.7



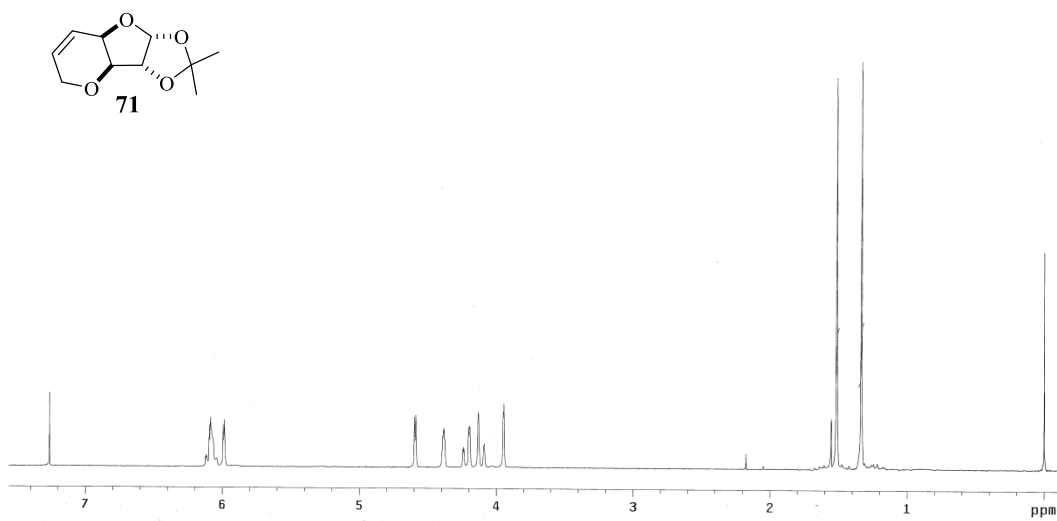
## ESPECTROS



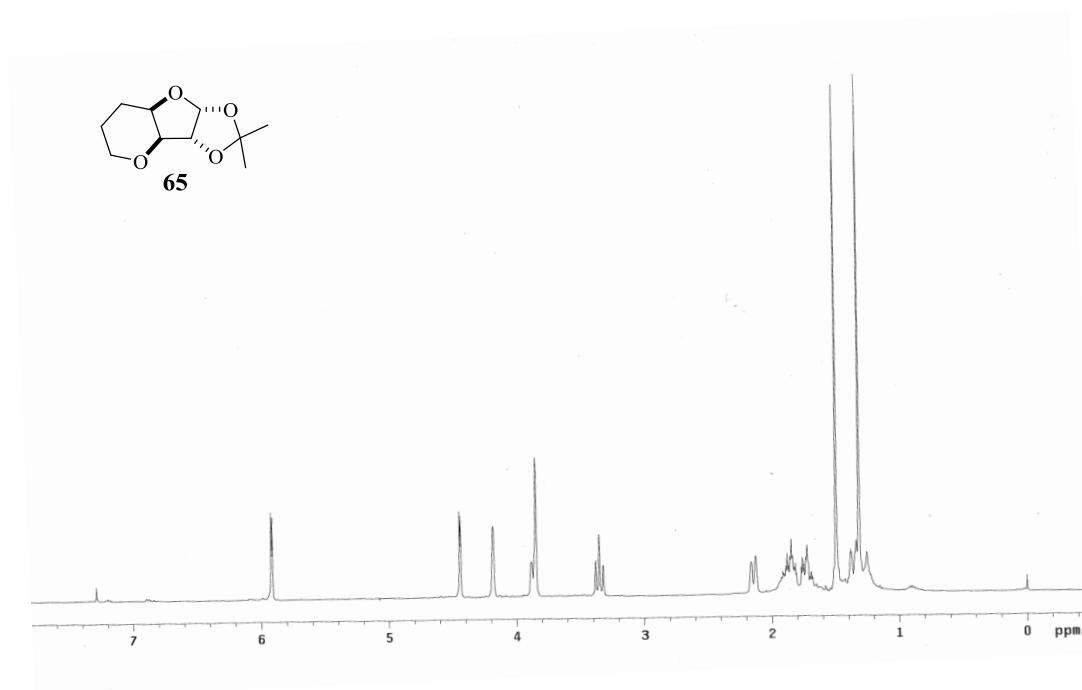
**Espectro No 1:** *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 67



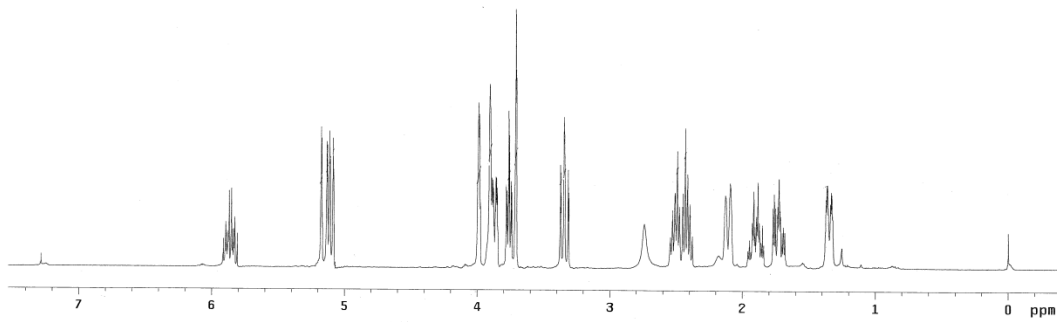
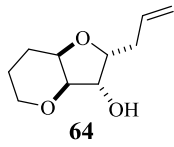
**Espectro No 2:** *RMN*<sup>1</sup>*H* (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 66



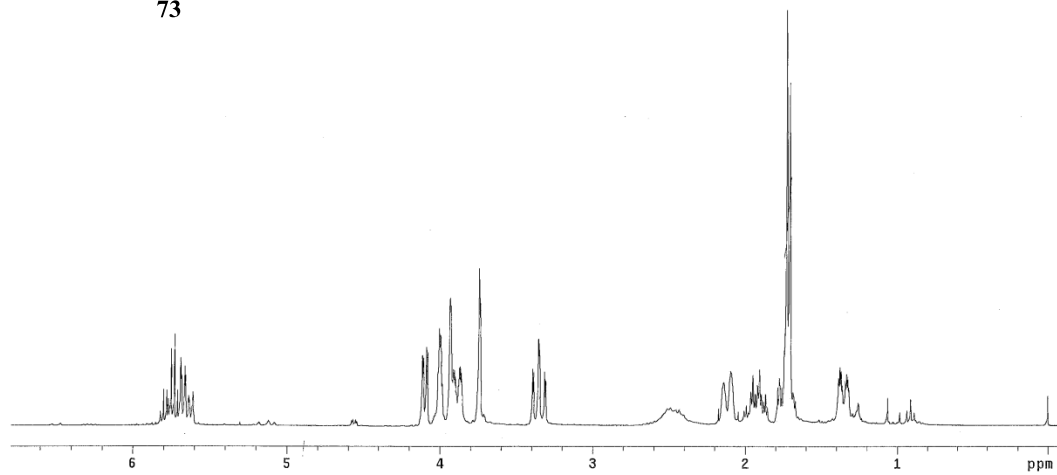
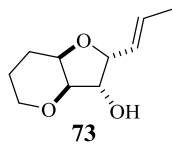
***Espectro No 3: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 71***



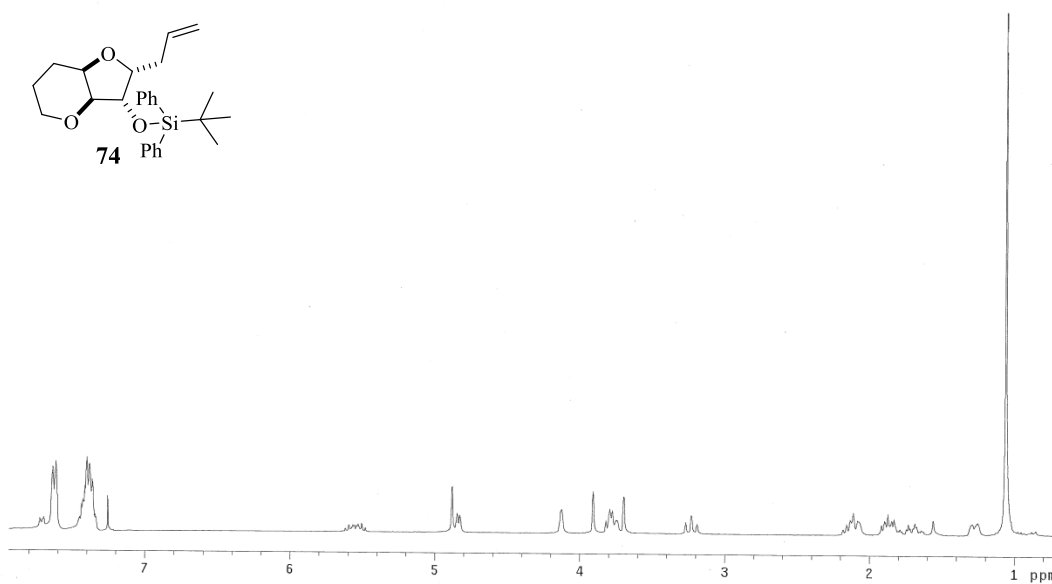
***Espectro No 4: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 65***



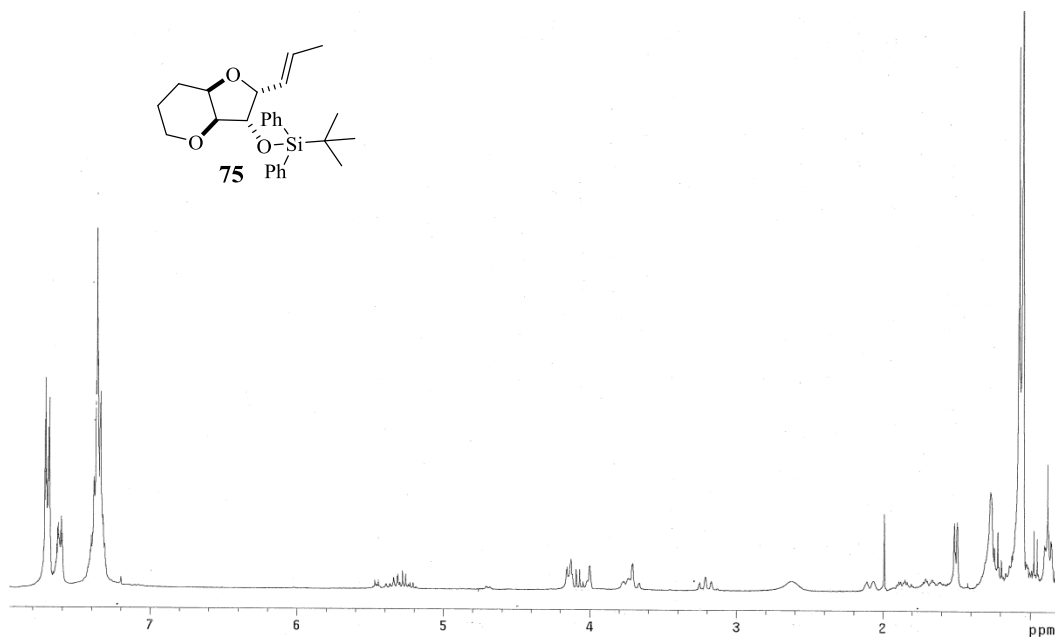
*Espectro No 5: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 64*



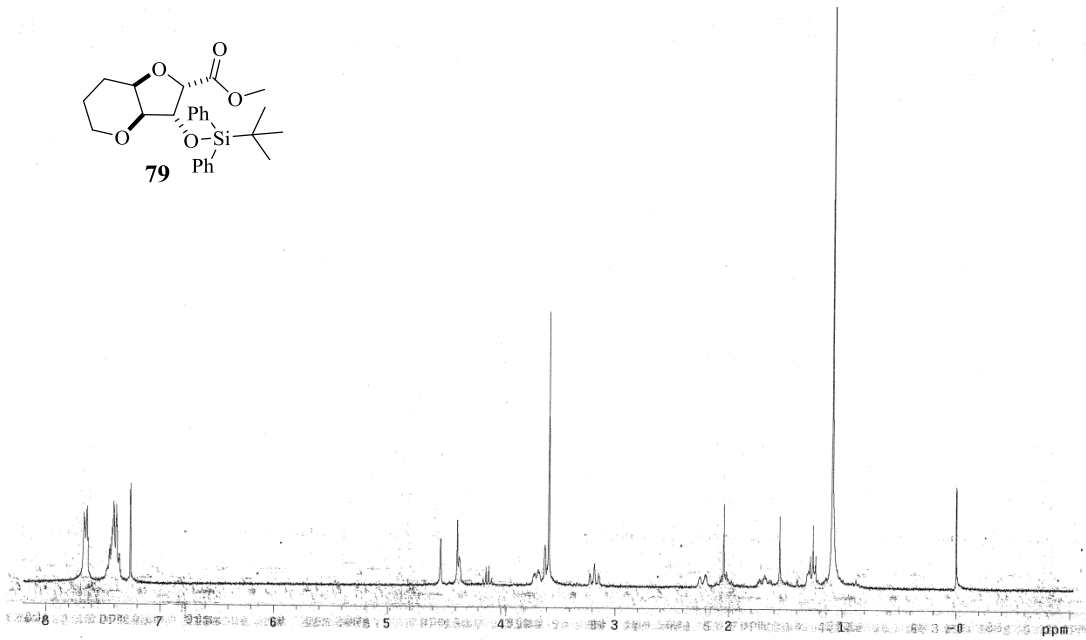
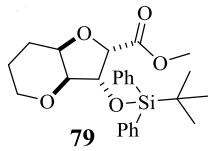
*Espectro No 6: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 73*



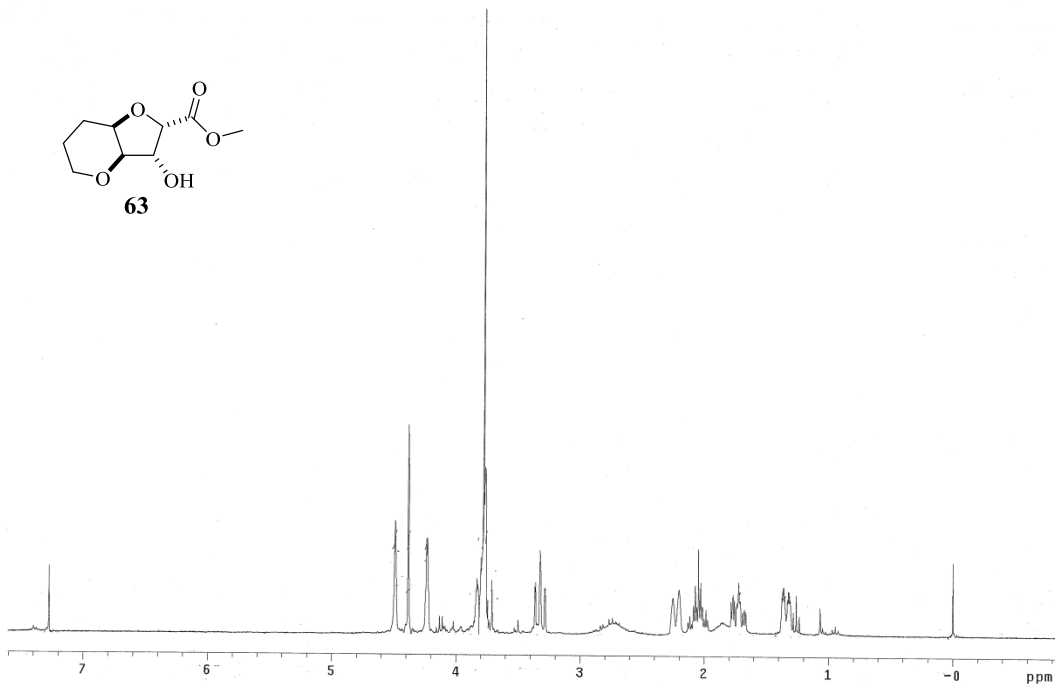
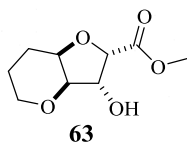
***Espectro No 7: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 74***



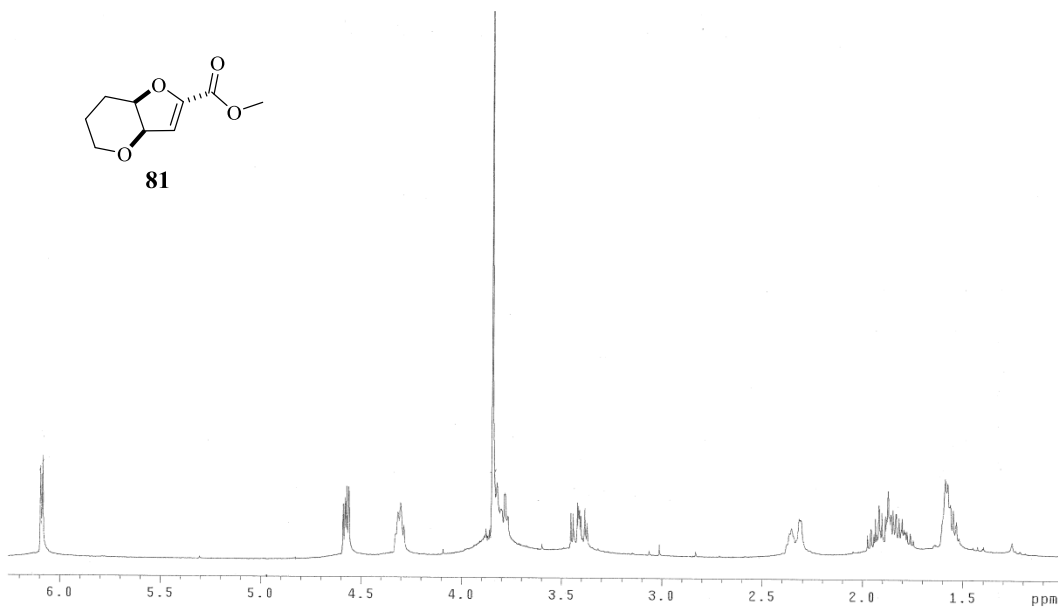
***Espectro No 8: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 75***



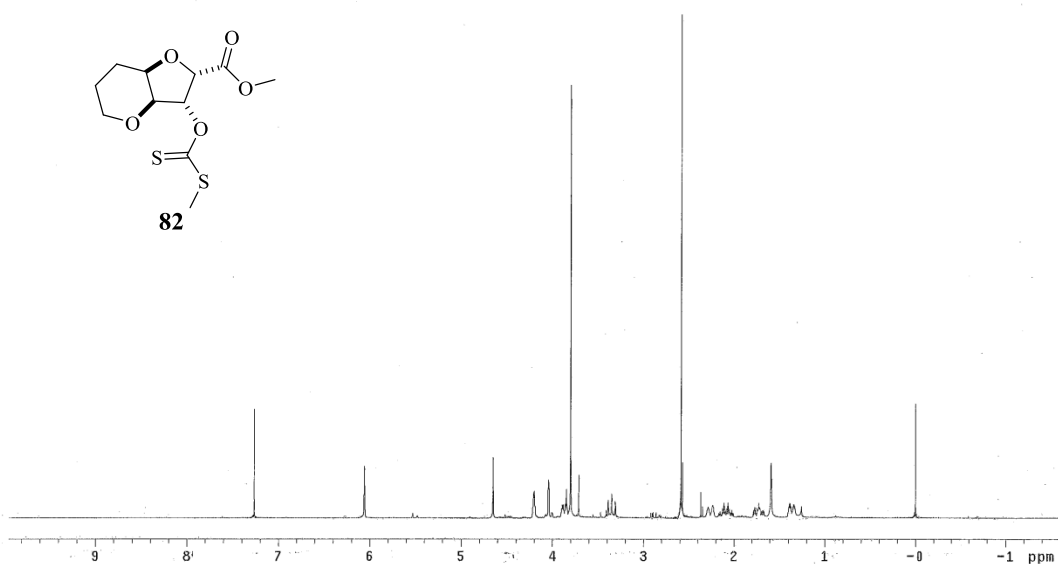
*Espectro No 9: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 79*



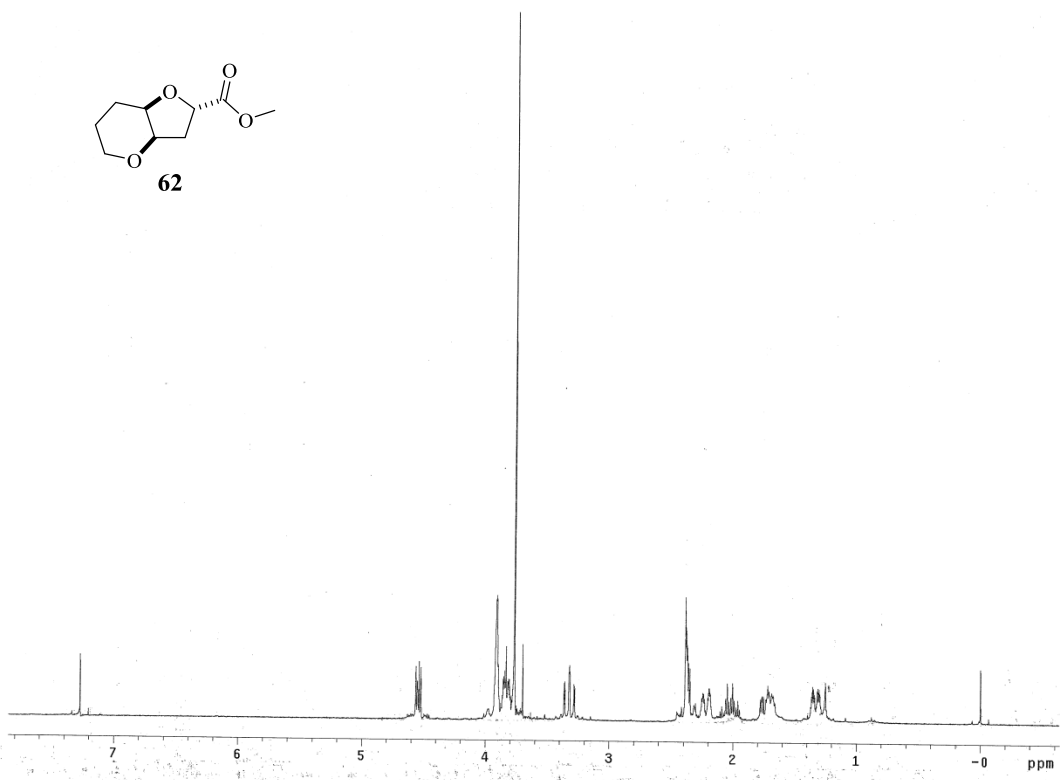
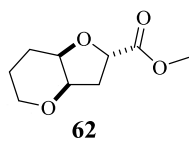
*Espectro No 10: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 63*



*Espectro No 11: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 81*



*Espectro No 12: RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del compuesto 82*



*Espectro No 13: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del compuesto 62*

## ***BIBLIOGRAFÍA***

- [1]. Sakai, R.; Swanson, G. T.; Shimamoto, K.; Contractor, A.; Ghetti, A.; Tamura, A. Y.; Oiwa, C.; Kamiga, H. J. *Pharm. Exp. Ther.* **2001**, 296, 655.
- [2]. Sanders, J. M.; Ito, K.; Settimo, L.; Pentikainen, O. T.; Shoji, M.; Sasaki, M.; Johnson, M. S.; Sakai, R.; Swanson, G. T. *Pharm. Exp. Ther.* **2005**, 314, 1068.
- [3]. Sasaki, M.; Maruyama, R.; Sakai, R.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3195.
- [4]. Sakai, R.; Sasaki, K. T.; Shimamoto, M. K.; Oiwa, C.; Yano, A.; Suzuki, K.; Tachibana, K.; Kamiya, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1479.
- [5]. Takahashi, K.; Matsumura, T.; Corbin, G. R. M.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4227.
- [6]. Shoji, M.; Akiyama, N.; Tsubone, K.; Lash, L. L.; Sanders, J. M.; Swanson, G. T.; Sakai, R.; Shimamoto, K.; Oikawa, M.; Sasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5208.
- [7]. Sasaki, M.; Tsubone, K.; Aoki, K.; Akiyama, N.; Shoji, M.; Oikawa, M.; Sasaki, R.; Shimamoto, K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 264.
- [8]. Do, H.; Kang, C. W.; Cho, J. H.; Gilbertson, S. R. *Org. Lett.* **2015**, 17, 3972.
- [9]. Suzuki, T.; Sato, O.; Hiramata, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4747–4750.
- [10]. Sartillo-Piscil, F.; Vargas, M.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3919.
- [11]. Sartillo-Piscil, F.; Sanchez-Eleuterio, A.; Quintero, L. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5466.
- [12]. Parshall, G. W. *Homogeneous catalysis*; Wiley; New York, **1980**, 31.
- [13]. Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the transition metals*; Wiley; New York, **1988**, 188.
- [14]. Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeire, J. Sabel, A. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, 2, 80.