



## Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Ciencias Químicas y Centro de Química-Instituto de Ciencias

Posgrado en Ciencias Químicas

*“Síntesis estereoselectiva de derivados de la piperidina a partir de la  $\delta$ -lactona 7,3-LXF”*

Tesis presentada para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Químicas en el área de Química Orgánica

Presenta:

Lic. en F. Aldo Guillermo Amaro Hernández

Director de tesis:

D.C. Rosa Luisa Meza León  
Facultad de Ciencias Químicas

PUEBLA, PUE. DICIEMBRE, 2022



El presente trabajo se realizó en el Laboratorio de Síntesis Orgánica del Centro de Investigación de la facultad de Ciencias Químicas, edificio FCQ8, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, bajo la dirección de la Dra. Rosa Luisa Meza León, con el apoyo económico del CONACyT y de la VIEP.

## **Agradecimiento:**

Al CONACyT por la beca otorgada al CVU: 1076872.

A la Vicerrectoría de investigación y estudios de posgrado por el apoyo a través de Proyectos 100317000-VIEP2021 y 100317000-VIEP2022.

## Índice:

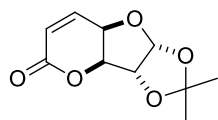
|                               |    |
|-------------------------------|----|
| Resumen: .....                | 5  |
| Índice de compuestos: .....   | 6  |
| Abreviaturas: .....           | 7  |
| Introducción:.....            | 10 |
| Antecedentes: .....           | 14 |
| Objetivos: .....              | 19 |
| Objetivo general:.....        | 19 |
| Objetivos particulares:.....  | 19 |
| Metodología:.....             | 20 |
| Discusión de resultados ..... | 21 |
| Conclusiones:.....            | 47 |
| Sección experimental: .....   | 48 |
| Referencias: .....            | 54 |

## Resumen:

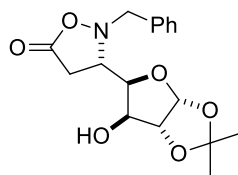
En este trabajo se presenta el desarrollo de una metodología para la síntesis de la **HDNJ** a partir del quirón **7,3-LXF**, de igual forma se describe como las diferentes condiciones de reducción pueden selectivamente romper un enlace *N*-Bn o bien *N*-O, así como también la hidrogenólisis simultanea de ambos enlaces.

Se exponen condiciones no antes reportadas para la síntesis del *trans*-estilbeno (**35**), molécula que puede ser sometida a diferentes transformaciones para obtener varios compuestos con actividad biológica.

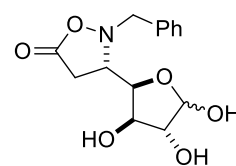
## Índice de compuestos:



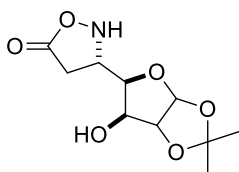
7,3-LXF



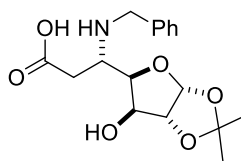
27



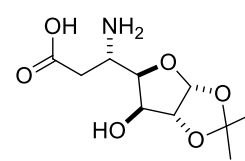
28



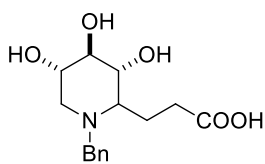
29



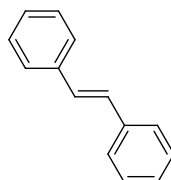
30



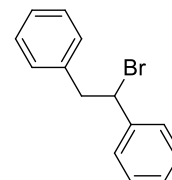
31



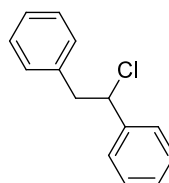
32



35



36



37

## Abreviaturas:

|   |  |
|---|--|
| 7,3-LXF                                 | 7,3- $\delta$ -lactona- $\alpha$ - <i>D</i> -xilofuranosa                                  |
| (Ph) <sub>2</sub> CHNH <sub>2</sub>     | (Difenil metil) amina  |
| (Ph) <sub>3</sub> PCHCO <sub>2</sub> Me | 2-(trifenil- $\lambda^5$ -fosfanoilideno)acetato de metilo                                 |
| °C                                      | Grados Celsius   |
| $\mu$ L                                 | Microlitros  |
| <sup>13</sup> C                         | Resonancia magnética nuclear de carbono  |
| <sup>1</sup> H                          | Resonancia magnética nuclear de hidrógeno  |
| 4-DMAP                                  | 4-(Dimetilamino)piridina   |
| AcOH                                    | Ácido acético  |
| AcONa                                   | Acetato de sodio   |
| Anh                                     | Anhidro  |
| atm                                     | Atmósfera  |
| BnBr                                    | Bromuro de bencilo   |
| BnCl                                    | Cloruro de bencilo   |
| BnNHOH.HCl                              | Clorhidrato de <i>N</i> -Bencil hidroxilamina  |
| BQ                                      | Benzoquinona   |
| CbzCl                                   | Cloroformato de bencilo  |
| CCF                                     | Cromatografía en capa fina   |
| CD <sub>3</sub> OD                      | Metanol deuterado  |
| CDCl <sub>3</sub>                       | Cloroformo deuterado   |
| CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>         | Diclorometano  |
| CH <sub>3</sub> CN                      | Acetonitrilo   |
| CrO <sub>3</sub>                        | Óxido de cromo   |
| $\delta$                                | Desplazamiento químico   |
| d                                       | Señal doble  |
| DAG                                     | Diacetona- <i>D</i> -glucosa<br>(1,2:3,5-Di-O-isopropilideno-alfa- <i>D</i> -xilofuranosa) |
| DCC                                     | <i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida  |
| dd                                      | doble de doble   |
| DIPA                                    | Diisopropilamina   |
| DMF                                     | <i>N,N</i> -dimetilformamida   |
| DMS                                     | Sulfuro de dimetilo  |
| DNJ                                     | Deoxinojirimicina  |
| eq                                      | Equivalentes   |
| EtOH                                    | Etanol   |

|                                 |                                    |
|---------------------------------|------------------------------------|
| g                               | Gramo                              |
| GPa                             | Gigapascal                         |
| h                               | Hora                               |
| H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>  | Ácido sulfúrico                    |
| HCl                             | Ácido clorhídrico                  |
| HDNJ                            | Homo-deoxinojirimicina             |
| HIO <sub>4</sub>                | Ácido peryódico                    |
| HNJ                             | Homo nojirimicina                  |
| Hz                              | Hertz                              |
| Im <sub>2</sub> CO              | Carbonil diimidazol                |
| <i>J</i>                        | Constante de acoplamiento          |
| LDA                             | Diisopropilamido de litio          |
| LiAlH <sub>4</sub>              | Hidruro de litio y aluminio        |
| LiBH <sub>4</sub>               | Borohidruro de litio               |
| LiCl                            | Cloruro de litio                   |
| M                               | Molaridad                          |
| m                               | Señal múltiple                     |
| MeCN                            | Acetonitrilo                       |
| MeOH                            | Metanol                            |
| MHz                             | MegaHertz                          |
| mL                              | Mililitros                         |
| Mo(CO) <sub>6</sub>             | Hexacarbonilo de molibdeno         |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sulfato de sodio                   |
| NaBH <sub>4</sub>               | Borohidruro de sodio               |
| NaH                             | Hidruro de sodio                   |
| NaIO <sub>4</sub>               | Peryodato de sodio                 |
| NaN <sub>3</sub>                | Azida de sodio                     |
| NaOAc                           | Acetato de sodio                   |
| <i>n</i> -BuLi                  | <i>n</i> -butil-litio              |
| NH <sub>2</sub> OH.HCl          | Clorhidrato de hidroxilamina       |
| NJ                              | Nojirimicina                       |
| Pd(OH) <sub>2</sub> /C          | Hidróxido de paladio sobre carbono |
| Pd/C                            | Paladio sobre carbono              |
| PdCl <sub>2</sub>               | Cloruro de paladio                 |
| pH                              | Potencial de hidrógeno             |
| PMe <sub>3</sub>                | Trimetilfosfina                    |
| PPh <sub>3</sub>                | Trifenilfosfina                    |
| psi                             | Libra por pulgada cuadrada         |
| PtO <sub>2</sub>                | Dioxido de platino                 |
| Py                              | Piridina                           |
| Rf                              | Factor de retención                |
| RMN                             | Resonancia magnética nuclear       |
| s                               | Señal simple                       |



|         |  |
|---------|--|
| SHOWO   | Sequential Hydrolysis-Oxidation-Wittig Olefination |
| t       | Señal triple de dobles                             |
| ta      | Temperatura ambiente                               |
| TBDPSCI | Cloruro de <i>tert</i> -Butildifenilsilano         |
| td      | triple de dobles                                   |
| TFA     | Ácido trifluoroacético                             |
| THF     | Tetrahidrofurano                                   |
| TMS     | Tetrametilsilano                                   |

## Introducción:

Los glicoconjugados son biomoléculas resultantes de la unión covalente, entre glúcidos y proteínas o entre glúcidos y lípidos<sup>1</sup>. La desregulación de la actividad de enzimas que catalizan procesos metabólicos vinculados a los glicoconjugados produce anomalías en la estructura química de estos compuestos que impiden el desarrollo normal de la correspondiente función biológica. Tales anomalías pueden afectar a las rutas biosintéticas (desórdenes congénitos de glicosilación) o a las rutas catabólicas (anomalías por almacenamiento causadas por enzimas lisosómicas). Estas diversas estructuras responden metabólicamente y ocurren de una manera específica para una línea celular y proteína, lo que confiere propiedades específicas para cada tipo de tejido.<sup>2</sup> Los glicoconjugados tienen gran importancia biológica como agentes dotados de interesantísimas actividades fisiológicas, por ejemplo:

- Colágeno
- Fibrinógeno
- Inmunoglobulinas
- Hormonas (tirotropina, gonadotropina, etc.)
- Enzimas (glicosidasas, proteasas, etc.)
- Lectinas
- Factores anticongelantes (en peces de la Antártida)
- Promotores de la liberación de linfocitos (interleucina 2)
- Con actividad transportadora de Fe (transferrina)
- Reguladores de la vida media de proteínas circulantes
- Agentes de protección y lubricación (mucinas)
- Agentes favorecedores del funcionamiento del sistema nervioso (gangliósidos)

- Agentes que participan en procesos inmunitarios
- Agentes favorecedores de actividad antiinfecciosa

Como ejemplos de fármacos (o agentes relacionados con la función terapéutica), que son glicoconjugados, se hallan, entre otros:

- Heparina
- Antibióticos aminoglicosídicos:
  - Estreptomina
  - Neomicina
  - Gentamicina
  - Kanamicina
  - Tobramicina
- Agentes antigripales (inhibidores de la neuraminidasa vírica)
- Antiadhesinas (antiinflamatorios no esteroideos)
- Ciertas citocinas
- Sulfato de glucosamina
- Manosa

Por tanto, el desarrollo de inhibidores específicos de los glicoconjugados, tales como la nojirimicina, 1-deoxinojirimicina y sus análogos como los homoiminoazúcares (Figura 1), pueden conducir al descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades y desórdenes metabólicos como la diabetes,<sup>3</sup> procesos tumorales<sup>4</sup> e infecciones virales.<sup>5</sup>

Dichos inhibidores resaltan por su parecido estructural con los azúcares, donde el intercambio del átomo de oxígeno endocíclico por un átomo de nitrógeno forma a los llamados iminoazúcares.<sup>6</sup>

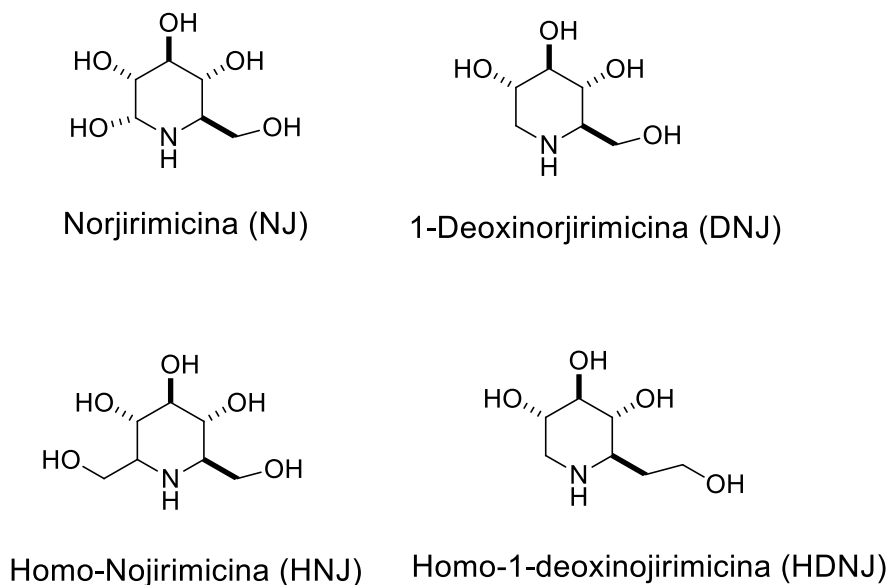


Figura 1. Iminoazúcares y homo-iminoazúcares representativos.

Una ruta sintética hacia este tipo de compuestos puede diseñarse a partir de quirones, moléculas como aminoácidos, hidroxiaácidos, terpenos o carbohidratos, éstos están presentes en la naturaleza y se les conoce como fuente natural de quiralidad o “*Chiral pool*”.

Los quirones poseen centros estereogénicos bien definidos, los cuales pueden conservarse o modificarse selectivamente según lo requiera la molécula objetivo, a esta estrategia se le conoce como “*Chiron Approach*”<sup>7</sup> y esta aproximación ha sido empleada en nuestro grupo de investigación para la síntesis total de productos naturales y de otras aplicaciones usando el quirón **7,3-LXF**<sup>8,9,10</sup> derivado de la D-glucosa (Figura 2).

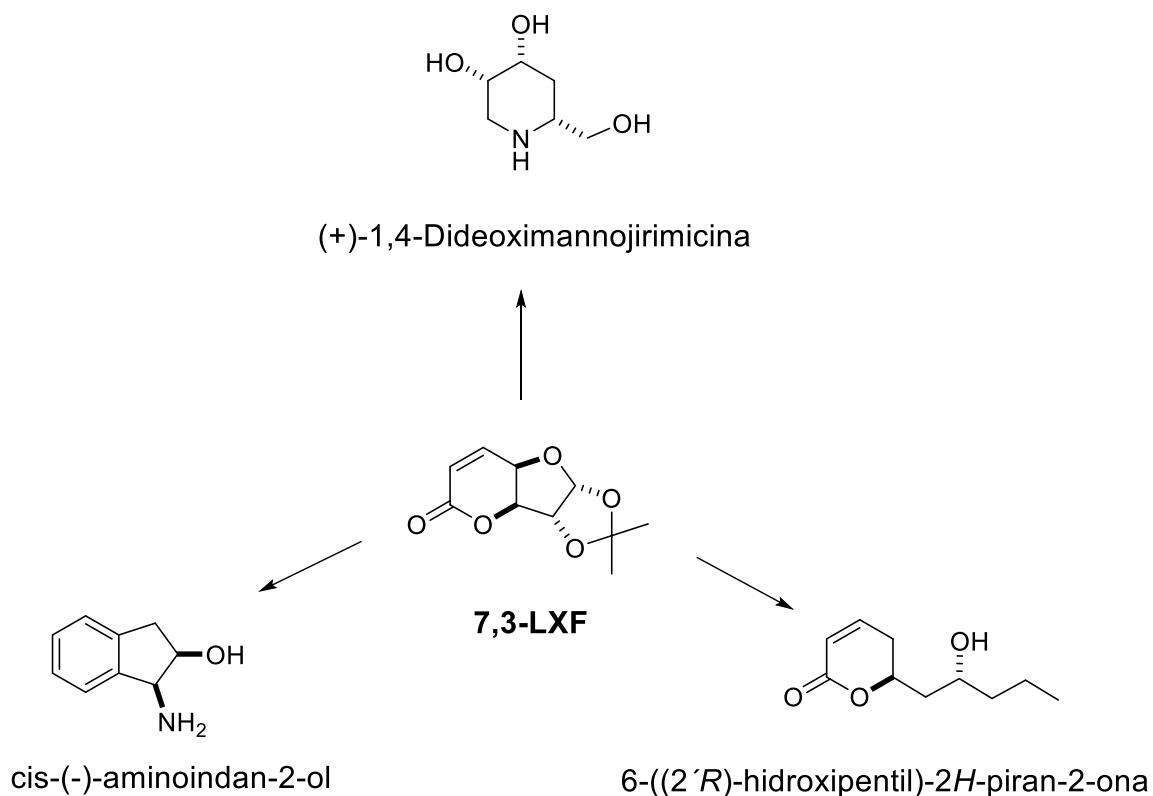


Figura 2. Aplicaciones del quirón 7,3-LXF en nuestro grupo de investigación.

En este trabajo, se presentan los adelantos sintéticos hacia la obtención del homo deoxinojirimicina (**HDNJ**) a partir de la  $\delta$ - lactona **7,3-LXF** usando el “*Chiron Approach*” como estrategia. (Figura 3)

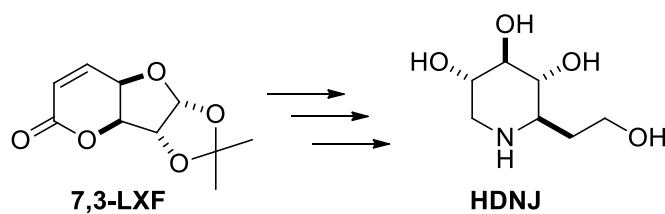
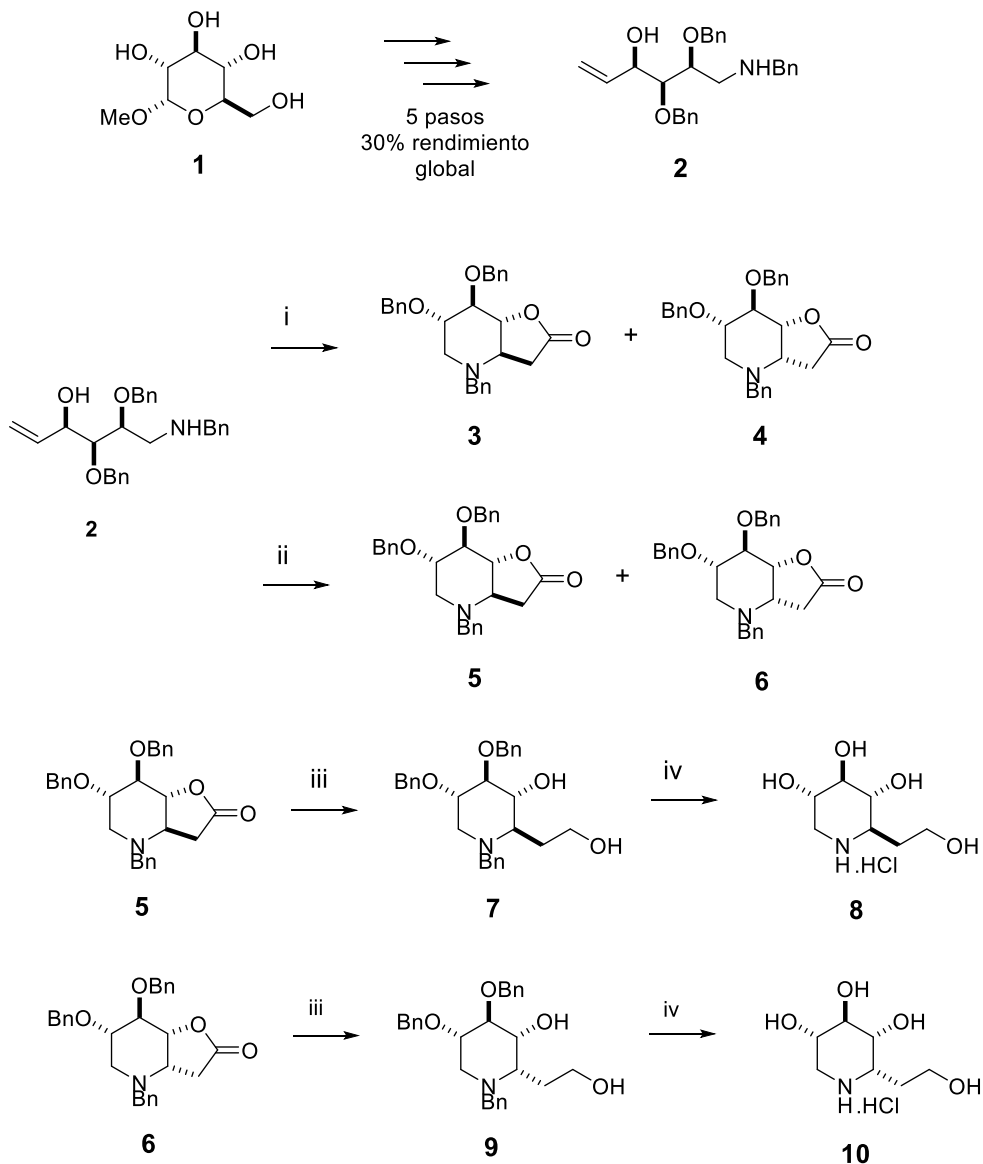


Figura 3. Síntesis de la homo-deoxinojirimicina a partir del quirón **7,3-LXF**

## Antecedentes:

Se ha encontrado que los homioiminoazúcares son más estables en cuanto a la degradación química y enzimática con respecto a los iminoazúcares, además de retener una actividad biológica muy similar a la de éstos.<sup>11</sup>

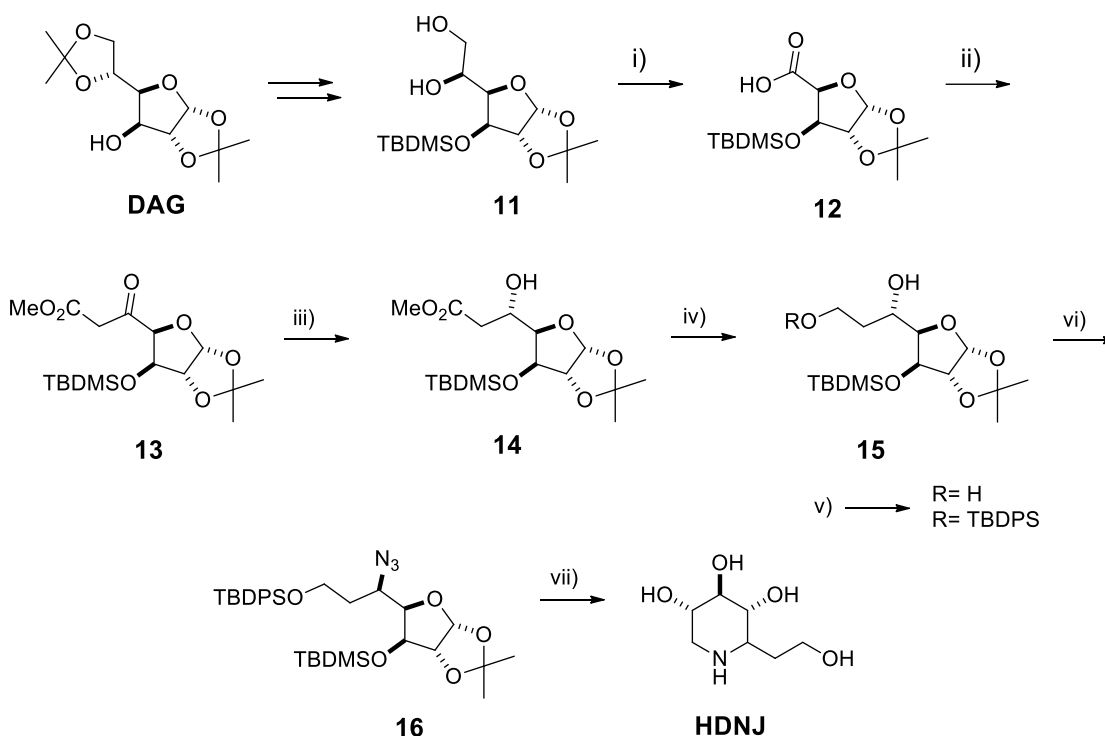
La historia reciente de estos compuestos nos sitúa en el año 2000 con la síntesis reportada por Szolcsányi,<sup>12</sup> donde el sustrato clave es el aminoalqueno oxigenado y *N*-bencilado **2**, el cual se trató bajo condiciones reductoras para obtener las lactonas **3-6**. Bajo condiciones reductoras y la subsiguiente desprotección permitió acceder a los epímeros en C-6 de la **HDNJ** con bajos rendimientos. (Esquema 1)



Condiciones de reacción: (i) CO (globo), 0.1 eq. PdCl<sub>2</sub>, 1 eq. BQ, 2 eq. LiCl, 2 eq. AcONa, THF; (ii) CO (globo), 0.1 eq. PdCl<sub>2</sub>, 1 eq. BQ, 2 eq. LiCl, 2 eq. AcONa, AcOH; (iii) LiBH<sub>4</sub>, THF anh, 0°C-t.a, 3 h, FLC, **7** (64%), **9** (65%); (iv) H<sub>2</sub> (globo), 10% Pd/C, HCl, MeOH, rt, toda la noche, DOWEX (H<sup>+</sup> form), **8** (90%), **10** (82%)

Esquema 1. Síntesis de epímeros de HDNJ de Szolcsányi.

En 2006 Greck y colaboradores<sup>13</sup> reportaron la síntesis total de **HDNJ** a partir de la **DAG** controlando la estereoquímica en el C-5 gracias a un complejo quiral de rutenio presente en la hidrogenación de su intermediario clave **13**. (Esquema 2)

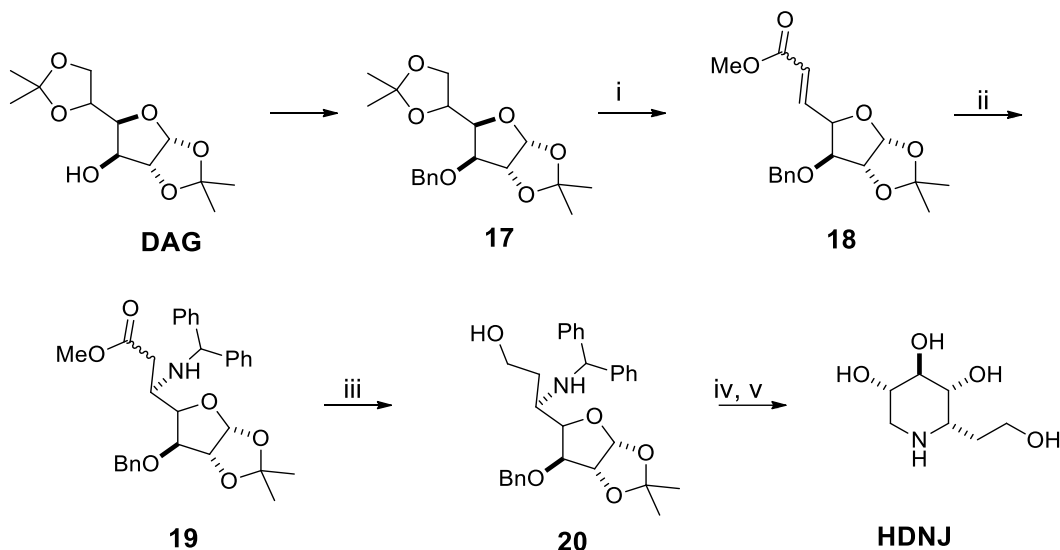


Condiciones de reacción: (i) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O/EtOH, 16 h, t.a, CrO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 16 h, t.a, 77% (ii) Im<sub>2</sub>CO, THF, 8 h, t.a., (MeO<sub>2</sub>C-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Mg<sup>2+</sup>, 24 h, t.a., 51%; (iii) H<sub>2</sub>, [(R)-BinapRuBr<sub>2</sub>], 1 atm, 24 h, 40°C, 99%, de >99%; (iv) 5.0 eq. LiAlH<sub>4</sub>, THF, 2 h, t.a., 66%; (v) 2.0 eq. TBDPSCI, 4-DMAP, py, 12 h, t.a., 68%; (vi) (a) MsCl, DCM/py, 3 h, 45 °C, 100%; (b) NaN<sub>3</sub>, DMF, 12 h, 130 °C, 77%; (vii) (a) TBAF, THF, 1h, t.a.; (b) TFA, H<sub>2</sub>O, 2 h, t.a.; (c) H<sub>2</sub>, PtO<sub>2</sub>, 1atm, 12 h, t.a.; (d) Amberlyst A-26 (OH<sup>-</sup>); 75%.

Esquema 2. Ruta sintética de Greck para la preparación de **HDNJ**.



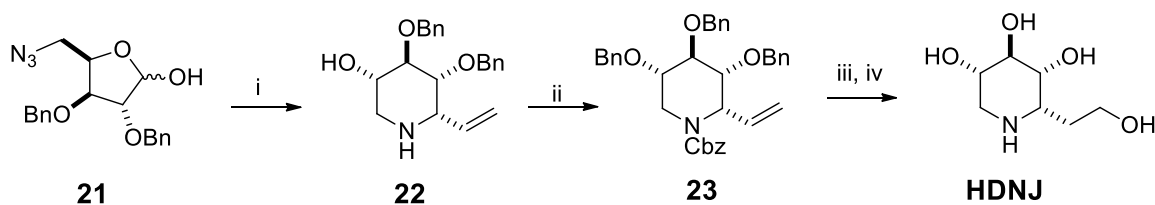
En 2011 Dumas<sup>14</sup> realiza la síntesis asimétrica de **HDNJ** en cinco etapas partiendo de **DAG** y allofuranosa, donde los pasos clave son el uso del protocolo SHOWO y una adición asimétrica aza-Michael a presión ultra alta. (Esquema 3)



Condiciones de reacción: (i) HIO<sub>4</sub>, AcOEt, (Ph)<sub>3</sub>PCHCO<sub>2</sub>Me, MeOH, 0°C (ii) (Ph)<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>, 1.2GPa (iii) LiAlH<sub>4</sub>, 0°C (iv) TFA, H<sub>2</sub>O, 40°C (v) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, HCl, 6 bars

Esquema 3. Síntesis de **HDNJ** a partir de **DAG**.

En 2016, Zoidl<sup>15</sup> sintetizó la **HDNJ** partiendo de **21** aplicando a su método SAW/Grignard, el cual consiste en una secuencia de reacciones en cascada que involucra las siguientes reacciones de Staudinger, aza-Wittig y Grignard, obteniendo **22**. Una vez formado el anillo piperidínico, su función amino es protegida, así como los grupos hidroxilo para obtener **23**, posteriormente se lleva a cabo una reacción de oxidación sobre el doble enlace y por último la remoción de los grupos protectores permite obtener la **HDNJ**. (Esquema 4)



Condiciones de reacción: (i)  $\text{PMe}_3$ , MeOH luego THF, vinylMgBr, 85% (ii) CbzCl, pyr, luego BnBr, NaH, DMF, 90% (iii)  $\text{NaBH}_4$ , DMS, 60% (iv) Pd/C,  $\text{H}_2$ , MeOH, 82%.

Esquema 4. Síntesis de **HDNJ** por Zoidl.

## Objetivos

### Objetivo general:

Síntesis de homo-deoxinojirimicina y derivados piperidínicos polihidroxilados de la nojirimicina a partir de la lactona 7,3-LXF.

### Objetivos particulares:

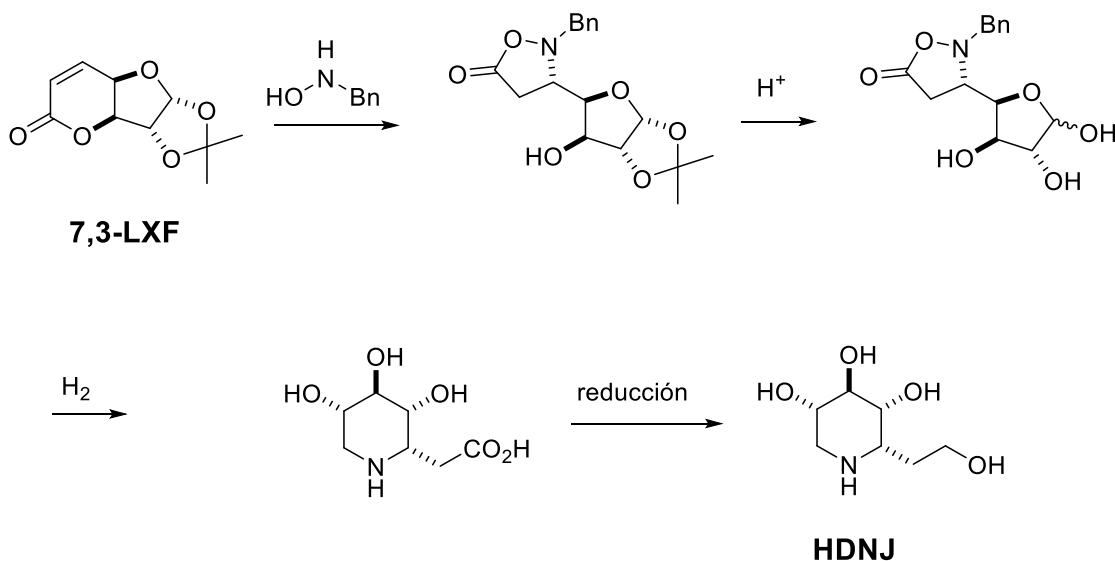
Desarrollar condiciones eficientes para:

- La hidrólisis del grupo acetal en el compuesto **27**.
- Llevar a cabo la ruptura del enlace O-N del ciclo de isoxazolidinona presente en **28** mediante una hidrogenólisis y lograr la ciclación intramolecular para obtener **32**.
- Reducir la función carbonilo en el ciclo piperidínico de **32** y así obtener la **HDNJ**.

## Metodología

La ruta sintética propuesta para la obtención de la **HDNJ** parte del quirón **7,3-LXF** como materia de partida. (Esquema 5)

- Sintetizar la lactona **7,3-LXF**.
- Realizar una reacción de adición aza-Michael con *N*-bencil-hidroxiilamina a la lactona **7,3-LXF**.
- Hidrolizar el grupo acetal en condiciones ácidas.
- Hidrogenar la isoaxolidinona para desbencilar y/o romper el enlace N-O (según corresponda) y así lograr la ciclación.
- Reducir el grupo carboxilo.

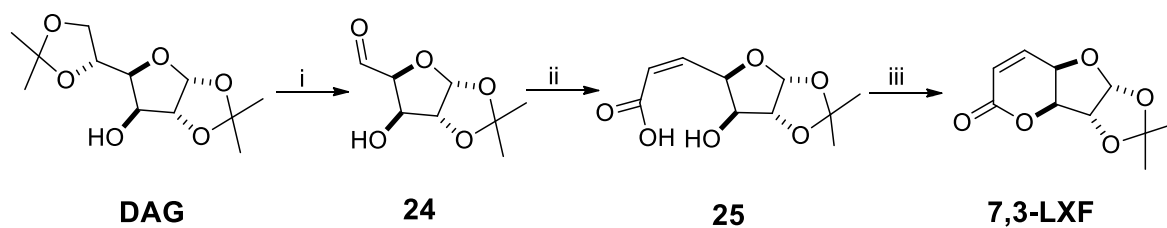


Esquema 5. Ruta sintética propuesta para la obtención de **HDNJ**.

## Discusión de resultados

### Síntesis de la lactona 7,3-LXF

La lactona 7,3-LXF cuenta con los centros estereogénicos que la molécula objetivo y que durante el transcurso de la síntesis no son perturbados. Así, nuestra ruta inicia preparando la lactona 7,3-LXF en tres pasos a partir de la **DAG** que fue tratada bajo condiciones ácidas para hidrolizar el acetónido en C5 y C6 obteniendo el respectivo diol que se trató con  $\text{NaIO}_4$ , convirtiéndose en el aldehído **24**. Luego **24** se hizo reaccionar con un iluro de fosforo derivado del bromoacetato de metilo para obtener la olefina **25**, una ciclación intramolecular permitida por la DCC nos permitió obtener la lactona 7,3-LXF con rendimientos del 80%. (Esquema 6)



Condiciones de reacción: (i) EtOH, H<sub>2</sub>O, HCl (70:29:1), ta, NaHCO<sub>3</sub> sol (pH=7), NaIO<sub>4</sub>, ta (ii) EtOH, H<sub>2</sub>O (40:60), Br<sup>+</sup>[PPh<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>], KOH, ta, HCl sol (pH=3), ta (iii) DCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anh, ta

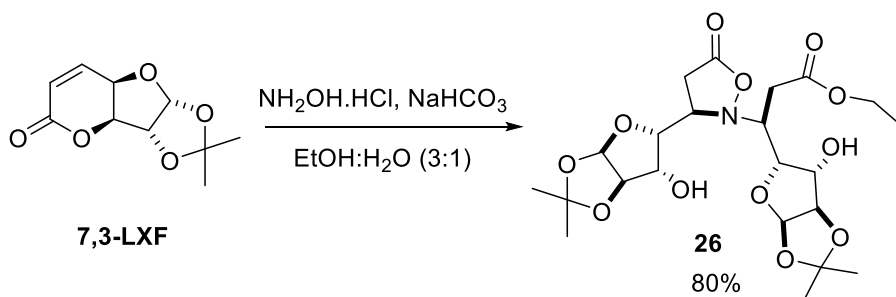
Esquema 6. Síntesis del versátil *Quirón* 7,3-LXF.

**Síntesis de (S)-2-bencil-3-((3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)isoxazolidin-5-ona. (27)**

La formación del enlace N-C en la posición  $\beta$  al carbonilo de la lactona para formar nuestra molécula objetivo, se logra con una adición aza-Michael con donadores de Michael como alquil o aril aminas, hidracinas o hidroxilaminas, a aceptores de Michael como aldehídos, cetonas, o ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados<sup>16</sup> nos permiten acceder compuestos  $\beta$ -amino carbonílicos.

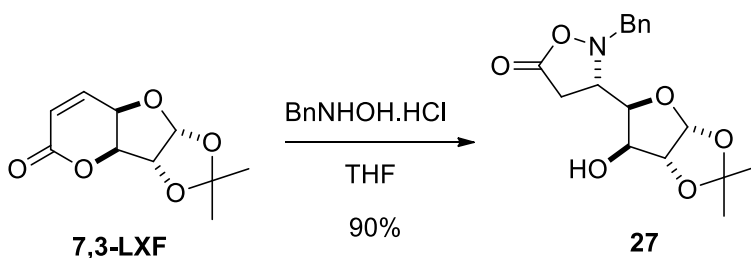
No obstante, cuando una hidroxilamina reacciona con  $\delta$  lactonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se lleva a cabo una reacción tándem que consiste en una adición aza-Michael seguido de una transesterificación llevando a la ciclación para formar isoxazolidinonas.<sup>17</sup>

Anteriormente se demostró que el uso de  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  sobre la **7,3-LXF** además de la formación del anillo isoxazolidinico, el amino se adiciona a otra molécula de lactona 7,3-LXF es decir se produce una doble adición<sup>18</sup>. (Esquema 7)



Esquema 7. Doble adición de hidroxilamina a la lactona **7,3-LXF**.

Por tanto, se optó por el uso de una hidroxilamina *N*-sustituida para evitar la doble adición, así utilizamos la *N*-bencil hidroxilamina. La formación del anillo isoxazolidinico resulta conveniente para nuestros fines sintéticos, ya que la hidrogenólisis que se llevaría a cabo posteriormente no sólo promovería la desbencilación del nitrógeno, sino que bajo esas condiciones se promueve la escisión del enlace N-O liberando un grupo amino y un grupo carboxilato evitando la formación de una amina como cuando se adicionan aminas al anillo de  $\delta$ -lactona. Ciertamente al añadir una solución de **7,3-LXF** en THF al clorhidrato liberado de la *N*-bencilhidroxilamina manteniendo en agitación durante 12 h después de la purificación se obtuvo la isoxazolidinona **27** con rendimientos de 90% (Esquema 8) como un sólido blanco cristalino del cual se hizo el estudio de difracción de rayos X (Figura 5). En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la fracción pura se encuentra una señal doble de dobles ( $\delta = 2.72$  ppm) que integra para 2H correspondientes para el  $\text{CH}_2$   $\alpha$  al carbonilo, una cuádruple ( $\delta = 3.88$  ppm) que integra para 1H correspondiente para el CH base N y una múltiple ( $\delta = 7.32$  ppm) perteneciente a los H aromáticos (Figura 6). En el espectro de  $^{13}\text{C}$  destacan dos señales muy cercanas  $\delta = 63.18$  ppm, concerniente al C base N y  $\delta = 63.22$  ppm referente al C bencílico. (Figura 7)



Esquema 8. Síntesis de la isoxazolidinona **27**.

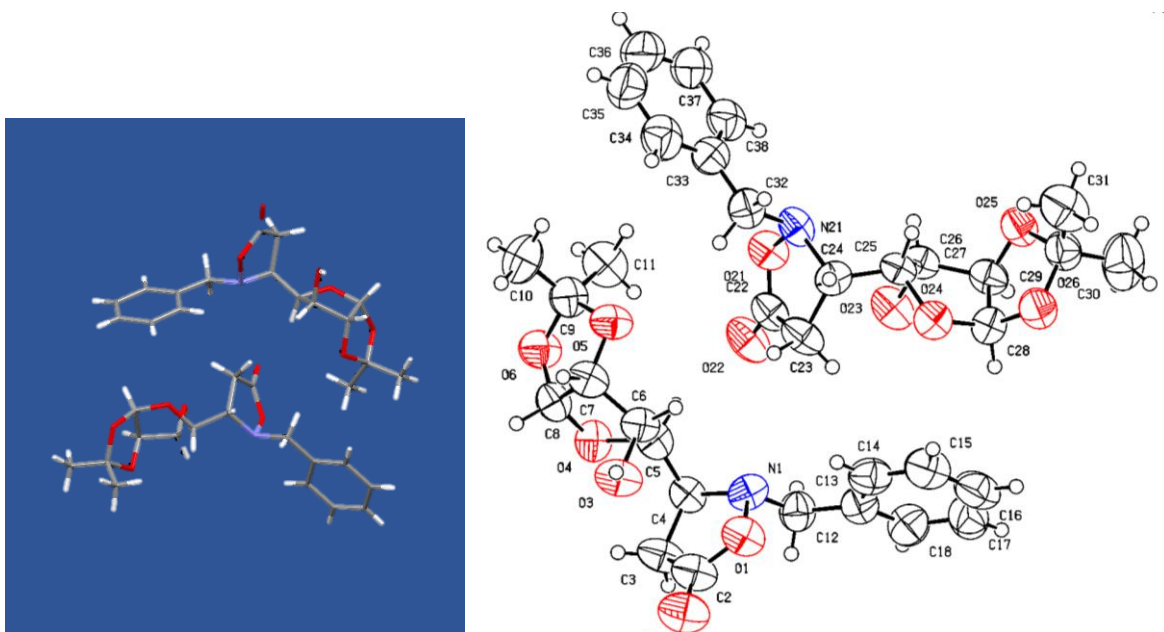


Figura 4. Estructura de rayos X de **27**.

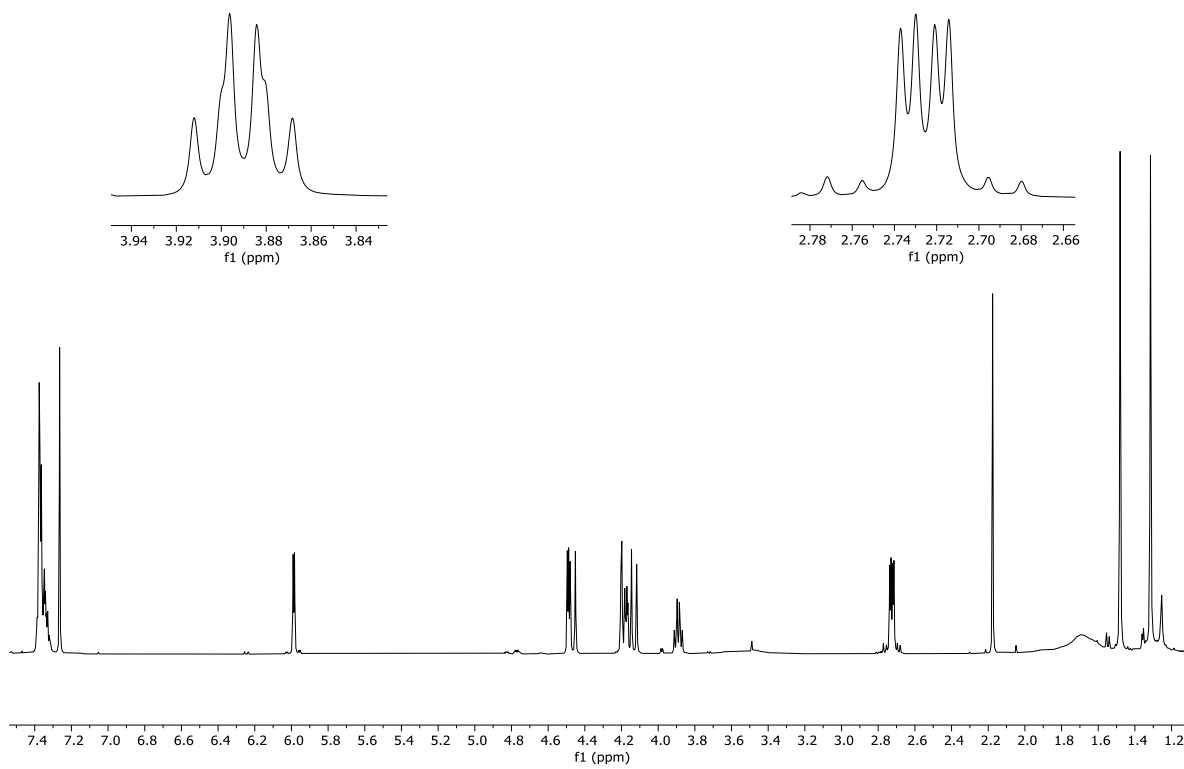


Figura 5. Espectro de  $^1\text{H}$  de **27**.



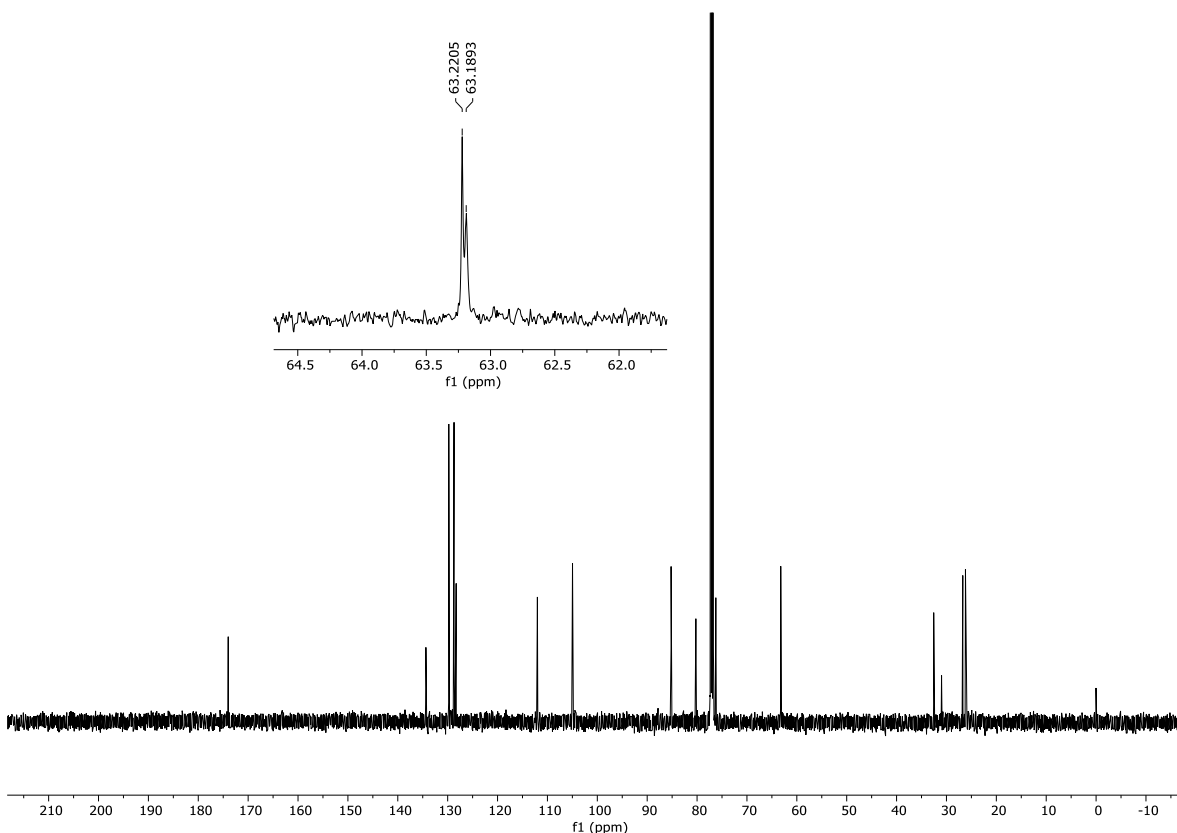


Figura 6. Espectro de  $^{13}\text{C}$  de **27**.

Síntesis de (S)-2-bencill-3-((2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il)isoxazolidin-5-ona. (**28**)

Siguiendo la ruta sintética procedimos a los ensayos para lograr la hidrólisis del acetónido en **27**, se probaron diferentes condiciones de medios ácidos con la finalidad de hidrolizar selectivamente el acetónido pero dejar intacto en anillo isoxazolidinico en búsqueda del diol **28**. Inicialmente el medio ácido probado fue TFA:H<sub>2</sub>O por 2 h pero en la RMN no se observó ninguna señal correspondiente al producto, probamos hidrolizar **27** al tratarlo con una mezcla AcOH:H<sub>2</sub>O a diferentes

concentraciones (experimentos 2-5) es el experimento 5 que nos permitió acceder a **28** en rendimientos del 10%, recuperando materia prima.

Como la conversión de la materia prima no era total decidimos aumentar la acidez agregando  $H_2SO_4$  experimento 6, **27** fue hidrolizado con un rendimiento del 40%, sin embargo, quedó poca materia prima por lo que decidimos bajar la acidez aumentando la cantidad de ácido acético y disminuyendo la cantidad de agua, manteniendo la concentración de ácido sulfúrico, obteniendo **28** con un rendimiento del 80% experimento 7 (Tabla 1). Encontrando así las condiciones óptimas para la hidrólisis del acetonido.

| <b>27</b>   |                              | $H^+$      |                  | <b>28</b>       |
|-------------|------------------------------|------------|------------------|-----------------|
| Experimento | Medio                        | Tiempo (h) | Temperatura (°C) | Producto        |
| <b>1</b>    | TFA:H <sub>2</sub> O (2:1)   | 2          | t.a              | Descomposición  |
| <b>2</b>    | AcOH: H <sub>2</sub> O (1:1) | 12         |                  | Materia prima   |
| <b>3</b>    | AcOH: H <sub>2</sub> O (1:1) | 72         | 80               |                 |
| <b>4</b>    | AcOH:H <sub>2</sub> O (4:1)  | 12         | 95               |                 |
| <b>5</b>    | AcOH:H <sub>2</sub> O (3:7)  | 2          | 80               | <b>28</b> (10%) |

|          |  |    |     |                 |
|----------|--|----|-----|-----------------|
| <b>6</b> | AcOH:H <sub>2</sub> O:<br>H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (3:6:1) | 12 | t.a | <b>28</b> (40%) |
| <b>7</b> | AcOH:H <sub>2</sub> O:<br>H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (7:2:1) | 12 |     | <b>28</b> (80%) |

Tabla 1. Condiciones probadas para la hidrólisis ácida de **27**.

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H de la fracción pura se encuentra de **28** se observa una señal simple ( $\delta = 7.90$  ppm) que integra para 1H y corresponde al H de aldehído, una señal doble ( $\delta = 5.47$  ppm) que integra para 1H perteneciente al H del carbono anomérico quien sufre un desplazamiento a frecuencias altas, además de la desaparición de dos señales simples propias de ambos grupos metilo del isopropilideno (Figura 7). En el espectro de RMN de <sup>13</sup>C se observa aún la cercanía de los carbonos base nitrógeno y bencílico (Figura 8).

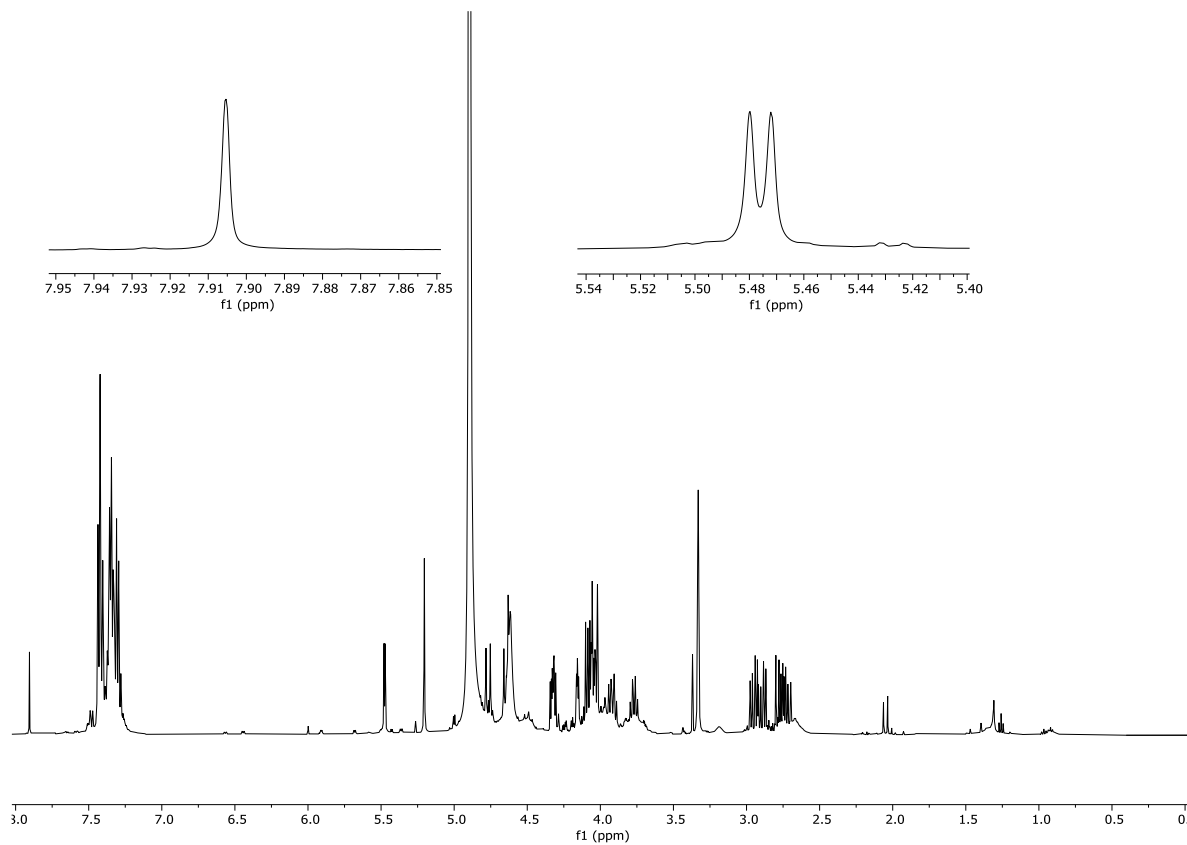


Figura 7. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN de **28**.

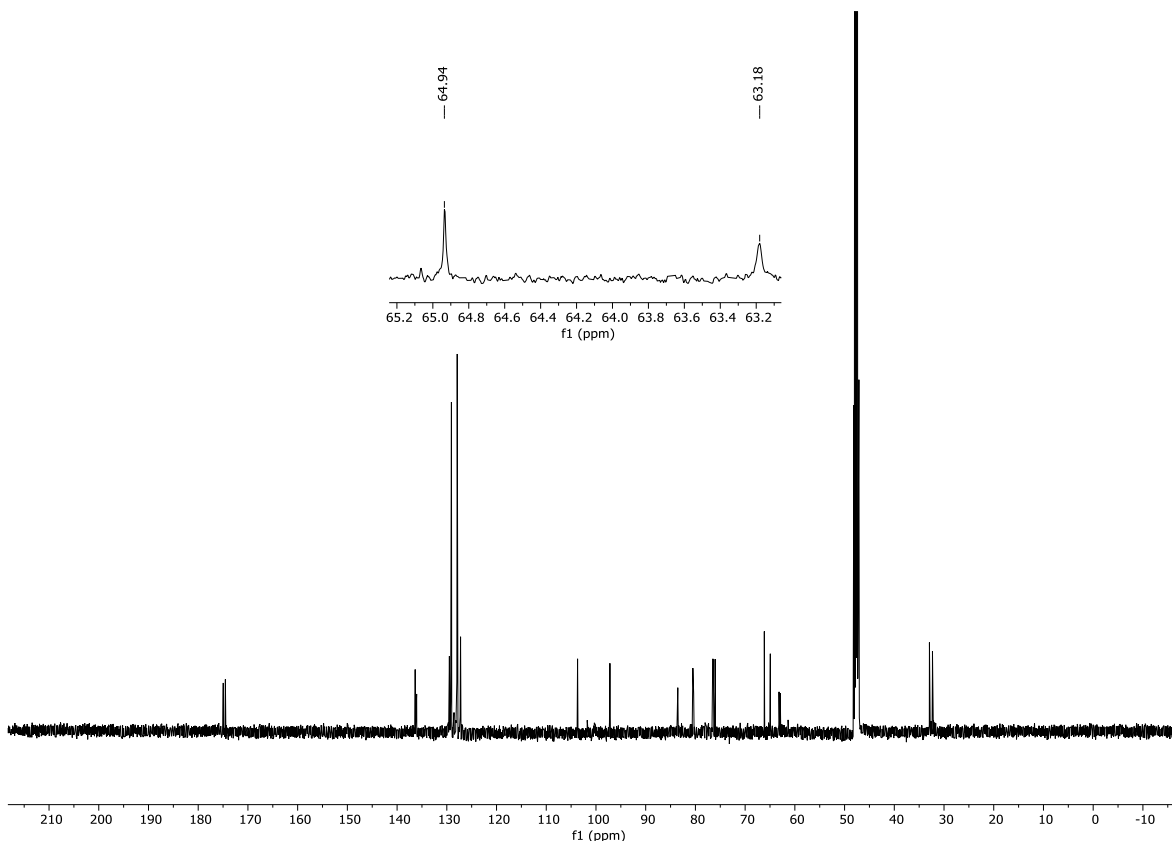
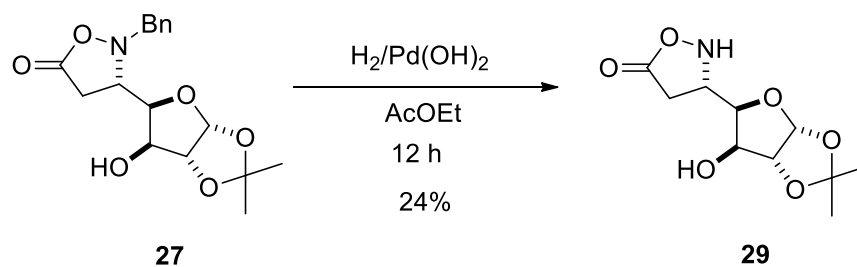


Figura 8. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **28**.

Síntesis de (S)-3-amino-3-((3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)propanoico. (**29**)

En la búsqueda de las condiciones de hidrogenólisis simultánea de los enlaces N-CH<sub>2</sub>Ph para la desbencilación, y N-O para la apertura del anillo isoxazolidinico, se decidió explorar la reactividad de **27** ante condiciones reductoras. Iniciamos llevando a cabo la hidrogenación utilizando H<sub>2</sub> y Pd(OH)<sub>2</sub>/C como catalizador en acetato de etilo, en CCF se observaron varios productos de descomposición, sin embargo, se formaron unos cristales que correspondían a **29** la estructura de rayos

X (Figura 9) muestra que solo se desbencila pero no se logra romper el enlace N-O, desafortunadamente estos resultados no pudimos reproducirlos (Esquema 9).



Esquema 9. Desbencilación de **27**.

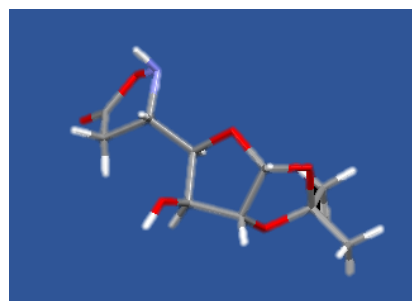
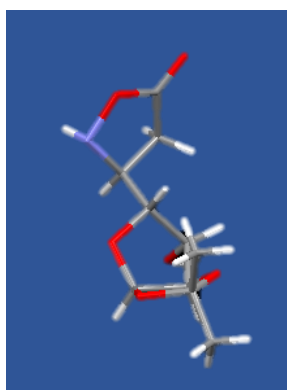
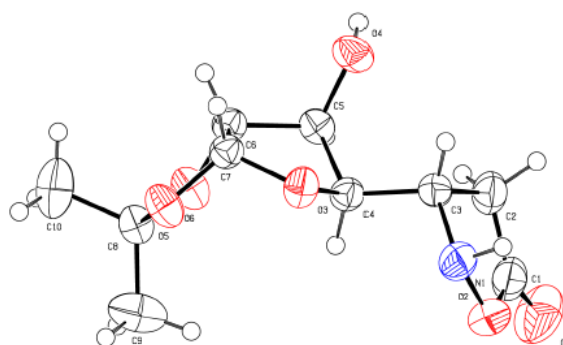
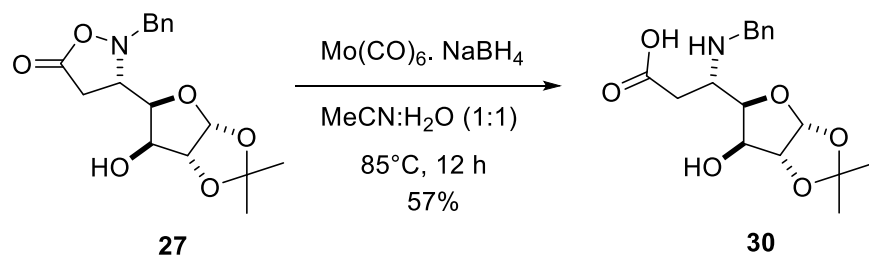


Figura 9. Rayos X de **29**.

Síntesis de ácido (S)-3-(bencilamino)-3-((3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)propanoico. (**30**)

Cambiamos la fuente de hidrógenos tratando a **27** con  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  y  $\text{NaBH}_4$  en  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1) a  $85^\circ\text{C}$  durante 12 h (Esquema 10). Bajo estas condiciones se logró la ruptura del enlace N-O obteniendo el aminoácido bencilado **30** con un rendimiento de 57%, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la fracción pura muestra una señal doble de dobles para cada uno de los hidrógenos diastereotópicos del  $\text{CH}_2$  alfa al carbonilo ( $\delta = 2.54$  ppm) al igual que en la materia prima, una señal múltiple definida que integra para 1H perteneciente al CH base N la cual sufre un desplazamiento a frecuencias alto ( $\delta = 3.69$  ppm) ya que en **27** aparece a ( $\delta = 3.88$  ppm) y una señal múltiple ( $\delta = 7.46$  ppm) perteneciente a los H aromáticos (Figura 10). En relación al espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  se observan las señales de C bencílico y de los carbonos del anillo aromático ( $\delta = 48.74$  ppm), sin embargo, algo relevante es el desplazamiento a frecuencias altas del C base N ( $\delta = 54.97$  ppm) el cual en **27** aparece a ( $\delta = 67.7$  ppm) evidenciando que el compuesto sufrió la escisión del enlace N-O más no la desbencilación (Figura 11).



Esquema 10. Ruptura del enlace N-O mediante condiciones reductoras.

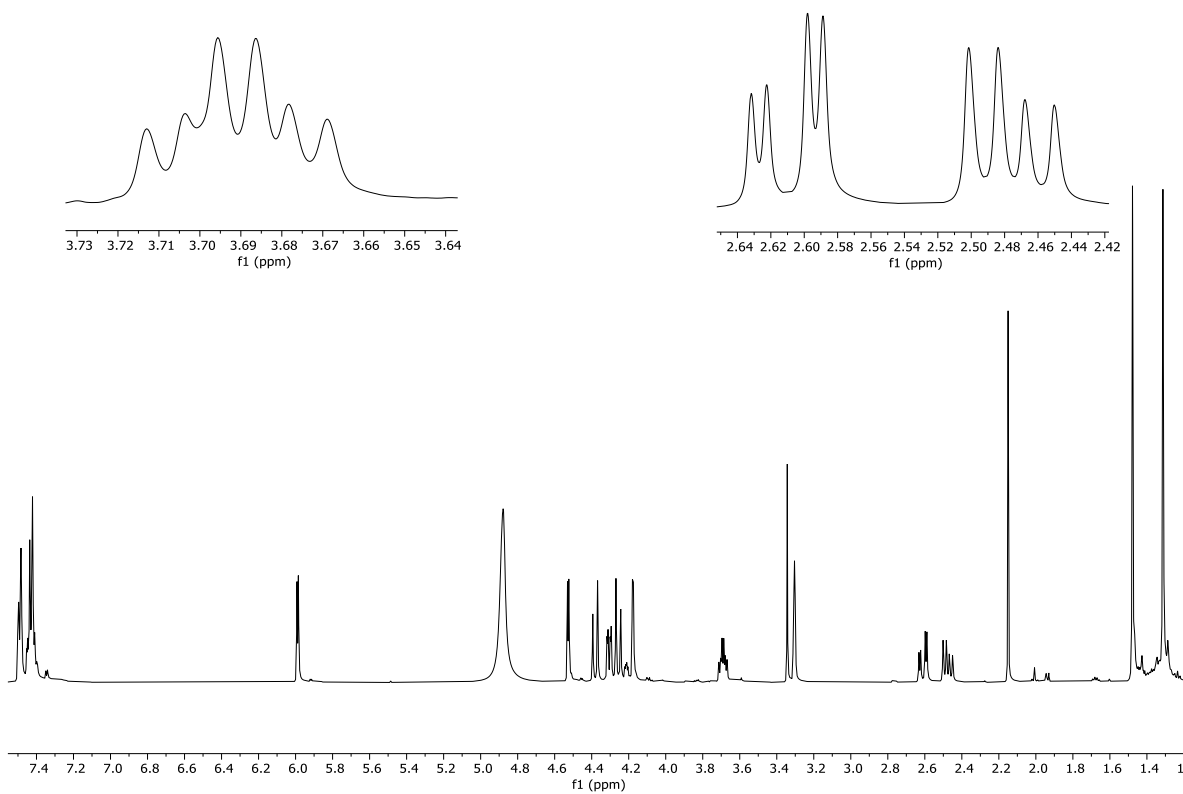


Figura 10. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN de **30**.



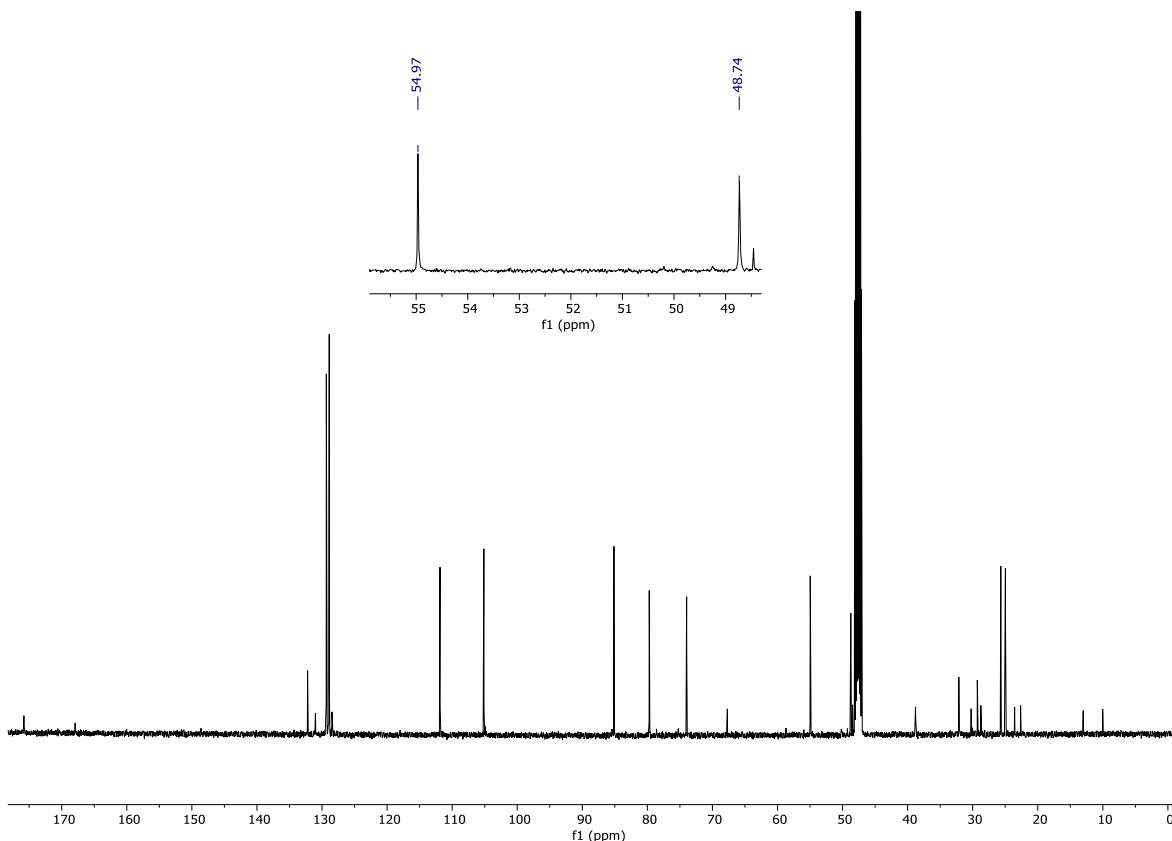
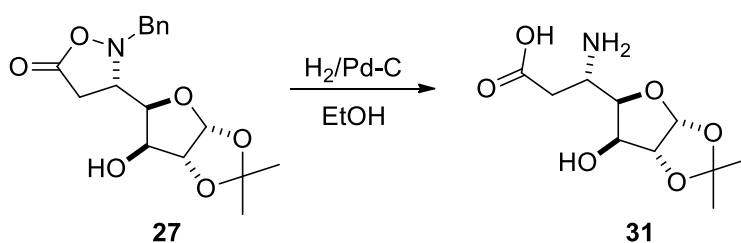


Figura 11. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **30**.

### Síntesis del ácido (S)-3-amino-3-((3a*R*,5*R*,6*S*,6a*R*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il)propanoico. (**31**)

El objetivo de la hidrogenolisis es desbencilar y lograr la ruptura del enlace N-O, simultáneamente para disminuir el número de pasos en la reacción, por lo que decidimos llevar a cabo la hidrogenolisis de **27** utilizando Pd/C como catalizador disuelto en etanol bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  durante 12 h (Esquema 11), después de la filtración y purificación **31** se aisló con un rendimiento del 72%, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la fracción pura muestra una señal no muy definida en ( $\delta = 2.51$  ppm) que corresponde a los dos hidrógenos diasterotópicos del  $\text{CH}_2$  alfa al carbonilo, una

señal múltiple muy bien definida desplazada a campo alto ( $\delta = 3.20$  ppm) que integra para 1H y corresponde al CH base N (Figura 12). En el espectro de  $^{13}\text{C}$  no se observan ya los carbonos correspondientes al anillo aromático ni el carbono bencílico, sin embargo, la señal que corresponde a C-N sufre un desplazamiento a campo alto ( $\delta = 48.87$  ppm) (Figura 13).



Esquema 11. Reducción de **27** al  $\beta$  aminoácido **31**.

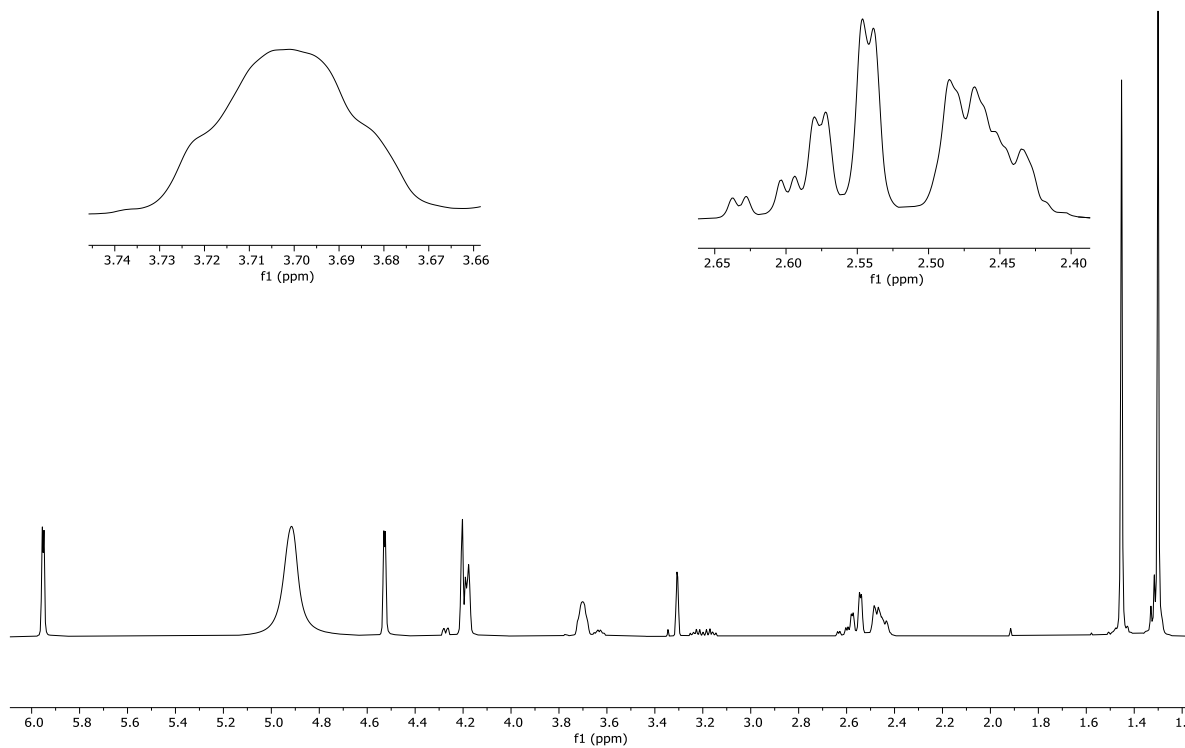


Figura 12. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN de **31**.

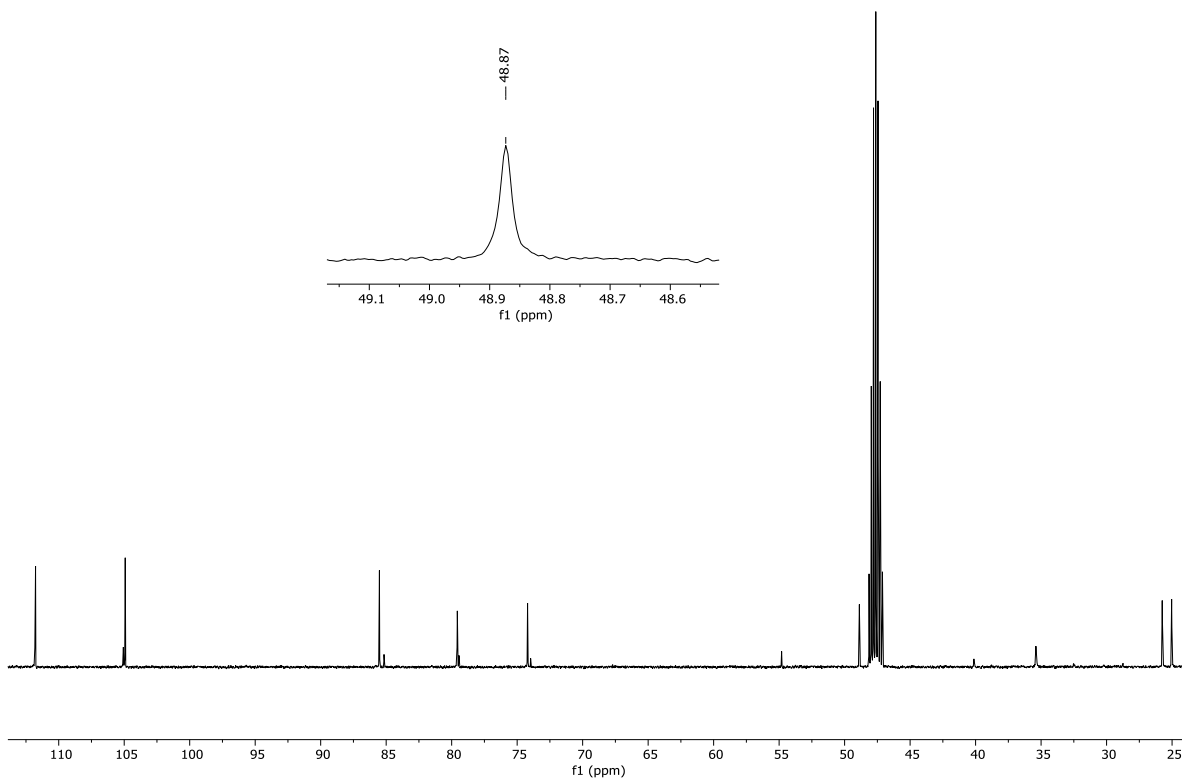
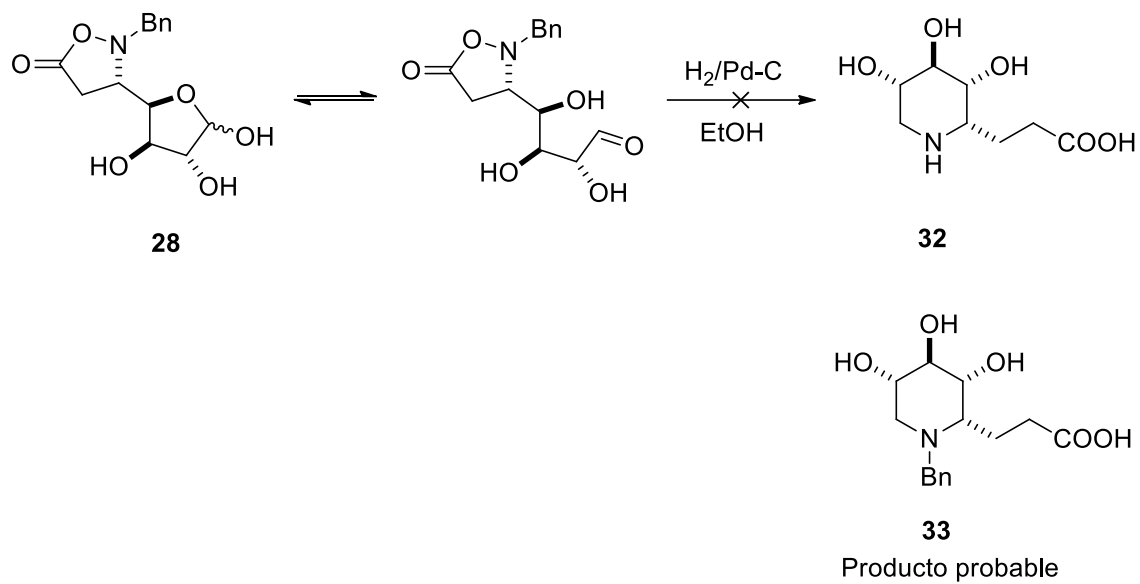


Figura 13. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **31**.

### Síntesis del ácido 3-((2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)-1-bencil-3,4,5-trihidroxipiperidin-2-il)propanoico. (**32**)

Habiendo encontrado las condiciones óptimas para la ruptura del enlace N-O y desbencilación simultánea para obtener **31**, sometimos al diol **28** a dichas condiciones con el objetivo de obtener el ácido **32**, sin embargo, según el espectro de resonancia de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción (Figura 14) se ve la apertura del anillo isoxazolidínico, pero no la desbencilación, además de una probable esterificación por la presencia de las señales del etilo, así el producto probable es **33**. (Esquema 12)

Sin embargo, no pudimos aislarlo, siempre aparecen impurezas.



Esquema 12. La hidrogenólisis de **28**.

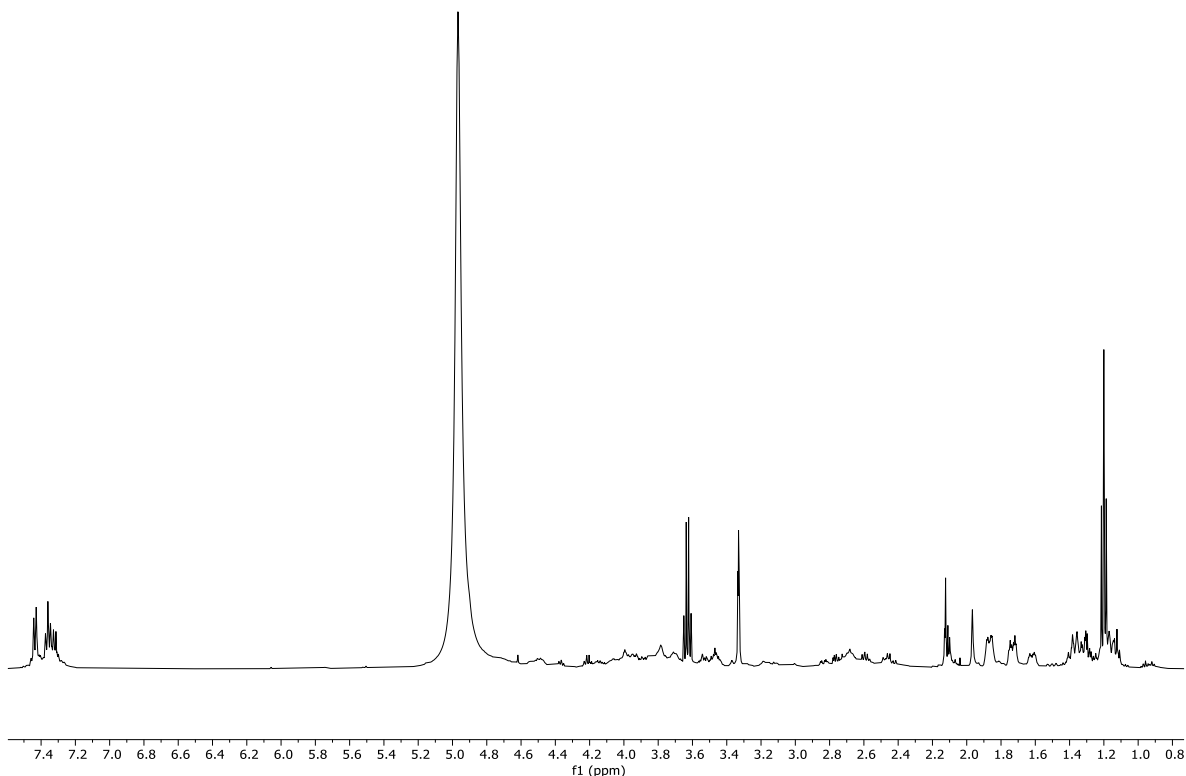
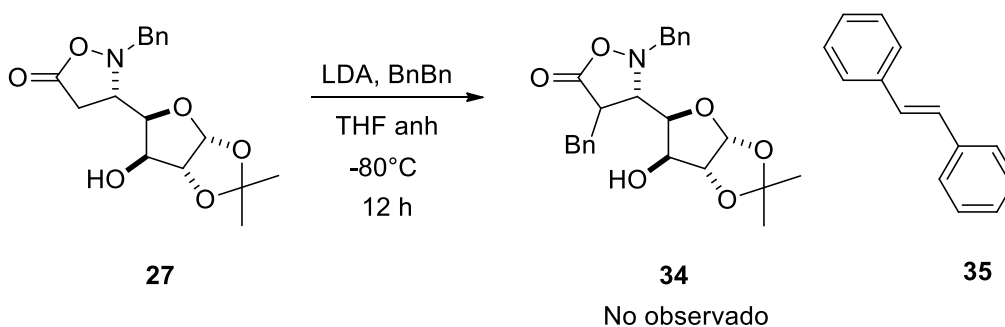


Figura 14. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN del crudo de probable **33**.

Síntesis de (3S)-2,4-dibencill-3-((3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il)isoxazolidin-5-ona. (**34**)

Por otro lado, los  $\beta$ -aminoácidos son componentes de productos naturales complejos ya que la presencia de  $\beta$ -aminoácidos produce una diversidad estructural en los productos naturales y proporciona arquitecturas características más allá de las de los  $\alpha$ -L-aminoácidos ordinarios, generando así funciones biológicas significativas y únicas en

la naturaleza. Por tal motivo decidimos probar la alfa alquilación de la isoxazolidinona **27** ya que por su estructura era candidata a mostrar una alta estereoselectividad. Para ello, **27** se disolvió en THF anhidro y a  $-40^{\circ}\text{C}$  lentamente se añadió LDA recién preparada, se dejó en agitación 30 minutos, cuando la solución cambió de color se bajó la temperatura a  $-80^{\circ}\text{C}$  una vez estable se añadió por goteo el BnBr disuelto en THF anhidro cuidando las condiciones inertes durante 12 h (Esquema 13), posteriormente la reacción se trató con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  en solución, la mezcla se extrajo, secó y evaporó. Después de la purificación se recuperó la materia prima, los espectros de resonancia de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  mostraron que **34** no se obtiene, sin embargo, se obtuvo un sólido cristalino al que se le realizaron los estudios de difracción de rayos X (Figura 15), indicando que se forma el *trans* estilbena **35**.



Esquema 13. Alfa alquilación de **27**.

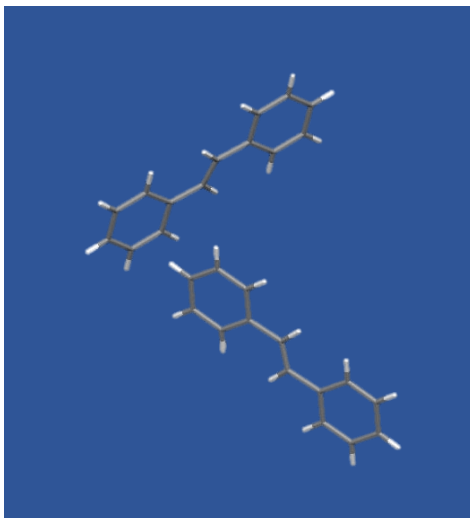


Figura 15. Estructura de rayos X de **35**.

Los compuestos a base de estilbeno han despertado un particular interés en los químicos debido a su gama de diferentes actividades biológicas<sup>19,20</sup>. Debido a que estilbenos hidroxilados representativos (Figura 16), como el *trans*-resveratrol están presentes en gran medida en la naturaleza y juegan un papel importante en la prevención de la enfermedad de las arterias coronarias<sup>21</sup> debido a su poder antioxidante<sup>22,23</sup> y propiedades antiinflamatorias. Se ha sugerido que el resveratrol también podría ser un agente anticancerígeno<sup>24</sup> actuando por la inhibición de la célula de proliferación<sup>25</sup>.

El derivado de estilbeno llamado tamoxifeno es actualmente utilizado para el tratamiento de varios tipos de cáncer de mama en mujeres, y como tratamiento hormonal para el cáncer de mama masculino. Además, el *cis*-estilbeno combretastatina A-4 natural<sup>26,27</sup> obtenido de la corteza del árbol sudafricano *Combretum caffrum* mostró importante actividad antitumoral. Lo mismo es cierto para varios análogos de tamoxifeno<sup>28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38</sup>. Su derivado



ombrabulin<sup>39</sup> está actualmente en fase III ensayos clínicos para el tratamiento de tejidos blandos en estado avanzado carcinoma. El mecanismo de acción de los derivados del estilbeno (Z) finalmente condujo al daño de las células endoteliales y la posterior necrosis<sup>40</sup>.

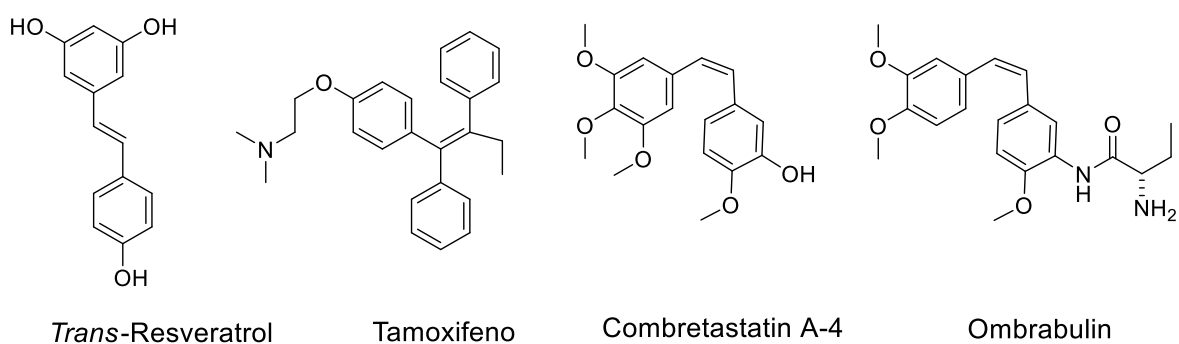


Figura 16. Estilbenos hidroxilados representativos.

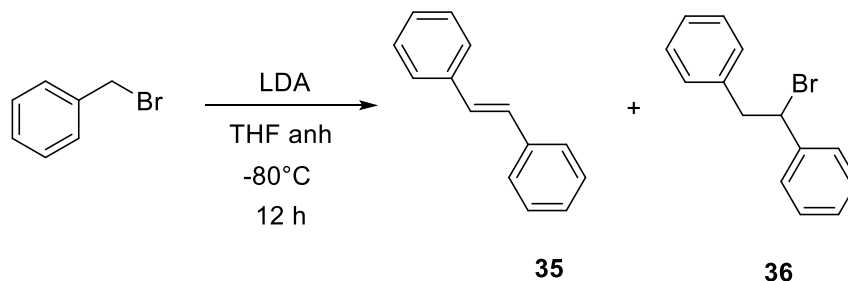
En relación con la síntesis de estos derivados del estilbeno se han utilizado los siguientes métodos clásicos:

1. Tipo condensación Aldolica
2. Método Siegrist
3. Reacción Wittig–Horner
4. Reacción de Heck
5. Reacciones de Negishi–Stille
6. Reacción de Barton–Kellogg–Staudinger

7. Reacción de McMurry

8. Reacción de Perkin

Ninguno de los métodos utiliza haluros de bencilo ni bases fuertes como el LDA, por lo que la obtención de **35** llamó la atención, ¿estamos frente a un nuevo método para la obtención de derivados del estilbeno? Con la finalidad de conocer cómo se estaba llevando a cabo la reacción repetimos está manteniendo las mismas condiciones, pero en esta ocasión prescindiendo de **27** y utilizando el bromuro de bencilo como material de partida. Después de 12 h a  $-80^{\circ}\text{C}$  (Esquema 14), **35** fue aislado nuevamente con rendimientos del 40%, pero **36** fue inesperado, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **36** (Figura 17) muestra una señal múltiple ( $\delta = 3.01$  ppm) que integra para 2H correspondiente a un  $\text{CH}_2$  y una señal doble de dobles desplazada a frecuencias altas ( $\delta = 4.89$  ppm) correspondiente a un CH que integra para 1H además de las señales de hidrógenos aromáticos ( $\delta = 7.27$  ppm) que integran para 10H, por lo que dos grupos aromáticos se encuentran presentes en la molécula. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  se observan los carbonos aromáticos (Figura 18). De esta manera se demuestra que el bromuro de bencilo sufrió una sustitución nucleofílica por parte de otro bromuro de bencilo **36** se obtuvo con rendimientos del 30%.



Esquema 14. Obtención del producto de sustitución a partir de BnBr.

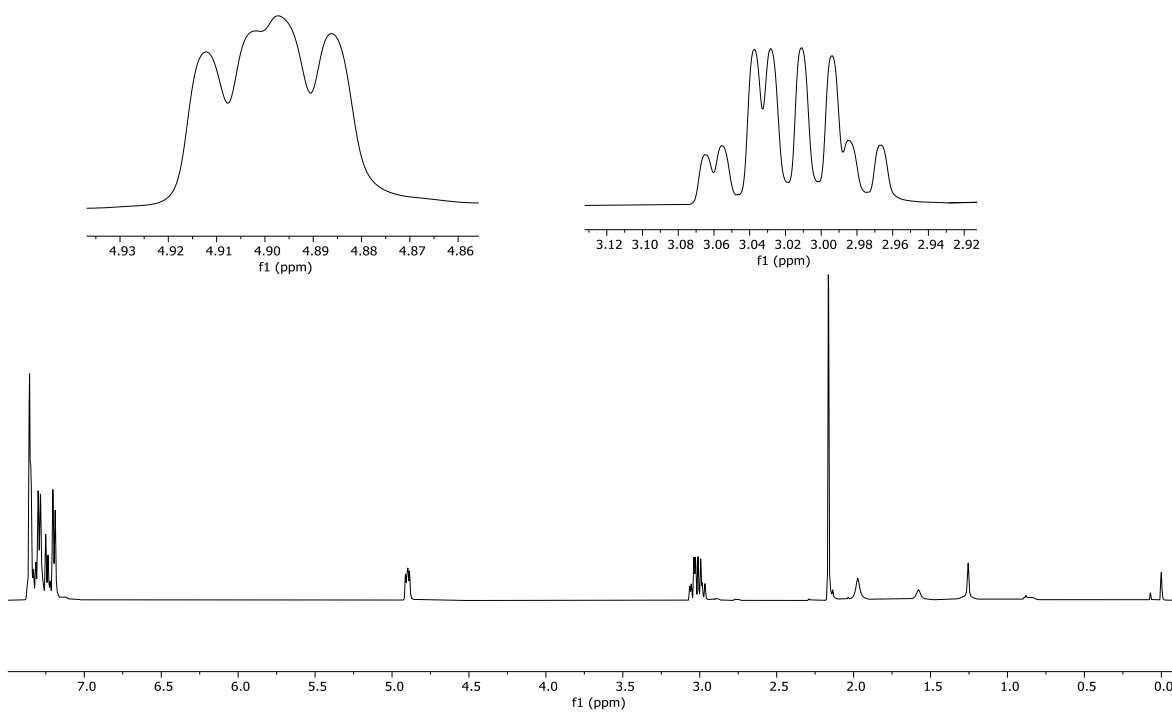


Figura 17. Espectro de <sup>1</sup>H de RMN del compuesto **36**.

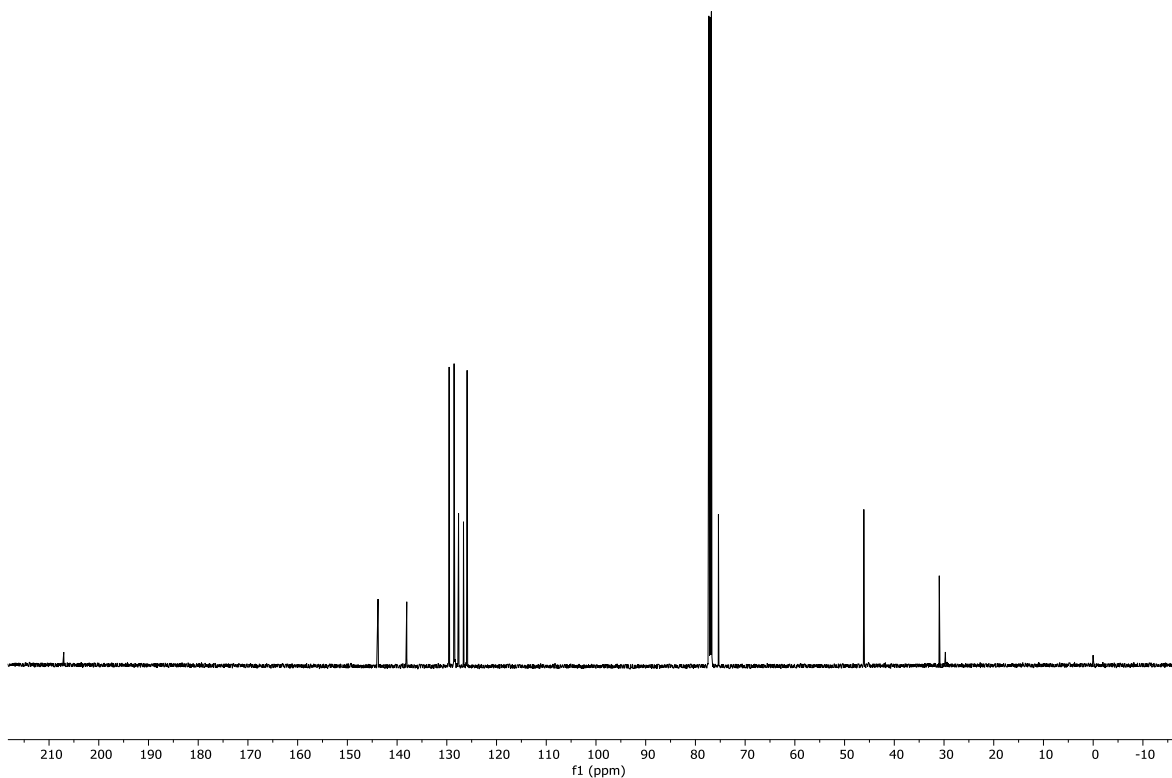
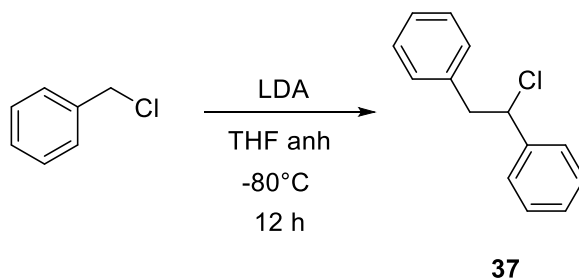


Figura 18. Espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN del compuesto **36**.

La misma prueba se hizo cambiando el bromuro de bencilo por el cloruro de bencilo, éste se trató bajo las mismas condiciones básicas dando así el compuesto de sustitución **37** como un sólido blanco en forma de agujas con un rendimiento del 36%. (Esquema 15).



Esquema 15. Obtención de **37** a partir del BnCl.

En el espectro de  $^1\text{H}$  de RMN se observa el mismo patrón de señales que para **36**, solo que, a un diferente desplazamiento debido a la electronegatividad del halogenuro, una señal múltiple ( $\delta = 3.35$  ppm) que integra para 2H y una doble triple ( $\delta = 5.03$  ppm) que integra para 1H (Figura 19) en el espectro de  $^{13}\text{C}$  también cambian los desplazamientos a frecuencias diferentes (Figura 20).

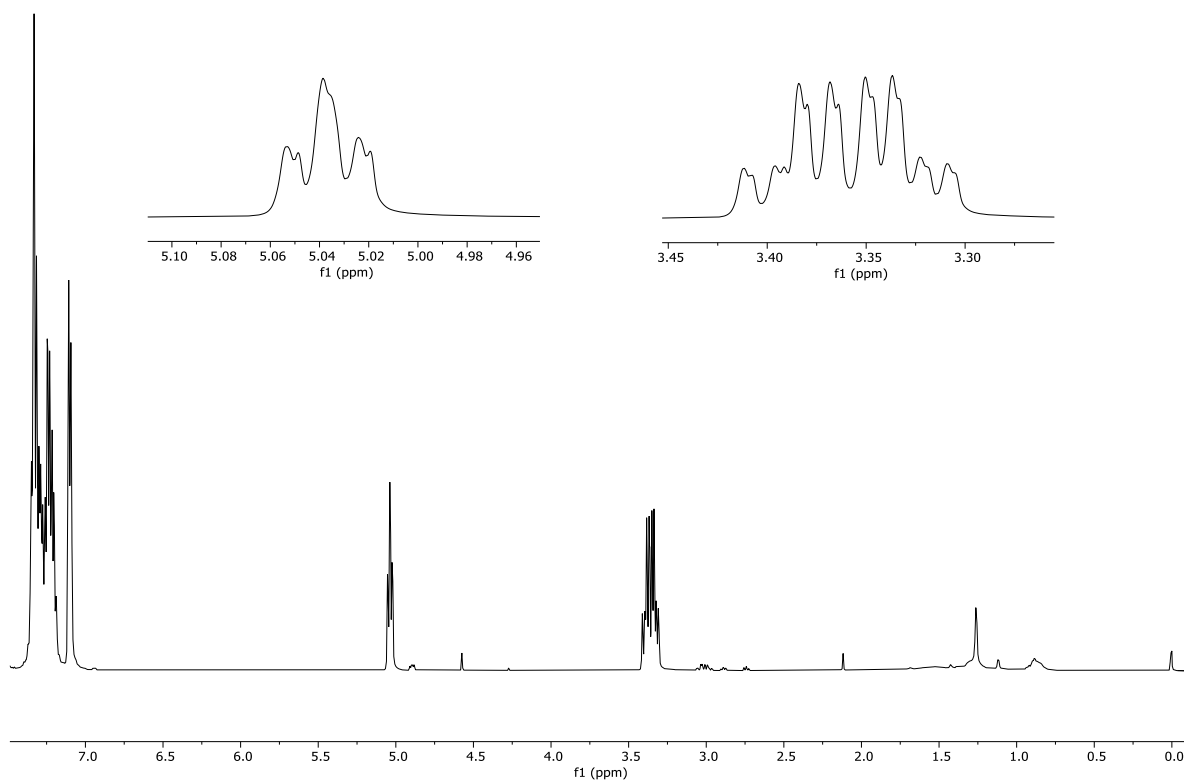


Figura 19. Espectro de  $^1\text{H}$  de RMN de **37**.

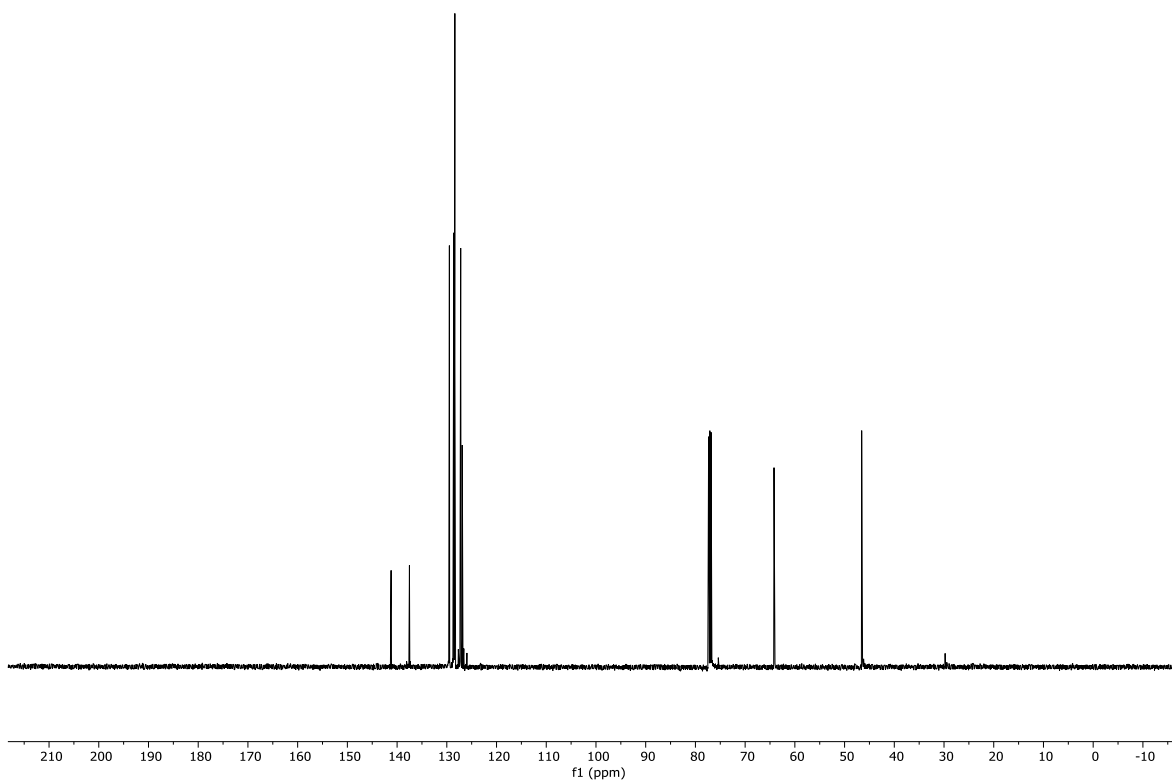


Figura 20. Espectro de  $^{13}\text{C}$  de RMN del compuesto **37**.

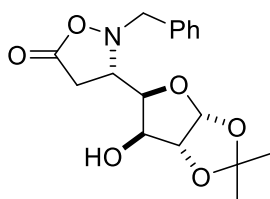
## Conclusiones

Los resultados obtenidos con base en la ruta sintética propuesta nos ayudan a concluir en lo siguiente:

- Se logró la obtención de la isoxazolidinona **27** con buenos rendimientos.
- Se determinaron las condiciones de hidrólisis para la obtención de **28**
- Se encontraron las condiciones idóneas para ruptura del enlace N-O, la apertura del ciclo de en **27** mediante hidrogenólisis, obteniendo así **30**.
- Se encontraron las condiciones para la ruptura simultánea de los enlaces C-N y C-CH<sub>2</sub>Ph para la obtención de **31**
- Con lo anterior llegamos a la obtención del éster de la **HDNJ**, desafortunadamente por falta de tiempo no logramos optimizar los rendimientos.
- Mediante condiciones no antes reportadas se sintetizó el *trans*-estilbeno.
- Se obtuvieron los compuestos **35**, **36** y **37** que son intermediarios en la síntesis de compuestos con potencial actividad biológica.

## Sección experimental:

Síntesis de (S)-2-bencil-3-((3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il) isoxazolidin-5-ona (**27**).



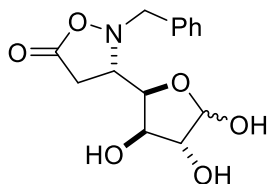
Una solución de BnNHOH.HCl (0.90 g; 5.65 mmol) se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sol, después de 10 min se agregó **7,3-LXF** (1.2 g; 5.65 mmol) disuelta en THF y se dejó en agitación durante 8 h a ta. La reacción se monitoreó por CCF y después de 12 h se observó que se había consumido toda la materia prima. La fase orgánica se extrajo con AcOEt (3x20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentró y evaporó a presión reducida para dar un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 1:1) obteniendo (**27**) 1.7 g (90%) de un sólido blanco.

Sólido blanco, R<sub>f</sub>= 1.2 (Hexano:acetato de etilo, 1:1) p.f.= 160-164 °C.

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$ (ppm): 1.31 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.72 (dd,  $J$ = 3.5, 8 Hz, 2H), 3.89 (dd,  $J$ = 8, 14 Hz, 1H), 4.14 (d,  $J$ = 14 Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J$ =2.5, 6 Hz, 1H), 4.20 (d,  $J$ = 2.5 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$ = 14 Hz, 1H), 4.48 (d,  $J$ = 3.5 Hz, 1H), 5.98 (d,  $J$ = 4 Hz, 1H), 7.37 (m, 5H).  
RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 26.18, 26.73, 32.55, 63.19, 63.22, 76.23, 80.24, 85.20, 104.97, 112.01, 128.30, 128.72, 129.77, 134.36, 174.00



Síntesis de (3*S*)-2-bencil-3-((2*R*,3*R*,4*R*)-3,4,5-trihidroxitetrahidrofuran-2-il) isoxazolidin-5-ona (**28**).



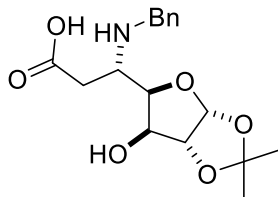
Una mezcla de **27** (0.1 g; 0.47 mmol) se disolvió en un sistema AcOH:H<sub>2</sub>O: H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (7:2:1) y se dejó en agitación durante 12 h a ta. La reacción se siguió por CCF y después de 12 h se vio la desaparición de **27**, posteriormente la mezcla se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sol, y se extrajo con AcOEt (3x20 mL) la fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentró y evaporó para dar 0.9 g un sólido blanco que se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo, 1:4) para dar (**28**) 0.075 g (80%) de un sólido blanco.

Sólido blanco, R<sub>f</sub>= 1.2 (acetato de etilo) p.f.= 157-160°C

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD):  $\delta$ (ppm): 2.92 (m, 2H), 3.77 (ddd,  $J$ = 10, 8, 2 Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J$ = 4, 2.5 Hz, 1H), 4.09 (d,  $J$ = 8 Hz, 1H), 4.15 (dd,  $J$ = 4, 2.5 Hz, 1H), 4.31 (t,  $J$ = 3.5, 2 Hz, 1H), 4.76 (d,  $J$ = 14.5 Hz, 1H), 5.47 (d,  $J$ = 4 Hz), 7.33 (m, 5H), 7.9 (s, 1H).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm): 32.93, 63.18, 64.93, 76.51, 80.35, 80.51, 91.19, 127.90, 174.53, 174.96.

Síntesis de ácido (*S*)-3-(bencilamino)-3-((3*aR*,5*R*,6*S*,6*aR*)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-il) propanóico (**30**).



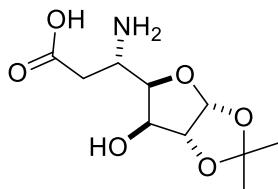
En un tubo sellado se pesó **27** (0.04 g; 0.12 mmol),  $\text{Mo}(\text{CO})_6$  (0.006 g; 0.02 mmol) y  $\text{NaBH}_4$  (0.005 g; 0.13 mmol), se disolvieron en 2 mL de un sistema  $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$  (1:1) y la mezcla se dejó en agitación durante 12 h a  $85^\circ\text{C}$ . La reacción se siguió por CCF y después de 12 h **27** se consumió, luego el medio de reacción se evaporó al vacío para dar un crudo de 0.06 g que se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:metanol, 9:1) obteniendo (**30**) 0.022 g (57%) de un aceite translúcido.

Sólido blanco,  $R_f = 2$  (cloroformo:metanol, 1:1) p.f. =  $152\text{--}155^\circ\text{C}$

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD):  $\delta$ (ppm): 1.31 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 2.54 (m, 2H), 3.68 (ddd,  $J = 8.5, 4.5, 4$  Hz, 1H), 4.17 (d,  $J = 3$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 4.30 (dd,  $J = 3, 9$  Hz, 1H), 4.37 (d,  $J = 13$  Hz, 1H), 4.52 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.98 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 7.45 (m, 5H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm): 24.97, 25.67, 32.13, 48.73, 54.96, 73.96, 79.79, 85.13, 105.12, 111.86, 128.88, 129.33, 175.82.

Síntesis de ácido (S)-3-amino-3-((3aR,5R,6S,6aR)-6-hidroxi-2,2-dimetiltetrahidrofuro[2,3-d][1,3]dioxol-5-il) propanóico (**31**).



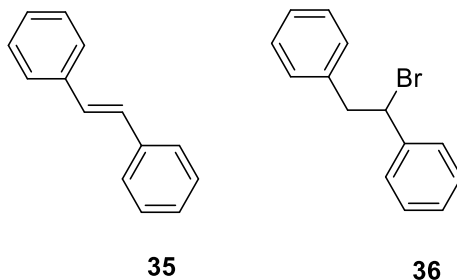
Una mezcla de **27** (0.04 g; 0.119 mmol) y Pd/C (80%) se disolvió en EtOH (2 mL) y se dejó en agitación a 100 psi, durante 12 h bajo atmósfera de hidrógeno en el hidrogenador, después de ese tiempo en la CCF se observó la consumación de **27**, luego la reacción se filtró por celite y se enjuagó con EtOH, el filtrado se evaporó dando un sólido amarillento (0.05 g) que se purificó por cromatografía en columna (cloroformo:metanol, 1:1), obteniendo 0.021 g (72%) de un sólido blanquecino.

Sólido blanco,  $R_f = 0.5$  (cloroformo:metanol, 1:1) p.f. = 142-146°C

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, MeOD):  $\delta$ (ppm): 1.30 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.69 (a, 1H), 4.18 (a, 1H), 4.20 (d,  $J = 3$ , 1H), 4.52 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 4$  Hz, 1H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz, MeOD)  $\delta$ (ppm): 25.02, 25.74, 35.37, 48.87, 74.19, 79.56, 85.51, 105.92, 11.76.

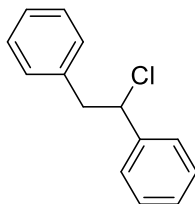
### Síntesis de (1-bromoetane-1,2-diil)dibenceno. (**36**)



En un matraz de 10 mL se disolvió DIPA (0.28 g; 2.8 mmol) recién destilada en THF anh. (1.5 mL) y se dejó en agitación por 10 min a  $-10^{\circ}\text{C}$ , luego se añadió n-BuLi (0.38 g; 6.05 mmol) a goteo y la mezcla se dejó en agitación por otros 10 min. Posteriormente a  $-78^{\circ}\text{C}$  se agregó una solución de BnBr (0.1 g; 0.58 mmol) en THF anh. (1.5 mL) a la primera solución a goteo, la mezcla se dejó en agitación por 12 h bajo atmósfera inerte. Después de este tiempo la reacción se siguió por CCF y no se observó la material prima, por lo que la mezcla se trató con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sol, la fase orgánica se se extrajo con AcOEt (3x10 mL), se secó y evaporó para dar un crudo de 0.8 g que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetate de etilo, 9.5:0.5) para dar **35** (40%) y **36** (30%) como sólidos cristalinos.

RMN 1H (**36**) (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$ (ppm): 3.01 (m, 2H) 4.89 (dd,  $J= 3, 6.5$  Hz, 1H) 7.27 (m, 10H).  
 RMN 13C (**36**) (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$ (ppm): 46.12, 75.36, 125.91, 126.64, 127.64, 128.43, 128.53, 129.53.

**Síntesis de (1-cloroetano-1,2-diil)dibenceno. (37)**



En un matraz de 10 mL se disolvió DIPA (0.28 g; 2.8 mmol) recién destilada en THF anh. (1.5 mL) y se dejó en agitación por 10 min a  $-10^{\circ}\text{C}$ , luego se añadió n-BuLi (0.38 g; 6.05 mmol) a goteo y la mezcla se dejó en agitación por otros 10 min. Posteriormente a  $-78^{\circ}\text{C}$  se agregó una solución de BnCl (0.1 g; 0.79 mmol) en THF anh. (1.5 mL) a la primera solución a goteo, la mezcla se dejó en agitación por 12 h bajo atmósfera inerte. Después de este tiempo la reacción se siguió por CCF y no se observó la material prima, por lo que la mezcla se trató con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sol, la fase orgánica se extrajo con AcOEt (3x10 mL), se secó y evaporó para dar un crudo de 0.92 g que se purificó por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo, 9.5:0.5) para dar **37** (36%) como un sólido cristalino en forma de agujas.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ ):  $\delta$ (ppm): 3.35 (m, 2H) 5.03 (dt,  $J= 7.5, 3, 4.5$  Hz, 1H) 7.22 (m, 10H).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$ (ppm): 46.56, 64.19, 126.88, 127.20, 128.38, 128.60, 129.48.

## Referencias:

- <sup>1</sup> Schjoldager, K. T.; Narimatsu, Y.; Joshi, H. J.; Clausen, H. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2020**, *12*, 729–749.
- <sup>2</sup> Gloster, T. M.; Vocadlo, D. J. *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 683–694.
- <sup>3</sup> Hu, T.; Wen, P.; Shen, W.; Liu, F.; Li, Q.; Li, E.; Liao, S.; Wu, H.; Zou, Y. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2189–2200.
- <sup>4</sup> Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Olden, K. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5215–5222.
- <sup>5</sup> Gruters, R. A.; Neefies, J. J.; Tersmette, M.; de Goede, R.E.Y.; Tulp, A.; Huisman, H.G.; Miedema, F.; Ploegh, H.L.; *Nature.* **1987**, *330*, 74–77.
- <sup>6</sup> Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From Synthesis to Therapeutic Applications*; Ed.; John Wiley & Sons: England, 2007; pp 1–467.
- <sup>7</sup> Hanessian, S. *Total Synthesis of Nature Products: The 'Chiron' Approach*; Ed.; Pergamon Press: U.K., 1983; pp 1–291
- <sup>8</sup> Ramírez, E.; Quintero, L.; Meza-León, R. L.; Sosa-Rivadeneira, M.; Cruz-Gregorio, S.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5751–5754.
- <sup>9</sup> Pérez-Bautista, J. A.; Meza-León, R. L.; Cruz-Gregorio, S.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4560–4562.
- <sup>10</sup> de la Rosa-Barrales, A.; Pérez-Bautista, J. A.; Cruz-Gregorio, S.; Meza-Leon, R.L.; Quintero, L.; Cortezano-Arellano, O.; Sartillo-Piscil, F. *Results Chem.* **2021**, *3*, 100174–100177.
- <sup>11</sup> Dhavale, D.D.; Matin, M.M. *Arkivoc.* **2004**, *3*, 110–132.
- <sup>12</sup> Szolcsányi, P.; Gracza, T.; Koman, M.; Prónayová, N.; Liptaj, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *29*, 2579–2597.
- <sup>13</sup> Le Bouc, G.; Thomassigny, C.; & Greck, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2006–2014.
- <sup>14</sup> Dumas, F.; Drège, E.; Joseph, D.; Greck, C.; Ligeour, C.; Thomassigny, C.; Moura, S. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1812–1818.
- <sup>15</sup> Zoidl, M.; Gonzalez Santana, A.; Torvisco, A.; Tysoe, C.; Siriwardena, A.; Whitters, S.G.; Wrodnigg, T.M. *Carbohydr. Res.* **2016**, *429*, 62–70.
- <sup>16</sup> Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *RSC Adv.* **2014**, *43*, 7430–7453.
- <sup>17</sup> Panfil, I.; Maciejewski, S.; Belzecki, C.; Chmielewski, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1527–1528.
- <sup>18</sup> Amaro Hernandez, A.G.; Rodriguez Tzompantzi, T.; Dávila García, A.; Meza-Leon, R.L.; Bernes, S. *IUCr.* **2020**, *5*, 1–4.
- <sup>19</sup> Burns, J.; Yokota, T.; Ashihara, H.; Lean, M.E.J.; Crozier, A. *J. Agr. Food Chem.* **2002**, *50*, 3337–3340.
- <sup>20</sup> Hart, J.H. *Annu. Rev. Phytopathol.* **1981**, *19*, 437–458.
- <sup>21</sup> Keskin, N.; Noyan, T.; Kunter, B. *Klin. Tip. Bilim.* **2009**, *29*, 1273–1279.
- <sup>22</sup> Fulda, S.; *Drug Discov. Today.* **2010**, *15*, 757–765.
- <sup>23</sup> Tsang, C.; Higgins, S.; Duthie, G.; Lean, M.E.J.; Crozier, A. *Free Radic. Res.* **2002**, *36*, 95–96.
- <sup>24</sup> Le Corre, L.; Chalabi, N.; Delort, L.; Bignon, Y.J.; Bernard-Gallon, D.J. *Mol. Nutr. Food Res.* **2005**, *49*, 462–471.
- <sup>25</sup> Larrosa, M.; Tomas-Barberan, F.A.; Espin, J.C. *Eur. J. Nutr.* **2004**, *43*, 275–284.
- <sup>26</sup> Pettit, G.R.; Singh, S.B. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 2390–2396.
- <sup>27</sup> Pettit, G.R.; Lippert III, J.W. *Anti-Cancer Drug Des.* **2000**, *15*, 203–216.
- <sup>28</sup> Chaudhary, A.; Pandeya, S.N.; Kumar, P.; Sharma, P.; Gupta, S.; Soni, N.; Verma, K.K.; Bhardwaj, G. *Med. Chem.* **2007**, *7*, 1186–1205.
- <sup>29</sup> Nam, N.H. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1697–1722.
- <sup>30</sup> Pettit, G.R.; Lippert III, J.W.; Herald, D.L.; Hamel, E.; Pettit, R.K. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 969–974.
- <sup>31</sup> Pettit, G.R.; Lippert III, J.W. *Chem. Abs.* **2001**, 798232.
- <sup>32</sup> Holwell, S.E.; Cooper, P.A.; Thompson, M.J.; Pettit, G.R.; Lippert III, J.W.; Martin, S.W.; Bibby, M.C. *Anticancer Res.* **2002**, *22*, 3933–3940.
- <sup>33</sup> Shnyder, S.D.; Cooper, P.A.; Pettit, G.R.; Lippert III, J.W.; Bibby, M.C.; *Anticancer Res.* **2003**, *23*, 1619–1623.

- <sup>34</sup> Kirwan, I.G.; Loadman, P.M.; Swaine, D.J.; Anthoney, D.A.; Pettit, G.R.; Lippert III, J.W.; Shnyder, S.D.; Cooper, P.A.; Bibby, M.C. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 1446-1453.
- <sup>35</sup> Tanpure, R.P.; Nguyen, B.L.; Strecker, T.E.; Aguirre, S.; Sharma, S.; Chaplin, D.J.; Siim, B.G.; Hamel, E.; Lippert, J.W.; Pettit, G.R.; Trawick, M.L.; Pinney, K.G. *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 1568-1574.
- <sup>36</sup> Simoni, D.; Invidiata, F.P.; Eleopra, M.; Marchetti, P.; Rondanin, R.; Baruchello, R.; Grisolia, G.; Tripathi, A.; Kellogg, G.E.; Durrant, D.; Lee, R.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 512-522.
- <sup>37</sup> Zoldakova, M.; Biersack, B.; Kostrhunova, H.; Ahmad, A.; Padhye, S.; Sarkar, F.H.; Schobert, R.; Brabec, V. *MedChemComm.* **2011**, *2*, 493-499.
- <sup>38</sup> Schobert, R.; Effenberger-Neidnicht, K.; Biersack, B. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* **2011**, *49*, 71-72.
- <sup>39</sup> Soria, J.C.; Bahleda, R.; Besse, B.; Sessa, C.; Calderone, R.G.; Gianni, L.; Del Conte, G.; Perotti, A.; Daghli, B.; Oprea, C. *Ejc Suppl.* **2010**, *8*, 122-123.
- <sup>40</sup> Lippert, J.W. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 605-615.